



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **109931** (13) **C2**  
(51) МПК (2015.01)

**A01N 43/54** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

**A61K 31/497** (2006.01)

**C07C 401/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	<b>а 2013 12083</b>	(72) Винахідник(и):	<b>Кларк Робін (US), Хінд Джордж (GB), Рей Ніколас (GB), Саджад Мохамед (GB)</b>
(22) Дата подання заявки:	<b>16.03.2012</b>	(73) Власник(и):	<b>КОРСЕПТ ТЕРАП'ЮТІКС, ІНК., 149 Commonwealth Drive, Menlo Park, California 94025, United States of America (US)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>26.10.2015</b>	(74) Представник:	<b>Слободянюк Оксана Олександрівна, реєстр. №216</b>
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>61/454,289</b>	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 2005070893 A2, 04.08.2005 US 7576076 B2, 18.09.2009 Blendsoe R. K. et al. Crystal Structure of the Glucocorticoid Receptor Ligand Binding Domain Reveals a Novel Mode of Receptor Dimerization and Coactivator Recognition // Cell. – 2002. – Vol. 110. – P. 93-105</b>
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>18.03.2011</b>		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US</b>		
(41) Публікація відомостей про заявку:	<b>25.02.2014, Бюл.№ 4</b>		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>26.10.2015, Бюл.№ 20</b>		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/US2012/029376, 16.03.2012</b>		

## (54) ПІРИМІДИНЦИКЛОГЕКСИЛЬНІ МОДУЛЯТОРИ ГЛЮКОКОРТИКОЇДНИХ РЕЦЕПТОРІВ

### (57) Реферат:

Даний винахід пропонує клас піримідиндіонциклогексильних сполук і способи застосування цих сполук як модуляторів глюкостероїдних рецепторів.

UA 109931 C2



Перехресні посилання на споріднені заявки

Даний винахід заявляє пріоритет попередньої заявки на винахід США № 61/454 289 від 18 березня 2011 року, яка включається в даний винахід у всій своїй повноті для будь-яких цілей.

Рівень техніки

У більшості видів, включаючи людини, фізіологічним глюкокортикоїдом є кортизол (гідрокортизон). Глюкокортикоїди секретують у відповідь на дію АКТГ (кортикотропіну), який демонструє як коливання відповідно до циркадного ритму, так і підвищення рівня у відповідь на стрес і їжу. Рівні кортизолу змінюються протягом хвилин у відповідь велику кількість фізичних та фізіологічних стресів, включаючи травми, хірургічне втручання, фізичні вправи, стан тривоги і депресію. Кортизол є стероїдом і діє через зв'язування із внутрішньоклітинним глюкокортикоїдним рецептором (ГР). У людини глюкокортикоїдні рецептори представлені двома формами: лігандозв'язуваною ГР-альфа формою, що складається з 777 амінокислот, і ГР-бета ізоформою, яка відрізняється тільки п'ятнадцятьма останніми амінокислотами. Ці обидва типи ГР мають високу спорідненість для своїх специфічних лігандів і, як вважається, функціонують через однакові шляхи передачі сигналу.

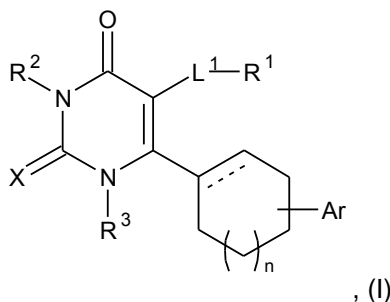
Біологічні ефекти кортизолу, включаючи ті, що викликані гіперкортизолемією, можуть модулюватися на рівні ГР із застосуванням модуляторів рецепторів, таких як агоністи, часткові агоністи й антагоністи. Кілька різних класів таких агентів здатні блокувати фізіологічні ефекти зв'язування агоністів із ГР. Ці антагоністи включають сполуки, які при зв'язуванні із ГР блокують здатність агоніста ефективно зв'язуватися й/або активувати ГР. Було показано, що один такий відомий антагоніст ГР, міфепристон, є ефективним анти-глюкокортикоїдним агентом у людини (Bertagna (1984) J. Clin. Endocrinol. Metab. 59:25). Міфепристон зв'язується із ГР із високою спорідненістю з константою дисоціації (Kd), яка дорівнює  $10^{-9}$  М (Cadepond (1997) Annu. Rev. Med. 48:129).

Крім кортизолу, біологічні ефекти інших стероїдів можуть модулюватися на рівні ГР із застосуванням модуляторів рецепторів, таких як агоністи, часткові агоністи й антагоністи. При введенні суб'єктам, які цього потребують, стероїди можуть забезпечувати як потрібні терапевтичні ефекти, наприклад, шляхом стимулювання транскрипції глюкокортикоїдних рецепторів, так і негативні побічні ефекти, наприклад, шляхом хронічної трансактивації глюкокортикоїдних рецепторів. У даній галузі техніки необхідні нові композиції й способи для модуляції глюкокортикоїдних рецепторів. Дивно, але даний винахід задовольняє ці та інші потреби.

Розкриття винаходу

В одному втіленні даний винахід надає сполуку формули I:

35



де пунктирна лінія або відсутня, або позначає зв'язок. X позначає O або S. R<sup>1</sup> позначає циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, необов'язково заміщений від 1 до 3 групами R<sup>1a</sup>. Кожна група R<sup>1a</sup> позначає незалежно H, C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкеніл, C<sub>2-6</sub> алкиніл, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> алкіл-OR<sup>1b</sup>, галоген, C<sub>1-6</sub> галоалкіл, C<sub>1-6</sub> галоалкокси, -OR<sup>1b</sup>, -NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -C(O)R<sup>1b</sup>, -C(O)OR<sup>1b</sup>, -OC(O)R<sup>1b</sup>, -C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1b</sup>C(O)R<sup>1c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>1b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил. R<sup>1b</sup> і R<sup>1c</sup> кожен є H або C<sub>1-6</sub> алкілом. R<sup>2</sup> позначає H, C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>1-6</sub> алкіл-OR<sup>1b</sup>, C<sub>1-6</sub> алкіл- NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup> або C<sub>1-6</sub> алкілен-гетероциклоалкіл. R<sup>3</sup> позначає H або C<sub>1-6</sub> алкіл. Ar позначає арил, необов'язково заміщений 1-4 групами R<sup>4</sup>. Кожна група R<sup>4</sup> позначає H, C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>1-6</sub> алкокси, галоген, C<sub>1-6</sub> галоалкіл або C<sub>1-6</sub> галоалкокси. L<sup>1</sup> позначає зв'язок або C<sub>1-6</sub> алкілен. Підрядкова буква n позначає ціле число від 0 до 3. Солі й ізомери перерахованих тут сполук також включені в даний винахід.

У другому втіленні даний винахід пропонує фармацевтичну композицію, яка включає фармацевтично прийнятний наповнювач і сполуку формули I.

У третьому втіленні даний винахід пропонує спосіб лікування розладу або стану шляхом модулювання глюкокортикоїдного рецептора, який передбачає введення суб'єктові, який

потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, тим самим забезпечуючи лікування даного розладу або стану.

У четвертому втіленні даний винахід пропонує спосіб лікування розладу або стану із застосуванням антагоніста глюкокортикоїдного рецептора, який передбачає введення суб'єктові, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули I.

Короткий опис креслень

Фіг. 1 показує спосіб одержання сполук даного винаходу.

Фіг. 2 показує додатковий спосіб одержання сполук даного винаходу.

Здійснення винаходу

I. Загальні зауваження

Даний винахід пропонує сполуки, здатні модулювати глюкокортикоїдний рецептор (ГР), і які, таким чином, забезпечують бажані терапевтичні ефекти. Сполуки включають бензилпіримідиндіон-циклогексил-фенілі. Даний винахід також пропонує способи лікування захворювань і розладів шляхом модулювання рецептора ГР сполуками даного винаходу.

II. Визначення

Використовувані тут скорочення мають своє звичайне значення, прийняте в галузях хімії й біології.

Там де групи замісників визначені своїми звичайними хімічними формулами, написаними зліва направо, вони так само включають хімічно ідентичні замісники, які будуть виходити при написанні структури справа наліво, наприклад,  $-\text{CH}_2\text{O}-$  позначає еквівалент  $-\text{OCH}_2-$ .

У використуванні тут значенні термін "алкіл" позначає лінійний або розгалужений, насичений, аліфатичний радикал, що має зазначене число атомів вуглецю. Наприклад,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкіл включає, але ними не обмежується, метил, етил, пропіл, бутіл, пентил, гексил, ізопропіл, ізобутіл, вторбутіл, третбутіл тощо.

У використуванні тут значенні термін "алкілен" позначає лінійний або розгалужений алкілен із числом атомів вуглецю від 1 до 7, тобто, двовалентний вуглеводневий радикал із числом атомів вуглецю від 1 до 7, наприклад, лінійний алкілен позначає двовалентний радикал формули  $-(\text{CH}_2)_n-$ , де  $n$  рівне 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7. Переважно алкілен є лінійним алкіленом із числом атомів вуглецю від 1 до 4, наприклад, ланцюг метилену, етилену, пропілену або бутілену, або ланцюг метилену, етилену, пропілену або бутілену, однозаміщений  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкілом (переважно метилом) або двічі заміщений по тому самому або різним атомам вуглецю  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкілом (переважно метилом), із загальним числом атомів вуглецю до й включаючи 7. Фахівець у даній галузі техніки повинен розуміти, що єдиний атом вуглецю в алкілені може бути двовалентним, як в  $-\text{CH}((\text{CH}_2)_n\text{CH}_3)-$ , де  $n=0-5$ .

Термін "алкеніл", у тому значенні, яке тут використовується, позначає або лінійний, або розгалужений вуглеводень, який містить від 2 до 6 атомів вуглецю, що має, щонайменше, один подвійний зв'язок. Приклади алкенільних груп включають, але ними не обмежуються: вініл, пропеніл, ізопропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, ізобутеніл, бутадієніл, 1-пентеніл, 2-пентеніл, ізопентеніл, 1,3-пентадієніл, 1,4-пентадієніл, 1-гексеніл, 2-гексеніл, 3-гексеніл, 1,3-гексадієніл, 1,4-гексадієніл, 1,5-гексадієніл, 2,4-гексадієніл або 1,3,5-гексатрієніл. Алкенільні групи також можуть мати від 2 до 3, від 2 до 4, від 2 до 5, від 3 до 4, від 3 до 5, від 3 до 6, від 4 до 5, від 4 до 6 і від 5 до 6 атомів вуглецю. Алкенільні групи звичайно є одновалентними, але можуть бути двовалентними, як у випадку, коли алкенільна група зв'язує разом два компоненти.

Термін "алкініл", у тому значенні, яке тут використовується, позначає або лінійний, або розгалужений вуглеводень, який містить від 2 до 6 атомів вуглецю, що має, щонайменше, один потрійний зв'язок. Приклади алкінільних груп включають, але ними не обмежуються: ацетиленіл, пропиніл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, ізобутиніл, втор-бутиніл, бутадієніл, 1-пентиніл, 2-пентиніл, ізопентиніл, 1,3-пентадиїніл, 1,4-пентадиїніл, 1-гексиніл, 2-гексиніл, 3-гексиніл, 1,3-гексадиїніл, 1,4-гексадиїніл, 1,5-гексадиїніл, 2,4-гексадиїніл або 1,3,5-гексатріїніл. Алкінільні групи також можуть мати від 2 до 3, від 2 до 4, від 2 до 5, від 3 до 4, від 3 до 5, від 3 до 6, від 4 до 5, від 4 до 6 і від 5 до 6 атомів вуглецю. Алкінільні групи зазвичай є одновалентними, але можуть бути двовалентними, як у випадку, коли алкінільна група зв'язує разом два компоненти.

Термін "алкокси", у тому значенні, яке тут використовується, позначає алкільний радикал, як описано вище, який також має один кисневий замісник, здатний до ковалентного приєднання до іншого вуглеводню, наприклад, метокси, етокси або  $t$ -бутокси групи.

Термін "галоген", у тому значенні, яке тут використовується, сам як такий або як частина іншого замісника позначає, якщо не зазначено іншого, атом фтору, хлору, бром або йоду.

Термін "галоалкіл", у тому значенні, яке тут використовується, позначає алкіл, як визначено вище, у якому деякі або всі атоми водню замінені на атоми галогенів. Галоген (гало) переважно позначає хлор або фтор, але може також позначати бром або йод. Наприклад, галоалкіл

включає трифторметил, фторметил, 1,2,3,4,5-пентафтор-феніл тощо. Термін "перфтор" визначається як сполука або радикал, який містить, щонайменше, два доступні водні заміщених на фтор. Наприклад, перфторметан позначає 1,1,1- трифторметил.

5 Термін "галоалкокси", у тому значенні, яке тут використовується, позначає алкокси, як визначено вище, у якому деякі або всі атоми водню замінені на атоми галогенів. "Галоалкокси" включає моногалоалкіл(окси) і полігалоалкіл(окси).

Термін "алкіламін", у тому значенні, яке тут використовується, позначає алкільні групи, як визначено вище, які містять одну або більше аміногруп. Аміногрупи можуть бути первинними, вторинними або третинними. Алкіламін може бути додатково заміщеним гідрокси групою. 10 Алкіламіни, придатні в даному винаході, включають, але ними не обмежуються: етиламін, пропіламін, ізопропіламін, етилендіамін і етаноламін. Аміногрупа може зв'язувати алкіламін із точкою приєднання до іншої частини сполуки, знаходитися в омега-положенні алкільної групи, або зв'язувати разом, щонайменше, два атоми вуглецю в алкільній групі. Фахівець у даній галузі техніки повинен розуміти, що інші алкіламіни також можуть бути застосованими в даному 15 винаході.

Термін "циклоалкіл", у тому значенні, яке тут використовується, позначає насичену або частково ненасичену, моноциклічну, зливу біциклічну або зв'язану поліциклічну кільцеву структуру, яка містить від 3 до 12 атомів у кільці або зазначене число атомів. Наприклад,  $C_3$ - $C_8$  20 циклоалкіл включає циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил. Циклоалкіл також включає норборніл і адамантил.

Термін "гетероциклоалкіл", у тому значенні, яке тут використовується, позначає систему кілець, що має від трьох кільцевих членів до приблизно 20 кільцевих членів і від 1 до приблизно 5 гетероатомів, таких як N, O і S. Додаткові гетероатоми також можуть бути придатними, включаючи, але ними не обмежуючись, B, Al, Si і P. Гетероатоми також можуть бути окиснені, 25 як, наприклад, але цим не обмежуючись,  $-S(O)-$  і  $-S(O)_2-$ . Наприклад, гетероцикл включає, але ними не обмежується, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофеніл, морфолін, піролідиніл, піролініл, імідазолідиніл, імідазолиніл, піразолідиніл, піразолиніл, піперазиніл, піперидиніл, індолиніл, хінуклідиніл і 1,4-диокса-8-аза-спіро[4,5]дец-8-іл.

Термін "алкілен-гетероциклоалкіл", у тому значенні, яке тут використовується, позначає гетероциклоалкільну групу, як визначено вище, яка приєднана до іншої групи через алкілен. 30 Гетероциклоалкіл і група, до якої гетероциклоалкіл приєднаний через алкілен, можуть бути пов'язані з тим самим атомом або з різними атомами алкілену.

Термін "арил" у тому значенні, яке тут використовується, позначає, якщо не зазначено іншого, поліненасичений, ароматичний, вуглеводневий замісник, який може бути представлений 35 одним кільцем або багатьма кільцями (переважно від 1 до 3 кілець), які конденсовані разом або ковалентно зв'язані один з одним. Приклади включають, але ними не обмежуються: феніл, біфеніл, нафтил і бензил.

Термін "гетероарил", у тому значенні, яке тут використовується, позначає арильні групи (або кільця), які містять від одного до чотирьох гетероатомів, обраних з поміж N, O і S, де атоми 40 азоту й сірки є необов'язково окисненими, і атом(и) азоту є необов'язково четвертинними. Гетероарильна група може бути приєднана до іншої частини молекули через вуглець або гетероатом. Необмежуючі приклади арильних і гетероарильних груп включають: феніл, 1-нафтил, 2-нафтил, 4-біфеніл, 1-піроліл, 2-піроліл, 3-піроліл, 3-піразоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл, піразиніл, 2-оксазоліл, 4-оксазоліл, 2-феніл-4-оксазоліл, 5-оксазоліл, 3-ізоксазоліл, 4-ізоксазоліл, 5-ізоксазоліл, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл, 5-тіазоліл, 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 45 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 2-піримідил, 4-піримідил, 5-бензотіазоліл, пуриніл, 2-бензімідазоліл, 5-індоліл, 1-ізохіноліл, 5-ізохіноліл, 2-хіноксалиніл, 5-хіноксалиніл, 3-хіноліл і 6-хіноліл. Замісники для кожної із зазначених вище арильних і гетероарильних кільцевих систем обираються із групи придатних замісників, описаних нижче.

Для стислості, термін "арил" при використанні в комбінації з іншими термінами (наприклад, арилокси, арилтіоокси, арилалкіл) містить у собі як арильні, так і гетероарильні кільця, як 50 визначено вище. Таким чином, це означає, що термін "арилалкіл" включає такі радикали, у яких арильна група приєднана до алкільної групи (наприклад, бензил, фенетил, піридилметил тощо), включаючи такі алкільні групи, у яких атом вуглецю (наприклад, метиленова група) замінений, 55 наприклад, на атом кисню (наприклад, феноксиметил, 2-піридилоксиметил, 3-(1-нафтилокси)пропіл тощо). Аналогічно до цього, це означає, що термін "гетероарилалкіл" включає такі радикали, у яких гетероарильна група приєднана до алкільної групи.

Це означає, що кожний із зазначених вище термінів (наприклад, "алкіл", "арил" і "гетероарил") включає як заміщену, так і незаміщену форми зазначеного радикала. Приклади 60 замісників для кожного типу радикалів представлені нижче.

Замісниками для алкільних і гетероалкільних радикалів (включаючи такі групи, часто позначувані як алкілен, алкеніл, гетероалкілен, гетероалкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, циклоалкеніл і гетероциклоалкеніл) можуть бути одна або більше з поміж груп, обраних з, але ними не обмежуючись: -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -галоген, -SiR'R'R'', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR'R'', -NR'C(O)<sub>2</sub>R', -NR-C(NR'R'R'')=NR'', -NR-C(NR'R'')=NR'', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -NR(SO<sub>2</sub>)R', -CN і -NO<sub>2</sub> у різній кількості від нуля до (2m'+1), де m' це загальне число атомів вуглецю в такому радикалі. R', R'', R''' і R'''' кожний бажано незалежно один від одного позначають водень, заміщений або незаміщений гетероалкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероциклоалкіл, заміщений або незаміщений арил (наприклад, арил, заміщений 1-3 галогенами), заміщений або незаміщений алкіл, алкокси або тіоалкокси групи, або ариалкільні групи. Коли сполука даного винаходу включає більш ніж одну R групу, наприклад, кожна з R груп незалежно вибирається як кожна з R', R'', R''' і R'''' груп, коли присутня більш ніж одна з таких груп. Коли R' і R'' приєднані до того самого атому азоту, вони можуть бути об'єднані із цим атомом азоту з утворенням 4-, 5-, 6-, або 7-членного кільця. Наприклад, це означає, що -NR'R'' включає, але ними не обмежується, 1-піролідиніл і 4-морфолініл. З наведеного вище обговорення замісників фахівець у даній галузі техніки буде розуміти, що термін "алкіл" буде включати групи, що включають атоми вуглецю, пов'язані із групами, відмінними від груп водню, такими як галоалкіл (наприклад, -CF<sub>3</sub> і -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) і ацил (наприклад, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CF<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> і т.п.).

Подібно замісникам, описаним для алкільного радикала, замісники для арильних і гетероарильних груп є різноманітними й вибираються, наприклад, з: галогену, -OR', -NR'R'', -SR', -галогену, -SiR'R'R'', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR'R'', -NR'C(O)<sub>2</sub>R', -NR-C(NR'R'R'')=NR'', -NR-C(NR'R'')=NR'', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -NR(SO<sub>2</sub>)R', -CN і -NO<sub>2</sub>, -R', -N<sub>3</sub>, -CH(Ph)<sub>2</sub>, фтор(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси й фтор(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, у кількості від нуля до загального числа відкритих валентностей ароматичної кільцевої системи; і де R', R'', R''' і R'''' бажано незалежно вибираються з водню, заміщеного або незаміщеного алкілу, заміщеного або незаміщеного гетероалкілу, заміщеного або незаміщеного циклоалкілу, заміщеного або незаміщеного гетероциклоалкілу, заміщеного або незаміщеного арилу й заміщеного або незаміщеного гетероарилу. Коли сполука даного винаходу включає більш ніж одну R групу, наприклад, кожна з R груп незалежно вибирається як кожна з R', R'', R''' і R'''' груп, коли присутня більш ніж одна з таких груп.

Коли два замісники є "необов'язково зв'язаними один з одним з утворенням кільця", ці два замісники ковалентно зв'язані разом з атомом або атомами, до яких ці два замісники приєднані, з утворенням заміщеного або незаміщеного арильного, заміщеного або незаміщеного гетероарильного, заміщеного або незаміщеного циклоалкільного або заміщеного або незаміщеного гетероциклоалкільного кільця.

"Сіль" означає кислі або лужні солі сполук, застосовуваних у способах даного винаходу. Ілюстративні приклади фармацевтично придатних солей являють собою солі мінеральних кислот (соляна кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота тощо), солі органічних кислот (оцтова кислота, пропіонова кислота, глутамінова кислота, лимонна кислота тощо), солі четвертинного амонію (метил йодид, етил йодид тощо). Необхідно розуміти, що фармацевтично придатні солі є нетоксичними. Додаткова інформація про придатні фармацевтично прийнятні солі може бути знайдена в книзі Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, яка включається в даний винахід шляхом посилання.

"Гідрат" позначає сполуку, яка перебуває в комплексі, щонайменше, з однією молекулою води. Сполуки запропоновані даним винаходом можуть перебувати в комплексі з від 1 до 10 молекул води.

"Ізомери" позначають сполуки з однаковою хімічною формулою, які різняться за структурою.

"Таутомер" позначає один із двох або більше структурних ізомерів, які існують у рівновазі і які легко перетворюються з однієї форми в іншу.

Фрази "фармацевтично прийнятний наповнювач" і "фармацевтично прийнятний носій", в тому значенні, в якому вони використовуються тут, позначають речовину, яка допомагає введенню активного агента і його усмоктуванню суб'єктом і може бути включена в композицію даного винаходу, не викликаючи значного шкідливого токсикологічного ефекту в пацієнта. Нелімітуючі приклади таких фармацевтично придатних наповнювачів включають: воду, NaCl, стандартні сольові розчини, розчин Рінгера з лактатом, стандартну сахарозу, стандартну глюкозу, зв'язувальні речовини, наповнювачі, дезинтегруючі агенти, лібриканти, покривні агенти, підсолоджувачі, ароматизатори і барвники тощо. Спеціаліст в даній галузі техніки зрозуміє, що інші фармацевтичні наповнювачі також можуть бути застосованими в даному

винаході.

Терміни "лікувати", "виліковування", "лікування", в тому значенні, в якому вони використовуються тут, позначають будь-які ознаки успішності лікування або полегшення при травмі, патології або стані, включаючи будь-який об'єктивний або суб'єктивний параметр, такий як полегшення, ремісія, усунення симптомів або приведення травми, патології або стану в більш стерпний стан для пацієнта, уповільнення швидкості дегенерації або погіршення, приведення кінцевої стадії дегенерації в менш шкідливий для здоров'я стан, поліпшення фізичного або психічного стану пацієнта. Усунення або полегшення симптомів може ґрунтуватися на об'єктивних або суб'єктивних параметрах, включаючи результати фізичних досліджень, нейропсихіатричних обстежень і/або психіатричної оцінки.

Терміни "захворювання" або "стан", в тому значенні, в якому вони використовуються тут, позначають стан організму або стан здоров'я пацієнта або суб'єкта, який одержував лікування із застосуванням модуляторів глюкокортикоїдних рецепторів даного винаходу. Приклади захворювань або станів включають, але ними не обмежуються: ожиріння, гіпертензію, депресію, тривожність і синдром Кушинга.

Фраза "глюкокортикоїдний рецептор (ГР)", в тому значенні, в якому вона використовується тут, позначає родину внутрішньоклітинних рецепторів, які специфічно зв'язують кортизол і/або аналоги кортизолу (наприклад, дексаметазон). Глюкокортикоїдний рецептор також позначається як "рецептор кортизолу". Термін включає ізоформи ГР, рекомбінантний ГР і мутантний ГР.

У використуванні тут значенні термін "модулювання глюкокортикоїдного рецептора" позначає способи для регулювання відповіді глюкокортикоїдного рецептора на глюкокортикоїди, антагоністи, агоністи й часткові агоністи глюкокортикоїдів. Способи включають контактування глюкокортикоїдного рецептора з ефективною кількістю або антагоніста, або агоніста або часткового агоніста й визначення зміни активності ГР.

У використуванні тут значенні термін "модулятор глюкокортикоїдного рецептора" позначає будь-яку композицію або сполуку, які модулюють зв'язування агоніста глюкокортикоїдного рецептора (ГР), такого як кортизол або аналогів кортизолу, як синтетичних, так і природних, із ГР. Модулювання може включати часткове або повне інгібування (протидія) зв'язування агоніста ГР із ГР. Термін "специфічний антагоніст глюкокортикоїдного рецептора" позначає будь-яку композицію або сполуку, які інгібують будь-яку біологічну відповідь, обумовлену зв'язуванням агоніста із ГР. Під словом "специфічний" ми маємо на увазі речовину, яка переважно зв'язується із ГР, скоріше, ніж з іншими ядерними рецепторами, такими як рецептор мінералокортикоїдів (МР) або рецептор прогестерона (ПР). Модулятори ГР даного винаходу включають наведені нижче сполуки формули I.

У використуванні тут значенні термін "протидія ("антагонізм")" позначає блокування зв'язування агоніста з молекулою рецептора або інгібування сигналу, який викликає комплекс агоніст-рецептор. Антагоніст рецептора блокує або послабляє опосередковані агоністом відповіді.

У використуванні тут значенні терміни "пацієнт" або "суб'єкт" позначають живий організм, що страждає від або схильний до стану, який може виліковуватися шляхом уведення фармацевтичної композиції, наданої даним винаходом. Необмежуючі приклади включають людину, інших ссавців і інших тварин, що не належать до ссавців.

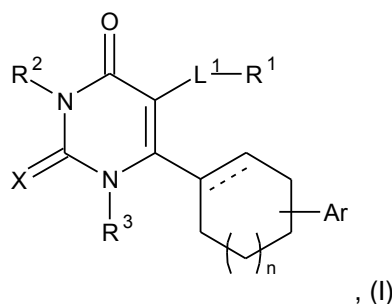
У використуванні тут значенні фраза "терапевтично ефективна кількість" позначає кількість кон'югованого функціонального агента або фармацевтичної композиції, придатної для лікування або полегшення встановленої хвороби або стану, або для демонстрації помітного терапевтичного або інгібіторного ефекту. Ефект може бути визначений за допомогою будь-якого способу, відомого в даній галузі техніки.

Уживані тут невизначені артиклі відносно групи замісників або "групи-замісника" позначають, щонайменше, один замісник. Наприклад, коли сполука заміщена алкілом або арилом, дана сполука необов'язково заміщена, щонайменше, одним алкілом і/або, щонайменше, одним арилом, де кожний алкіл і/або арил є необов'язково різним. В іншому прикладі, де сполука заміщена групою-замісником, сполука заміщена, щонайменше, однієї групою-замісником, де кожна група-замісник є необов'язково різною.

Опис сполук даного винаходу обмежений принципами хімічного зв'язування, відомими фахівцям у даній галузі техніки. Відповідно до цього, коли група може бути заміщена одним або більшим числом замісників, такі замісники вибираються таким чином, щоб відповідати принципам хімічного зв'язування й давати сполуки, які не є внутрішньо нестабільними й/або про які відомо середньому фахівцеві в даній галузі техніки, що вони ймовірно будуть нестабільні у звичайних умовах, таких як водяні розчини, нейтральні або фізіологічні умови.

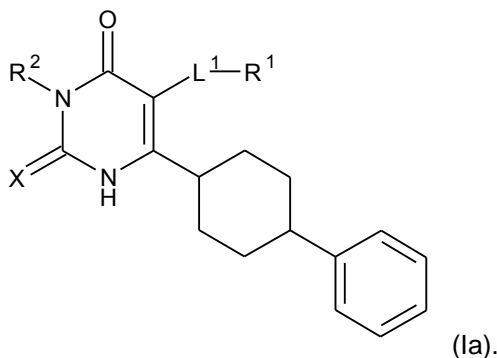
III. Сполуки

У деяких втіленнях даний винахід надає сполуку формули I:

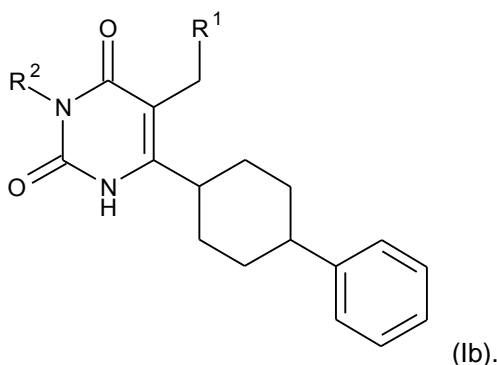


- 5 де пунктирна лінія відсутня або позначає зв'язок. X позначає O або S. R<sup>1</sup> позначає циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, необов'язково заміщений від 1 до 3 R<sup>1a</sup> групами. Кожна з R<sup>1a</sup> груп позначає незалежно H, C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкеніл, C<sub>2-6</sub> алкініл, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> алкіл-OR<sup>1b</sup>, галоген, C<sub>1-6</sub> галоалкіл, C<sub>1-6</sub> галоалкокси, -OR<sup>1b</sup>, -NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -C(O)R<sup>1b</sup>, -C(O)OR<sup>1b</sup>, -OC(O)R<sup>1b</sup>, -C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1b</sup>C(O)R<sup>1c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>1b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил. R<sup>1b</sup> і R<sup>1c</sup> групи представляють кожна H або C<sub>1-6</sub> алкіл. R<sup>2</sup> позначає H, C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>1-6</sub> алкіл-OR<sup>1b</sup>, C<sub>1-6</sub> алкіл-NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup> або C<sub>1-6</sub> алкілен-гетероциклоалкіл. R<sup>3</sup> позначає H або C<sub>1-6</sub> алкіл. Ar позначає арил, необов'язково заміщений 1-4 R<sup>4</sup> групами. Кожна група R<sup>4</sup> позначає H, C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>1-6</sub> алкокси, галоген, C<sub>1-6</sub> галоалкіл або C<sub>1-6</sub> галоалкокси. L<sup>1</sup> позначає зв'язок або C<sub>1-6</sub> алкілен. Підрядкова буква n позначає ціле число від 0 до 3. Також
- 10 включеними є солі й ізомери зазначених тут сполук.
- 15

У деяких інших втіленнях даний винахід надає сполуку формули Ia:

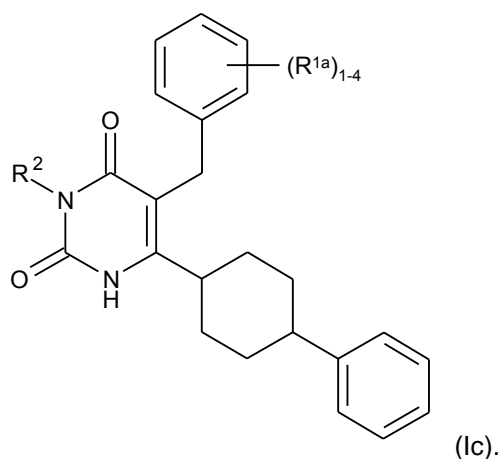


- 20 У деяких втіленнях L<sup>1</sup> позначає метилен. В інших втіленнях Ar позначає феніл.  
У деяких втіленнях даний винахід надає сполуку формули Ib:



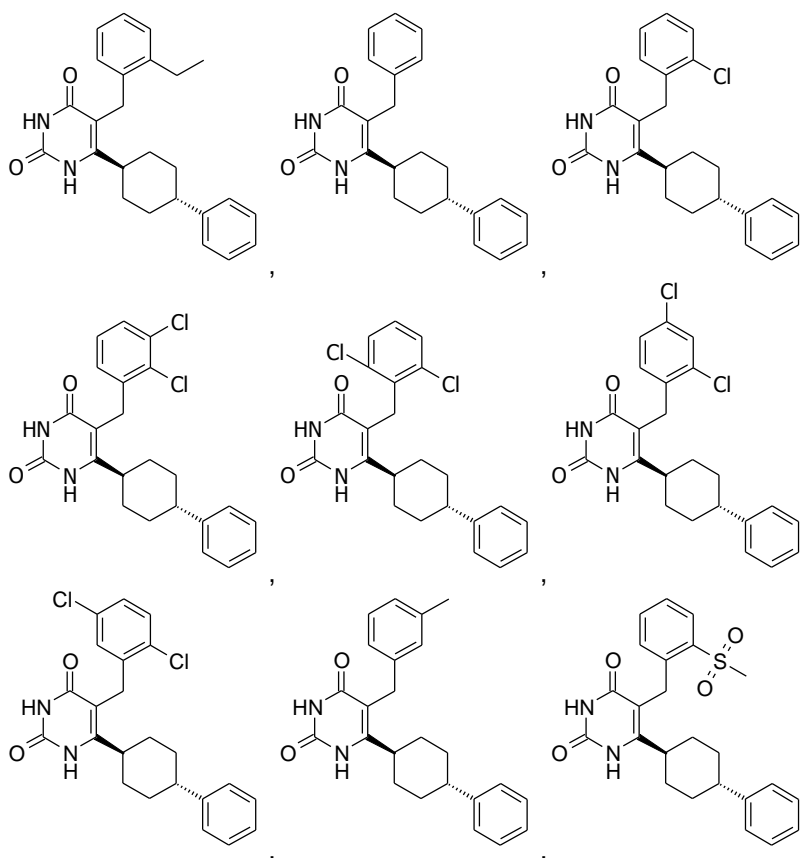
- 25 У деяких інших втіленнях даний винахід надає сполуку формули Ic:

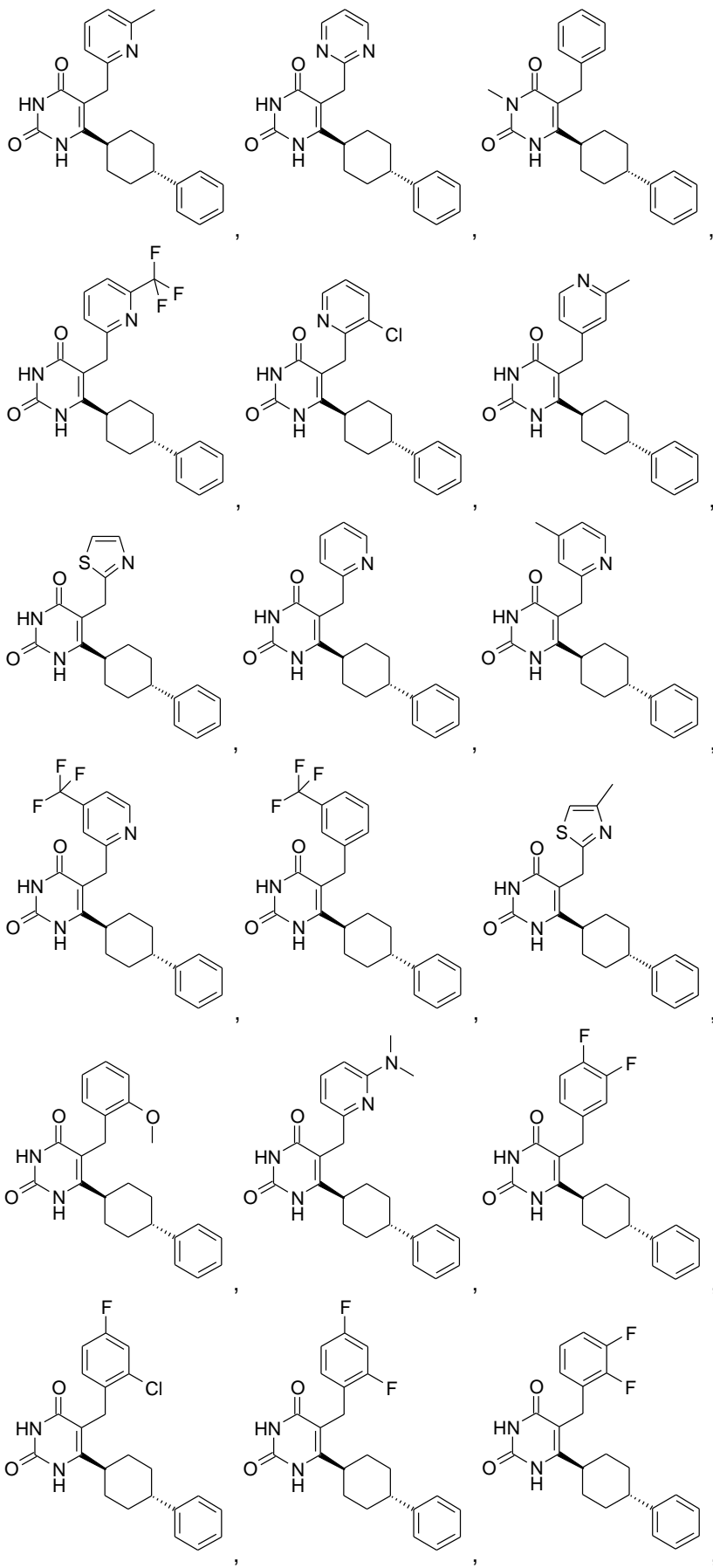


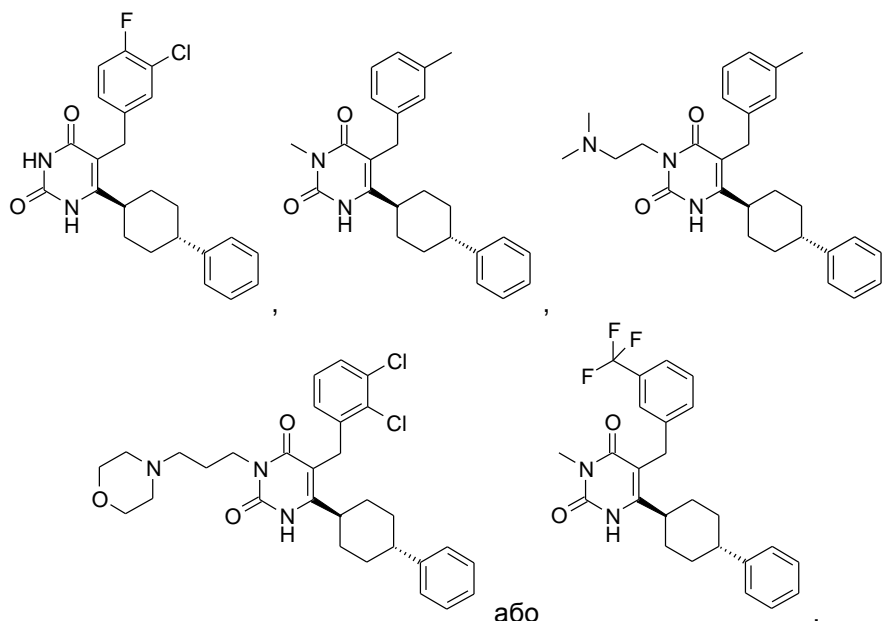


У деяких втіленнях даний винахід надає сполуку, де  $R^1$  позначає арил або гетероарил. В інших втіленнях  $R^1$  вибирається із групи, яка складається з фенілу, піридилу, піримідину й тіазолу. У деяких інших втіленнях кожний  $R^{1a}$  позначає незалежно H,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{1-6}$  алкокси, галоген,  $C_{1-6}$  галоалкіл,  $-NR^{1b}R^{1c}$  або  $-SO_2R^{1b}$ . В деяких інших втіленнях кожний  $R^{1a}$  позначає  $C_{1-6}$  галоалкіл. У деяких інших втіленнях кожний  $R^{1a}$  позначає незалежно H, Me, Et, -OMe, F, Cl,  $-CF_3$ ,  $-NMe_2$  або  $-SO_2Me$ . В інших втіленнях кожний  $R^{1a}$  позначає  $-CF_3$ . У деяких інших втіленнях  $R^2$  позначає H або  $C_{1-6}$  алкіл. В інших втіленнях  $R^2$  позначає H.

У деяких втіленнях даний винахід надає сполуку, обрану з наступної групи:

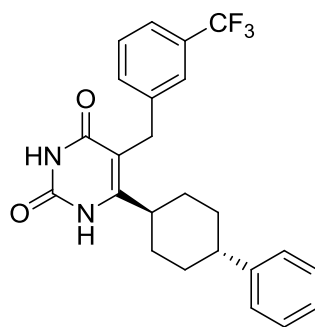






У деяких інших втіленнях даний винахід надає сполуку формули:

5



Сполуки запропоновані даним винаходом можуть існувати у вигляді солей. Даний винахід включає такі солі. Приклади придатних сольових форм включають: гідрохлориди, гідроброміди, сульфати, метансульфонати, нітрати, малеати, ацетати, цитрати, фумарати, тартрати, наприклад, (+)-тартрати, (-)-тартрати або їх суміші, включаючи рацематні суміші, сукцинати, бензоати й солі з амінокислотами, такими як глютамінова кислота. Ці солі можуть бути отримані способами, відомими в даній галузі техніки. Також включеними є солі приєднання основи, такі як солі натрію, калію, кальцію, амонію, органічних амінів або магнію або подібні до них солі. Коли сполуки запропоновані даним винаходом містять відносно лужні функціональні групи, можуть бути отримані солі приєднання кислоти шляхом контактування нейтральної форми таких сполук з достатньою кількістю бажаної кислоти, або в чистому виді, або в придатному інертному розчиннику. Приклади придатних солей приєднання кислоти включають такі, одержувані з неорганічними кислотами, такими як соляна, бромистоводнева, азотна, вугільна, моноводневоугільна, фосфорна, моноводневофосфорна, диводневофосфорна, сірчана, моноводневосірчана, йодистоводнева або фосфориста кислоти й тому подібні, а також солі, одержувані з органічними кислотами, такими як оцтова, пропіонова, ізомасляна, малеїнова, малінова, бензойна, бурштинова, коркова (суберинова) фумарова, молочна, мигдальна, фталева, бензосульфонова, п-толілсульфонова, лимонна, винна, метансульфонова й тому подібні. Також включені солі амінокислот, такі як аргінати й тому подібні, і солі органічних кислот, таких як глюкуронова або галактуринової кислоти й тому подібні. Певні специфічні сполуки запропоновані даним винаходом містять як лужні, так і кислі функціональні групи, що дозволяє переводити ці сполуки або в солі приєднання основи, або в солі приєднання кислоти.

Інші солі включають кислі або основні солі сполук, застосовуваних у способах даного винаходу. Ілюстративні приклади фармацевтично прийнятних солей являють собою солі мінеральних кислот (соляна кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота й т.п.), солі органічних кислот (оцтова кислота, пропіонова кислота, глютамінова кислота, лимонна кислота й

т.п.) і солі четвертинного амонію (метил йодид, етил йодид і т.п.). Необхідно розуміти, що фармацевтично прийнятні солі є нетоксичними. Додаткова інформація про придатні фармацевтично прийнятних солях може бути знайдена в книзі Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, яка включається в даний винахід шляхом посилання.

Фармацевтично прийнятні солі включають солі активних сполук, які одержують із відносно нетоксичними кислотами або лугами, залежно від конкретних замісників, наявних в описані тут сполуках. Коли сполуки запропоновані даним винаходом містять відносно кислі функціональні групи, солі приєднання основи можуть бути отримані шляхом контактування нейтральної форми таких сполук з достатньою кількістю бажаного лугу, або в чистому виді, або в придатному інертному розчиннику. Приклади фармацевтично прийнятних солей приєднання основи включають: солі натрію, калію, кальцію, амонію, органічних амінів або магнію або подібні їх солі. Коли сполуки запропоновані даним винаходом містять відносно лужні функціональні групи, солі приєднання кислоти можуть бути отримані шляхом контактування нейтральної форми таких сполук з достатньою кількістю бажаної кислоти, або в чистому виді, або в придатному інертному розчиннику. Приклади фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти включають такі, одержувані з неорганічними кислотами, такими як соляна, бромистоводнева, азотна, вугільна, моноводневоугільна, фосфорна, моноводневофосфорна, диводневофосфорна, сірчана, моноводневосірчана, йодистоводнева або фосфориста кислоти й тому подібні, а також солі, одержувані з відносно нетоксичними органічними кислотами, такими як оцтова, пропіонова, ізомасляна, малеїнова, малінова, бензойна, бурштинова, коркова (суберинова) фумарова, молочна, мигдальна, фталева, бензосульфонова, п-толілсульфонова, лимонна, винна, метансульфонова й тому подібні. Також включені солі амінокислот, такі як аргінінати й тому подібні, і солі органічних кислот, таких як глюкуронова або галактуринової кислоти й тому подібні (дивися, наприклад, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Певні специфічні сполуки запропоновані даним винаходом містять як лужні, так і кислі функціональні групи, що дозволяє переводити ці сполуки або в солі приєднання основи, або в солі приєднання кислоти.

Нейтральні форми сполук переважно регенеруються шляхом контактування солі з лугом або кислотою й виділення вихідної сполуки звичайним способом. Вихідна форма сполуки відрізняється від різних сольових форм певними фізичними властивостями, такими як розчинність у полярних розчинниках.

Певні сполуки запропоновані даним винаходом можуть існувати як у несольватованих формах, так і в сольватованих формах, включаючи гідратовані форми. Як правило, сольватовані форми є еквівалентними несольватованим формам і є включеними в рамки даного винаходу. Певні сполуки запропоновані даним винаходом можуть існувати в різних кристалічних або аморфних формах. Як правило, усі фізичні форми є еквівалентними для застосування, передбачуваного в даному винаході, і є включеними в рамки даного винаходу.

Певні сполуки запропоновані даним винаходом включають: асиметричні атоми вуглецю (оптичні центри) або подвійні зв'язки; енантіомери, рацемати, діастереомери, таутомери, геометричні ізомери, стереоізомерні форми, які можуть бути визначені в термінах абсолютної стереохімії як (R)- або (S)-, або як (D)- або (L)- для амінокислот, і індивідуальні ізомери є включеними в рамки даного винаходу. Сполуки запропоновані даним винаходом не включають такі, які, як відомо в даній галузі техніки, будуть занадто нестабільними в процесі синтезу й/або очищення. Це означає, що цей винахід включає сполуки в рацематних і оптично чистих формах. Оптично активні (R)- і (S)-, або (D)- і (L)-ізомери можуть бути отримані з використанням хіральних компонентів для синтезу або хіральних реагентів, або розділені з використанням стандартних способів.

Ізомери включають сполуки, що містять однакову кількість атомів різних видів і, отже, що мають однакову молекулярну вагу, але, що різняться по структурній організації або конфігурації атомів.

Фахівцеві в даній галузі техніки повинне бути зрозуміло, що певні сполуки запропоновані даним винаходом можуть існувати в таутомерних формах, усі такі таутомерні форми сполук включені в рамки даного винаходу. Таутомером називається один із двох або більш структурних ізомерів, які існують у рівновазі і які легко перетворюються з однієї ізомерної форми в іншу.

Якщо не зазначене по-іншому, передбачається, що наведені тут структури також включають усі стереохімічні форми структури, тобто R і S конфігурації для кожного асиметричного центру. Таким чином, як єдині стереохімічні ізомери, так і енантіомерні й діастереомерні суміші даних сполук є включеними в рамки даного винаходу.

Якщо не зазначене інше, сполуки запропоновані даним винаходом можуть також містити

неприродні пропорції атомних ізоотопів одного або більш атомів, які входять у такі сполуки. Наприклад, сполуки запропоновані даним винаходом можуть бути радіоактивно міченими радіоактивними ізоотопами, такими, як, наприклад, дейтерій ( $^2\text{H}$ ), тритій ( $^3\text{H}$ ), йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ), вуглець-13 ( $^{13}\text{C}$ ) або вуглець-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Усі ізоотопні варіанти сполук даного винаходу, як

5 радіоактивні, так і нерадіоактивні, є включеними в рамки даного винаходу.  
У доповнення до сольових форм даний винахід пропонує сполуки, які перебувають у формі проліків. Проліки описаних тут сполук являють собою такі сполуки, які легко зазнають хімічних змін у фізіологічних умовах, перетворюючись на сполуки запропоновані даним винаходом. Крім того, проліки можуть перетворюватися на сполуки запропоновані даним винаходом хімічними

10 або біохімічними методами в умовах *ex vivo*. Наприклад, проліки можуть повільно перетворюватися на сполуки запропоновані даним винаходом при розміщенні в трансдермальний трансплантат разом з придатним ферментативним або хімічним реагентом.  
Сполуки запропоновані даним винаходом можуть бути отримані різними способами, відомими в даній галузі техніки. Наприклад, сполуки можуть бути отримані, як показано на

15 Фіг. 1. На Фіг. 1 хлор-піримідиніони 1 (описані в WO06/014394 і включені в даний винахід) реагують із 4-фенілциклогекс-1-енілборонатним ефіром у присутності каталізатора Pd для одержання циклогексенілпіримідиніонів 2. Наступна каталітична гідрогенізація дає цис/транс-

20 суміш, з якої бажаний транс-ізомер 3 може бути отриманий за допомогою стандартних методів відділення, наприклад, за допомогою колонкової хроматографії.  
Сполука 3 може бути отримана шляхом стереоспецифічного синтезу, описаного на Фіг. 2. Комерційно доступна транс-4-(4-хлорфеніл)-циклогексанкарбонова кислота (4) гідрогенізується в присутності паладію на вуглецевому каталізаторі в спирті, бажано в етанолі, для одержання транс-4-феніл циклогексанкарбонової кислоти (5). Кислота 5 перетворюється на кетоефір 7 за допомогою обробки кислотою Мелдрума (6) у присутності 4-диметиламінопіридину й

25 дициклогексилкарбодііміду з наступним нагріванням в етанолі. Алкилювання кетоефіру 7 може бути проведене за допомогою обробки лугом (основною), таким як NaH, і бензилгалідом 8 у розчиннику, такому як тетрагідрофуран, з одержанням бензильованого кетоефіру 11. Альтернативно цьому, кетоефір 7 може бути конденсовано з бензальдегідом 9 шляхом нагрівання в толуолі в присутності оцтової кислоти й піперидину з одержанням олефіну 10. Каталітична гідрогенізація 10 дає бензильований кетоефір 11. Обробка 11 тиосечовиною в етанолі в присутності етоксиду натрію дає 2-тіоксо-2,3-дигідро-1H-піримідин-4-они 12, які далі перетворюються на шукані сполуки 3 кислотним гідролізом, бажано з водною хлороцтовою кислотою в діоксані.

30 Сполуки, у яких групи  $\text{R}^2$  є гетероарильною групою, одержують подібним способом з використанням гетероарилметилгаліду або гетероарилальдегіду замість бензилгаліду (8) або бензальдегіду (9) на Фіг. 2.  
Сполуки, у яких групи  $\text{R}^1$  є алкільними або заміщеними алкільними групами, можуть бути отримані обробкою 3 лугом, таким як гідрід натрію, і необхідним алкілюючим агентом, бажано алкілгалідом або заміщеним алкілгалідом.

#### 40 IV. Фармацевтичні композиції

У деяких втіленнях даний винахід надає фармацевтичну композицію, що включає фармацевтично прийнятний наповнювач і сполуку формули I.

Сполуки запропоновані даним винаходом можуть виготовлятися й уводитися у великій кількості пероральних, парентеральних і топічних лікарських форм. Пероральні препарати

45 включають: таблетки, пігулки, порошки, драже, капсули, рідини, смоктальні таблетки, гелі, сиропи, густі суспензії, суспензії тощо, придатні для проковтування пацієнтом. Сполуки запропоновані даним винаходом також можуть уводитися шляхом ін'єкції, наприклад, внутрішньовенно, внутрішньом'язево, внутрішньошкірно, підшкірно, інтродуоденально або внутрішньоочеревинно. Описані тут сполуки можуть уводитися також шляхом інгаляції,

50 наприклад, інтраназально. Крім того, сполуки запропоновані даним винаходом можуть уводитися трансдермально. Модулятори ГР даного винаходу можуть також уводитися усередину очей, інтравагінально й інтраректально за допомогою супозиторіїв, вдмухування, порошоків і аерозольних лікарських форм (як приклади інгаляцій стероїдів, дивися: Rohatagi, J. Clin. Pharmacol. 35:1187-1193, 1995; Tjwa, Ann. Allergy Asthma Immunol. 75:107-111, 1995).

55 Відповідно до цього даний винахід також пропонує фармацевтичні композиції, які включають фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт і або сполуку формули (I), або фармацевтично прийнятну сіль сполуки формули (I).

Для одержання фармацевтичних композицій зі сполук даного винаходу фармацевтично прийнятні носії можуть бути або твердими, або рідкими. Тверді форми композицій включають:

60 порошки, таблетки, пігулки, капсули, крохмальні облатки, супозиторії й дисперсні гранули.

Твердим носієм може бути одна або більше речовин, які також можуть виступати в якості розчинників, ароматизуючих агентів, зв'язувальних речовин, консервантів, дезінтегруючих таблетки агентів або матеріалу капсул. Деталі способів приготування й уведення композицій добре описані в науковій і патентній літературі, дивися, наприклад, останнє видання книги

5 Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton PA ("Remington's").

У порошках носій позначає добре подрібнену тверду форму, яка перебуває в суміші з добре подрібненим активним компонентом. У таблетках активний компонент змішаний з носієм, що володіє необхідними зв'язувальними властивостями, у придатних пропорціях і в компактному виді бажаного розміру й форми.

10 Порошки й таблетки бажано містять від 5 % або 10 % до 70 % активної сполуки. Придатними носіями є карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, цукор, лактоза, пектин, декстрин, крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза натрію, легкоплавкий віск, масло какао й таке інше. Термін "препарат" призначений для позначення лікарської форми активної сполуки з інкапсулюючим матеріалом у якості носія, що утворює капсулу, у якій активний

15 компонент із іншими наповнювачами або без них оточений носієм, який, таким чином, перебуває з ним в асоціації. Подібним чином цей термін позначає крохмальні облатки й льодяники. Таблетки, порошки, капсули, пігулки, крохмальні облатки й льодяники можуть застосовуватися у вигляді твердих лікарських форм, придатних для перорального введення. Придатними твердими ексципієнтами є вуглеводневі або білкові наповнювачі, включаючи,

20 але ними не обмежуючись, цукри, включаючи лактозу, сахарозу, манітол або сорбітол, крохмаль із кукурудзи, пшениці, рису, картоплі або інших рослин; целюлоза, така як метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, або карбоксиметилцелюлоза натрію; і камеді, включаючи гуміарабік і трагакант; а також білки, такі як желатин і колаген. Якщо це є бажаним, можуть бути додані дезінтегруючі або солубілізуючі агенти, такі як зшитий полівінілпіролідон,

25 агар, альгінова кислота або її сіль, така як альгінат натрію.

Покриття драже виготовляються з придатних покриваючих агентів, таких як концентровані цукрові розчини, які можуть також містити гуміарабік, тальк, полівінілпіролідон, гель карбополу, поліетиленгліколь і/або діоксид титану, розчини глазурі й придатні органічні розчинники або суміші розчинників. До покриттів таблеток або драже можуть додаватися барвники або пігменти

30 для забезпечення ідентифікації продукту або для позначення кількості активної сполуки (тобто дозування). Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть також застосовуватися для перорального введення, наприклад, заповнені капсули, зроблені з желатину, а також м'які, закриті капсули, зроблені з желатину з покриттям із гліцерину або сорбітолу. Заповнені капсули можуть містити модулятор ГР, змішаний з наповнювачем або сполучними агентами, такими як

35 лактоза або крохмалі, змащувальними агентами, такими як тальк або стеарат магнію і необов'язково стабілізаторами. У м'яких капсулах сполуки-модулятори ГР можуть бути розчинені або суспендовані в придатних рідинах, таких як нелеткі жирні олії, рідкий парафін або рідкий поліетиленгліколь із додаванням або без додавання стабілізаторів.

Для приготування супозиторіїв легкоплавкий віск, такий як суміш гліцеридів жирних кислот або масло какао, спочатку розплавляється й у ньому гомогенно диспергується активний

40 компонент, наприклад, перемішуванням. Розплавлена гомогенна суміш потім заливається у форми придатного розміру, де залишається застигати до твердого стану.

Рідкі форми композицій включають розчини, суспензії й емульсії, наприклад, у воді або розчинах вода/пропіленгліколь. Для парентеральної ін'єкції рідкі композиції можуть готуватися у

45 вигляді розчину - водяного розчину поліетиленгліколю.

Водяні розчини, придатні для перорального введення, можуть готуватися шляхом розчинення активного компонента у воді з додаванням придатних барвників, ароматизаторів, стабілізаторів і загущувачів, як це необхідно. Водні суспензії, придатні для перорального

50 введення, можуть готуватися шляхом диспергування тонко здрібненого активного компонента у воді із грузлим матеріалом, таким як природні або синтетичні камеді, смоли, метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза натрію, гідроксипропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакант і гуміарабік, і диспергуючими або змочувальними агентами, такими як природні фосфатиди (наприклад, лецитин), продукт конденсації алкіленоксиду з жирною

55 кислотою (наприклад, поліоксиетиленстеарат), продукт конденсації етиленоксиду із довголанцюговим аліфатичним спиртом (наприклад, гептадекаетиленоксицетанол), продукт конденсації етиленоксиду із частковим ефіром, отриманим з жирної кислоти й гекситолу (наприклад, поліоксиетиленсорбітолу моноолеат), або продукт конденсації етиленоксиду із частковим ефіром, отриманим з жирної кислоти й гекситолангідриду (наприклад, поліоксиетиленсорбітану моноолеат). Водні суспензії можуть також містити один або більше консервантів, таких як етил- або н-пропіл-п-гідроксибензоат, один або більше барвників, один

або більше ароматизаторів і один або більше підсолоджувачів, таких як сахароза, аспартам або сахарин. Композиції можуть бути доведені до потрібної осмолярності.

Також включеними у даний винахід є тверді композиції, які призначені для перетворення безпосередньо перед застосуванням у рідкі форми композицій для перорального введення. Такі рідкі форми включають розчини, суспензії й емульсії. Ці композиції можуть містити на додаток до активного компонента барвники, ароматизатори, стабілізатори, буфери, штучні й натуральні підсолоджувачі, диспергуючі агенти, загущувачі, солюбілізуючі агенти й таке інше.

Олійні суспензії можуть бути приготовлені шляхом суспендування модулятора ГР у рослинній олії, такій як арахісова олія, маслинова олія, кунжутна олія або кокосова олія, або в олії, як рідкий парафін, або їх суміші. Олійні суспензії можуть містити загущувачі, такі як бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Також можуть додаватися підсолоджувачі для одержання приємної на смак пероральної композиції, такі як гліцерин, сорбітол або сахароза. Ці композиції можуть консервуватися шляхом додавання антиоксиданту, такого як аскорбінова кислота. Для прикладу придатного для ін'єкції олійного носія, дивися: Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281:93-102, 1997. Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть також готуватися у формі олійно-водних емульсій. Олійною фазою може бути рослинна або мінеральна олія, описана вище, або їх суміш. Придатні емульгуючі агенти включають природні камеді, такі як гуміарабік і трагакант, природні фосфатиди, такі, як лецитин із соєвих бобів, ефіри або часткові ефіри, отримані з жирних кислот і гекситолангідридів, такі як сорбітану моноолеат і продукти конденсації цих часткових ефірів з етиленоксидом, такі як поліоксиетиленсорбітану моноолеат. Емульсія також може містити підсолоджувачі й ароматизатори, як, наприклад, у композиціях у вигляді сиропів і еліксирів. Такі композиції можуть також містити заспокійливий засіб (який знижує подразнення), консервант або барвник.

Модулятори ГР даного винаходу можуть вводитися трансдермально шляхом місцевого введення в таких лікарських формах, як аплікаторні пластирі, розчини, суспензії, емульсії, гелі, креми, мазі, пасти, желе, ліки в в'язких носіях, порошки й аерозолі.

Модулятори ГР і композиції даного винаходу можуть також вводитися у вигляді мікросфер для повільного вивільнення в організмі. Наприклад, мікросфери можуть вводитися шляхом внутрішньошкірної ін'єкції мікросфер, які містять ліки і які повільно вивільняють ліки під шкірою (дивися: Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995; як лікарські форми, здатні до біологічної деградації, у вигляді гелю для ін'єкцій (дивися, наприклад, Gao Pharm. Res. 12:857-863, 1995); або як мікросфери для перорального введення (дивися, наприклад, Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997). Як трансдермальне, так і внутрішньошкірне введення забезпечує постійну доставку ліків протягом тижнів або місяців.

Фармацевтичні композиції з модулятором ГР даного винаходу можуть надаватися у вигляді солі й можуть бути отримані з різними кислотами, включаючи, але ними не обмежуючись, соляну, сірчану, оцтову, молочну, винну, яблучну, бурштинову тощо. Солі зазвичай є більш розчинними у водних або інших полярних розчинниках, ніж відповідні форми у вигляді вільної основи. В інших випадках композиція може бути у вигляді ліофілізованого порошку в 1-50 mM гістидині, 0,1-2 % сахарозі, 2-7 % манітолі з діапазоном рН від 4,5 до 5,5, що досягається змішуванням з буфером перед застосуванням.

В іншому втіленні композиції з модулятором ГР даного винаходу можуть вводитися за допомогою ліпосом, які зливаються із клітинною мембраною або поглинаються шляхом ендоцитозу, тобто, із застосуванням лігандів, приєднаних до ліпосом, або приєднаних безпосередньо до олігонуклеотиду, який зв'язується з білковими рецепторами поверхневої мембрани клітини й індукує ендоцитоз. Із застосуванням ліпосом, особливо коли ліпосома несе на поверхні ліганди, специфічні до клітин-мішеней, або яким-небудь іншим способом вона бажано націлена на певний орган, можна сфокусувати доставку модулятора ГР у клітини-мішені *in vivo*. (Дивися, наприклад, Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989).

Фармацевтична композиція бажано готується у формі стандартних доз. У такій формі композиція розділяється на стандартні дози, що містять необхідні кількості активного компонента. Стандартні дози можуть упаковуватися в пакети, що містять певні кількості композиції, наприклад, у вигляді пакетованих таблеток, капсул і порошків у флаконах або ампулах. Стандартна дозована форма також може бути капсулою, таблеткою, крохмальною облаткою або льодяником самим по собі, або в одному упакованні може міститися певна кількість будь-яких таких форм.

Кількість активного компонента в стандартній дозі композиції може варіювати або становити від 0,1 до 10000 мг, зазвичай від 1,0 до 1000 мг, найбільш типово від 10 до 500 мг, згідно з конкретним призначенням і силою активного компонента. Композиція може, якщо це бажано,

також містити й інші терапевтичні агенти.

Схема приймання також повинна враховувати фармакокінетичні параметри, добре відомі в даній галузі техніки, тобто швидкість усмоктування, біодоступність, метаболізм, кліренс тощо. (дивися, наприклад, Hidalgo-Aragones (1996) J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 58:611-617; Groning (1996) Pharmazie 51:337-341; Fotherby (1996) Contraception 54:59-69; Johnson (1995) J. Pharm. Sci. 84:1144-1146; Rohatagi (1995) Pharmazie 50:610-613; Brophy (1983) Eur. J. Clin. Pharmacol. 24:103-108; останнє видання Remington's, supra). Рівень техніки дозволяє клініцистові визначити схему приймання для кожного індивідуального пацієнта, модулятора ГР і захворювання або стану, які передбачається лікувати.

Може призначатися одноразове або багаторазове введення композицій з модулятором ГР залежно від необхідного дозування й частоти введення й переносимості ліків пацієнтом. Композиції повинні надавати достатню кількість активного агента для ефективного лікування стану або хвороби. Так, в одному втіленні фармацевтичні композиції для перорального введення модулятора ГР мають денну дозу від приблизно 0,5 до приблизно 20 мг/кг ваги тіла на день. В альтернативному втіленні застосовуються дозування від приблизно 1 мг до приблизно 4 мг на кг ваги тіла пацієнта на день. Можуть застосовуватися більш низькі дозування, зокрема, коли ліки вводяться в анатомічно ізольовану ділянку, таку як простір спинномозкової рідини (СМР), на відміну від перорального введення, уведення в кровоток, у порожнину тіла або в порожнину органа. При місцевому уведенні можуть застосовуватися значно вищі дози. Конкретні способи для приготування композицій з модулятором ГР для парентерального введення будуть добре відомі або будуть очевидними для фахівців у даній галузі техніки й описані більш детально в таких публікаціях, як Remington's, supra. Дивися також: Nieman, в "Receptor Mediated Antisteroid Action," Agarwal, et al., eds., De Gruyter, New York (1987).

Описані тут сполуки можуть застосовуватися в комбінації одна з одною, з іншими активними агентами, про які відомо, що вони є придатними для модулювання активності глюкокортикоїдного рецептора, або з допоміжними агентами, які можуть бути неефективними самі по собі, але можуть підвищувати ефективність активного агента.

У деяких втіленнях спільне введення включає введення одного активного агента в межах 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 або 24 годин після введення другого активного агента. Спільне введення включає введення двох активних агентів одночасно, приблизно одночасно (наприклад, з інтервалом у межах приблизно 1, 5, 10, 15, 20 або 30 хвилин між уведенням кожного з них), або послідовно в будь-якому порядку. У деяких втіленнях спільне введення може полягати в спільному приготуванні, тобто приготуванні однієї фармацевтичної композиції, що включає обидва активних агента. В інших втіленнях активні агенти можуть готуватися окремо. В іншому втіленні активні й/або допоміжні агенти можуть бути зв'язані або кон'юговані один з одним.

Після приготування фармацевтичної композиції, що включає модулятор ГР даного винаходу в прийнятному носії, вона може бути поміщена в придатний контейнер і постачена етикеткою, що вказує, для лікування якого конкретного стану вона призначена. Для введення модуляторів ГР така етикетка повинна містити, наприклад, інструкцію щодо кількості, частоти й способу введення.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть надаватися у вигляді солі й можуть бути отримані з різними кислотами, включаючи, але ними не обмежуючись, соляну, сірчану, оцтову, молочну, винну, яблучну, бурштинову і т.д. Солі звичайно більш розчинні у водні або інших протонуючих розчинниках, чому відповідні форми у вигляді вільної основи. В інших випадках композиція може бути у вигляді ліофілізованого порошку в 1-50 мм гістидині, 0,1-2 % сахарозі, 2-7 % манітолі з діапазоном рН від 4,5 до 5,5, що досягається змішуванням з буфером перед застосуванням.

В іншому втіленні композиції даного винаходу є придатними для парентерального введення, такого як внутрішньовенне (в/в) уведення або введення в порожнину тіла або порожнину органа. Композиції для введення звичайно будуть включати розчин композицій даного винаходу, розведений у фармацевтично прийнятному носії. Прийнятні носії й розчинники, які можуть застосовуватися, включають воду й розчин Рінгера, ізотонічний розчин хлористого натрію. Крім того, звичайно можуть застосовуватися стерильні жирні (нелеткі) олії як розчинник або середовище для суспендування. Для цієї мети можуть застосовуватися будь-які чисті жирні олії, включаючи синтетичні моно- і диігліцериди. Крім того, у композиції для ін'єкцій подібним чином можуть застосовуватися жирні кислоти, такі як олеїнова кислота. Ці розчини є стерильними й звичайно вільні від небажаних речовин. Ці композиції можуть стерилізуватися звичайними, добре відомими способами стерилізації. Композиції можуть містити фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, які необхідні для відповідності фізіологічним



умовам, такі як регулюючі рН і буферні агенти, що регулюють токсичність агенти, наприклад, ацетат натрію, хлорид натрію, хлорид калію, хлорид кальцію, лактат натрію й таке інше. Концентрація композицій даного винаходу в препаратах може широко варіювати, і може підбиратися на основі, у першу чергу, об'єму рідини, в'язкості, ваги тіла й т.п. відповідно до конкретного способу введення, підбраного з урахуванням потреб пацієнта. Для в/в введення лікарська форма може бути стерильною композицією для ін'єкцій, такою як стерильна водна або олійна суспензія для ін'єкцій. Ця суспензія може бути приготовлена згідно з наявним рівнем техніки із застосуванням придатних диспергуючих або зволожуючих агентів і суспендуєчих агентів. Стерильна композиція для ін'єкцій може також являти собою стерильний розчин або суспензію для ін'єкцій у нетоксичному придатному для парентерального введення розріджувачі або розчиннику, такому як розчин 1,3-бутандіолу.

В іншому втіленні лікарські форми композицій даного винаходу можуть доставлятися із застосуванням ліпосом, які зливаються із клітинною мембраною або поглинаються шляхом ендоситозу, тобто із застосуванням лігандів, приєднаних до ліпосоми, або приєднаних безпосередньо до олігонуклеотиду, який зв'язується з білковими рецепторами поверхневої мембрани клітини й індукує ендоситоз. Із застосуванням ліпосом, особливо коли ліпосома несе на поверхні ліганди, специфічні до клітин-мішеней, або вона яким-небудь іншим способом бажано націлена на певний орган, можна сфокусувати доставку модулятора ГР у клітини-мішені *in vivo*. (Дивися, наприклад, Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989.)

V. Спосіб лікування за допомогою модуляції глюкокортикоїдних рецепторів

У деяких втіленнях даний винахід пропонує спосіб лікування захворювання або стану за допомогою модулювання глюкокортикоїдного рецептора, який передбачає введення суб'єктові, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I.

У деяких інших втіленнях даний винахід пропонує спосіб лікування захворювання або стану шляхом блокування глюкокортикоїдного рецептора, який передбачає введення суб'єктові, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули I.

В іншому втіленні даний винахід пропонує способи модулювання активності глюкокортикоїдного рецептора із застосуванням описаних тут способів. В ілюстративному втіленні спосіб передбачає контактування ГР із ефективною кількістю сполуки запропонованої даним винаходом, такої як сполука формули I, і визначення зміни активності ГР.

В ілюстративному втіленні модулятор ГР позначає антагоніст активності ГР (також названий тут "антагоніст глюкокортикоїдного рецептора"). Термін "антагоніст глюкокортикоїдного рецептора" у використаному тут значенні позначає будь-яку композицію або сполуку, які частково або повністю інгібують (блокують) зв'язування агоніста глюкокортикоїдного рецептора (наприклад, кортизолу або синтетичного або природного аналога кортизолу) із ГР, інгібуючи, таким чином, будь-яку біологічну відповідь, обумовлену зв'язуванням агоніста із ГР.

У спорідненому втіленні модулятор ГР позначає специфічний антагоніст глюкокортикоїдного рецептора. У використаному тут значенні термін "специфічний антагоніст глюкокортикоїдного рецептора" позначає композицію або сполуку, які інгібують будь-яку біологічну відповідь, обумовлену зв'язуванням агоніста із ГР, за рахунок кращого зв'язування із ГР у порівнянні з іншим ядерним рецептором (ЯР). У деяких втіленнях специфічний антагоніст глюкокортикоїдного рецептора зв'язується переважно із ГР скоріше, ніж з мінералокортикоїдним рецептором (МР) або рецептором прогестерону (ПР). В ілюстративному втіленні специфічний антагоніст глюкокортикоїдного рецептора зв'язується переважно із ГР у порівнянні з мінералокортикоїдним рецептором (МР). В іншому ілюстративному втіленні специфічний антагоніст глюкокортикоїдного рецептора зв'язується переважно із ГР у порівнянні з рецептором прогестерону (ПР).

У спорідненому втіленні специфічний антагоніст глюкокортикоїдного рецептора зв'язується із ГР із константою асоціації ( $K_d$ ), яка, щонайменше, в 10 разів менше, ніж  $K_d$  для ЯР. В іншому втіленні специфічний антагоніст глюкокортикоїдного рецептора зв'язується із ГР із константою асоціації ( $K_d$ ), яка, щонайменше, в 100 раз менше, ніж  $K_d$  для ЯР. В іншому втіленні специфічний антагоніст глюкокортикоїдного рецептора зв'язується із ГР із константою асоціації ( $K_d$ ), яка, щонайменше, в 1000 раз менше, ніж  $K_d$  для ЯР.

Приклади захворювань або станів, придатних для застосування даного винаходу, включають, але ними не обмежуються: ожиріння, діабет, серцево-судинні захворювання, гіпертензію, синдром Х, депресію, тривожність, глаукому, вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) або синдром набутого імундефіциту (СНІД), нейродегенерацію, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, когнітивні розлади, синдром Кушинга, хворобу Едісона, остеопороз, крихкість кісток, м'язову слабкість, запальні захворювання, остеоартрит, ревматоїдний артрит, астму й риніт,

порушення, пов'язані із захворюванням надниркової залози, вірусні інфекції, імунодефіцит, імуномодуляцію, аутоімунні захворювання, алергію, загоєння ран, компульсивну поведінку, множинну лікарську стійкість, залежність, психоз, анорексію, кахексію (виснаження), посттравматичний стресовий синдром, постхірургічні переломи кісток, порушення катаболізму, глибоку психотичну депресію, помірні когнітивні порушення, психози, деменцію, гіперглікемію, стресові захворювання, спричинене нейролептиками збільшення ваги, розлади свідомості (деліріозний синдром), когнітивні розлади в депресивних пацієнтів, когнітивні порушення в індивідуумів із синдромом Дауна, психози, пов'язані з лікуванням альфа-інтерфероном, хронічний біль, біль, пов'язаний із захворюванням рефлюксним гастроезофагітом, післяпологовий психоз, післяпологову депресію, неврологічні захворювання недоношених дітей і пов'язані з мігренню головні болі. У деяких втіленнях захворювання або стан позначає глибоку психотичну депресію, пов'язані зі стресом порушення, або спричинене нейролептиками збільшення ваги.

VI. Дослідження й способи для модулювання активності глюкокортикоїдного рецептора

Сполуки запропоновані даним винаходом можуть бути протестовані для оцінки їх антиглюкокортикоїдних властивостей. Тут представлені способи дослідження сполук, які володіють модулюючою глюкокортикоїдні рецептори активністю. Як правило, сполуки запропоновані даним винаходом здатні модулювати активність глюкокортикоїдних рецепторів за рахунок селективного зв'язування із ГР або за рахунок запобігання зв'язування лігандів із ГР. У деяких втіленнях сполуки демонструють слабкий цитотоксичний ефект або відсутність такого ефекту.

A. Визначення зв'язування

У деяких втіленнях модулятори ГР ідентифікуються шляхом скринінгу молекул, які конкурують із лігандом ГР, таким як дексаметазон. Фахівець у даній галузі техніки повинен знати, що існує безліч способів проведення дослідження конкурентного зв'язування. У деяких втіленнях ГР преінкубується з міченим лігандом ГР, а потім контактує з досліджуваною сполукою. Цей спосіб дослідження конкурентного зв'язування може також позначатися тут як дослідження витиснення при зв'язуванні. Зміна (наприклад, зменшення) кількості пов'язаного із ГР ліганду вказує на те, що дана молекула є потенційним модулятором ГР. Альтернативно цьому, може бути прямо визначене зв'язування досліджуваної сполуки із ГР із використанням міченої досліджуваної сполуки. Даний спосіб дослідження називається прямим визначенням зв'язування.

Як пряме визначення зв'язування, так і дослідження витиснення при зв'язуванні можуть застосовуватися в безлічі різних варіантів. Варіанти можуть бути подібними тим, які застосовуються в імуноаналізі й дослідженні зв'язування рецепторів. Для опису різних варіантів для дослідження зв'язування, включаючи визначення витиснення при зв'язуванні й пряме визначення зв'язування, дивися: Basic and Clinical Immunology 7th Edition (D. Stites and A. Terr ed.) 1991; Enzyme Immunoassay, E.T. Maggio, ed., CRC Press, Boca Raton, Florida (1980); i "Practice and Theory of Enzyme Immunoassays" P. Tijssen, Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology, Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam (1985), кожна з яких включена в даний винахід шляхом посилання.

У випадку твердофазного дослідження конкурентного зв'язування, наприклад, сполука-зразок може конкурувати з міченою аналізованою сполукою за специфічні ділянки зв'язування на зв'язувальному агенті, прикріпленому до твердої поверхні. У такому варіанті міченою аналізованою речовиною може бути ліганд ГР і зв'язувальним агентом може бути ГР, прикріплений до твердої фази. Альтернативно цьому, міченою аналізованою речовиною може бути ГР і зв'язувальним агентом може бути ліганд ГР, прикріплений до твердої фази. Концентрація міченої аналізованої речовини, яка зв'язалася з зв'язувальним агентом, обернено пропорційна до здатності тестованої сполуки конкурувати за зв'язування.

Альтернативно до цього, дослідження конкурентного зв'язування може проводитися у рідкій фазі, й у даній галузі існує багато способів для відділення зв'язаних мічених білків від незв'язаних мічених білків. Наприклад, розроблено кілька способів, які дозволяють розділити, зв'язаний ліганд і надлишок незв'язаного ліганду або зв'язану досліджувану сполуку і надлишок незв'язаної досліджуваної сполуки. Цей спосіб передбачає ідентифікацію зв'язаного комплексу за седиментацією у градієнті сахарози, за допомогою гель-електрофорезу або ізоелектрофокусування у гелі, преципітації комплексу рецептор-ліганд протамінсульфатом або його адсорбції на гідроксилапатиті; видалення незв'язаних сполук або лігандів шляхом адсорбції на вкритому декстраном активованому вугіллі (dextran-coated charcoal, DCC) або шляхом зв'язування з іммобілізованими антитілами. Після поділу проводиться вимірювання кількості зв'язаного ліганду або досліджуваної сполуки.

Альтернативно цьому, може проводитися аналіз зв'язування в гомогенній фазі, при якому не потрібно стадії поділу. Наприклад, мітка на ГР може змінюватися при зв'язуванні ГР зі своїм лігандом або досліджуваною сполукою. Ця зміна в міченому ГР виражається в зменшенні або збільшенні сигналу, випромінюваного міткою, що дозволяє шляхом вимірювання мітки

5 наприкінці аналізу зв'язування виявляти або кількісно визначати ГР у зв'язаному стані. Для такого аналізу можна застосовувати велику кількість міток. Компонент аналізу можна позначити одним з декількох способів. Придатні радіоактивні мітки включають такі, у складі яких є  $^3\text{H}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{14}\text{C}$  або  $^{32}\text{P}$ . Придатні нерадіоактивні мітки включають такі, у складі яких є флуорофори, хемілюмінесцентні агенти, фосфоресцентні агенти, електросхеми люмінесцентні агенти й т.п.

10 Флуоресцентні агенти є особливо придатними в аналітичних методах, оскільки вони застосовуються для визначення зрушень у структурі білка, таких як анізотропія флуоресценції й/або поляризація флуоресценції. Вибір мітки залежить від необхідної чутливості, легкості кон'югації зі сполукою, необхідної стабільності й доступності приладової бази. Для прикладів різних способів мічення або систем одержання сигналу, які можуть застосовуватися, дивися:

15 патент США No. 4 391 904, який включається в даний винахід шляхом посилання для будь-яких цілей. Мітка може бути зв'язана прямо або не прямо з бажаним компонентом у досліді, згідно зі способами, добре відомими в даній галузі техніки.

Для дослідження великої кількості сполук – потенційних модуляторів, можуть застосовуватися способи високопродуктивного скринінгу. Після цього проводиться скринінг

20 таких "бібліотек сполук" в одному або більш аналізах, описаних тут, для ідентифікації таких членів бібліотек (зокрема, хімічних видів або підкласів), які мають бажану характеристичну активність. Одержання й скринінг хімічних бібліотек добре відомі фахівцям у даній галузі техніки. Устаткування для одержання хімічних бібліотек є комерційно доступним (дивися, наприклад, 357 MPS, 390 MPS, Advanced Chem Tech, Louisville KY, Symphony, Rainin, Woburn,

25 MA, 433A Applied Biosystems, Foster City, CA, 9050 Plus, Millipore, Bedford, MA).

#### В. Клітинні дослідження

Дослідження на основі клітин передбачають застосування цілих клітин або клітинних фракцій, які містять ГР, для аналізу зв'язування або модулювання активності ГР сполукою даного винаходу. Приклади клітинних типів, які можуть застосовуватися в способах

30 запропонованих даним винаходом, включають, наприклад, будь-які клітини ссавців, включаючи лейкоцити, такі як нейтрофіли, моноцити, макрофаги, еозинофіли, базофіли, гладкі клітини й лімфоцити, такі як Т-клітини й В-клітини, клітини лейкемії, лімфоми Беркіта (африканська лімфома), пухлинні клітини (включаючи клітини вірусної пухлини молочної залози миші), ендотеліальні клітини, фібробласти, клітини серця, клітини м'язів, клітини пухлини молочної

35 залози, клітини ракової карциноми яєчників, карциноми шийки матки, гліобластоми, клітини печінки, клітини нирок і нейрональні клітини, а також клітини грибів, включаючи дріжджі. Клітини можуть бути первинними клітинами або клітинами пухлини, або іншими типами безсмертних клітинних ліній. Природно, ГР повинен бути експресованим у клітинах, які не експресують ендогенні версії ГР.

У деяких випадках для скринінгу можуть застосовуватися фрагменти ГР, а також злиті білки. Коли досліджуються молекули, які конкурують за зв'язування з лігандами ГР, застосовуваними

40 фрагментами ГР є фрагменти, здатні зв'язувати ліганди (наприклад, дексаметазон). Альтернативно цьому, у якості мішені для ідентифікації молекули, яка зв'язується із ГР, може застосовуватися будь-який фрагмент ГР. Фрагменти ГР можуть включати будь-які фрагменти,

45 наприклад, щонайменше, від 20, 30, 40, 50 амінокислот до білка, що містить усі амінокислоти ГР мінус одна амінокислота. Як правило, ліганд-з'єднувальні фрагменти будуть містити трансмембранні ділянки й/або більшість, або всі позаклітинні домени ГР.

У деяких втіленнях для ідентифікації модуляторів ГР досліджується передача сигналу, що запускається активацією ГР. Сигнальна активність ГР може бути визначена різними способами.

50 Наприклад, для визначення сигнальної активності можуть аналізуватися молекулярні події, що відбуваються нижче в цьому сигнальному шляху. Події, що відбуваються нижче в цьому сигнальному шляху, включають такі активності або прояву, які є результатом активації ГР. Приклади подій, що відбуваються нижче в цьому сигнальному шляху, придатних для функціональної оцінки активації й блокування транскрипції в незмінених клітинах, включають

55 позитивну регуляцію (активацію) безлічі генів, залежних від елементів, що відповідають на глюкокортикоїди (glucocorticoid response element, GRE) (фосфоенолпіруваткарбоксикіназа (PEPCK), тирозинамінотрансфераза, ароматаза). Крім того, можуть застосовуватися специфічні клітинні типи, чутливі до активації ГР, такі як експресія остеокальцину в остеобластах, яка негативно регулюється (пригнічується) глюкокортикоїдами, первинні гепатоцити, які

60 демонструють опосередковувану глюкокортикоїдами позитивну регуляцію PEPCK і глюкозо-6-

фосфатази (Г-6-фазі). GRE-опосередкована експресія генів може також бути показана в трансфікованих клітинних лініях із застосуванням добре відомих GRE-регульованих послідовностей (наприклад, промотор вірусу пухлини молочної залози мишей (MMTV), який трансфікований у ділянку перед конструкцією репортерного гена). Приклади придатних репортерних генних конструкцій включають люциферазу (luc), лужну фосфатазу (ALP) і хлорамфеніколацетилтрансферазу (CAT). Функціональна оцінка репресії транскрипції може бути проведена на клітинних лініях, таких як моноцити або фібробласти шкіри людини. Придатні функціональні вимірювання включають визначення IL-1-бета-стимульованої експресії IL-6, негативну регуляцію колагенази, циклооксигенази-2 і різних хемокінів (MCP-1, RANTES); або експресію генів, регульованих транскрипційними факторами NFκB або AP-1 у трансфікованих клітинних лініях.

Як правило, сполуки, які тестуються в аналізах на цілих клітинах, також тестуються для вимірювання цитотоксичності. Аналіз цитотоксичності застосовується для визначення ступеня, у якому одержаний модулюючий ефект обумовлений клітинними ефектами, не обумовленими зв'язуванням із ГР. В ілюстративному втіленні визначення цитотоксичності включає контактування конститутивно активної клітини з досліджуваною сполукою. Будь-яке зниження клітинної активності вказує на цитотоксичний ефект.

#### С. Специфічність

Сполуки запропоновані даним винаходом можуть бути проаналізовані щодо їхньої специфічності (що також тут називається аналізом селективності). Як правило, дослідження специфічності включає тестування сполуки, яка зв'язується із ГР *in vitro* або в клітинних дослідженнях, на ступінь зв'язування з білками, що не є ГР. Дослідження селективності може проводитися *in vitro* або в клітинних системах, як описано вище. Зв'язування із ГР може тестуватися в порівнянні з будь-яким придатним білком, що не є ГР, включаючи антитіла, рецептори, ферменти й т.п. В ілюстративному втіленні білок, що не зв'язує глюкокортикоїди, позначає рецептор клітинної поверхні або ядерний рецептор. В іншому ілюстративному втіленні білок, що не є ГР, позначає рецептор стероїдів, такий як рецептор естрогенів, рецептор прогестерона, рецептор андрогенів або рецептор мінералокортикоїдів.

Терміни й вираження, які вживаються в даному винаході, застосовуються як терміни для опису й не є обмежувачими, і застосування таких термінів і виражень не є наміром виключити показані або описані еквіваленти, або їх частини, тобто необхідно розуміти, що в рамках заявленого винаходу різні модифікації є можливими. Більше того, будь-яка одна або кілька характеристик будь-якого втілення даного винаходу може комбінуватися з будь-якою однією або декількома іншими характеристиками будь-якого іншого втілення даного винаходу, залишаючись у рамках даного винаходу. Наприклад, характеристики сполук – модуляторів ГР — є рівною мірою застосовними в способах лікування захворювань і/або фармацевтичних композицій, які тут описані. Усі публікації, патенти й заявки на патенти, процитовані в даному винаході, є включеними в даний винахід шляхом посилання у всій своїй повноті для будь-яких цілей.

#### VII. Приклади

Методи LCMS (рідинна хроматографія - мас-спектрометрія):

Метод А: експерименти проводили з використанням Waters Platform LC квадрупольного мас-спектрометра з електророзпиленням позитивних і негативних іонів і системи ELS/Diode array detection з використанням Phenomenex Luna 3 мікрон C18 (2) 30 × 4,6 мм колонка й швидкості потоку 2 мл/хв. Система розчинників являла собою 95 % воду, що містить 0,1 % мурашиної кислоти (розчинник А) і 5 % ацетонітрил, що містить 0,1 % мурашиної кислоти (розчинник В) протягом перших 50 секунд, з наступним градієнтом до 5 % розчинника А і 95 % розчинника В протягом наступних 4 хвилин. Фінальна система розчинників підтримувалася постійною протягом наступної 1 хвилини.

Метод В: експерименти проводили з використанням Waters Micromass ZQ2000 квадрупольного мас-спектрометра з електророзпиленням позитивних і негативних іонів і системи ELS/Diode array detection з використанням Higgins Clipseus 5 мікрон C18 100 × 3,0 мм колонка й швидкості потоку 1 мл/хв. Початкова система розчинників являла собою 95 % воду, що містить 0,1 % мурашиної кислоти (розчинник А) і 5 % ацетонітрил, що містить 0,1 % мурашиної кислоти (розчинник В) протягом першої хвилини з наступним градієнтом до 5 % розчинника А і 95 % розчинника В протягом наступних 8 хвилин. Фінальна система розчинників підтримувалася постійною протягом наступних 5 хвилин.

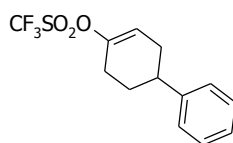
Метод С: експерименти проводили з використанням Waters ZMD квадрупольного мас-спектрометра з електророзпиленням позитивних і негативних іонів і ELS/Diode array detection з використанням Phenomenex Luna 3 мікрон C18 (2) 30 × 4,6 мм колонка й швидкості потоку 2

мл/хв. Система розчинників являла собою 95 % воду, що містить 0,1 % мурашиної кислоти (розчинник А) і 5 % ацетонітрил, що містить 0,1 % мурашиної кислоти (розчинник В) протягом перших 50 секунд із наступним градієнтом до 5 % розчинника А і 95 % розчинника В протягом наступних 4 хвилин. Фінальна система розчинників підтримувалася постійною протягом наступної 1 хвилини.

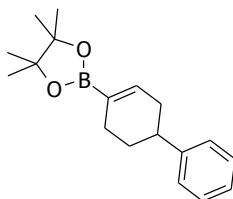
Метод D: експерименти проводили з використанням Waters Micromass ZQ2000 квадрупольного мас-спектрометра, з'єданого із системою Waters Acquity UPLC з PDA UV детектором з використанням Acquity UPLC BEH C18 1,7 мікрон 100×2,1 мм колонка при температурі 40 °С. Спектрометр мав джерело електророзпилення, що працює в режимі позитивних і негативних іонів. Початкова система розчинників представляла 95 % води, що містить 0,1 % мурашиної кислоти (розчинник А) і 5 % ацетонітрил, що містить 0,1 % мурашиної кислоти (розчинник В) протягом 0,4 хвилин з наступним градієнтом до 5 % розчинника А і 95 % розчинника В протягом наступних 6,4 хвилин.

Метод E: експерименти проводили з використанням Waters Quattro Micro triple квадрупольного мас-спектрометра, з'єданого із системою Hewlett Packard HP1100 LC з електророзпиленням позитивних і негативних іонів і ELS/Diode array detection з використанням Higgins Clipseus 5 мікрон C18 100 × 3,0 мм колонки й швидкості потоку 1 мл/хв. Початкова система розчинників представляла 85 % води, що містить 0,1 % мурашиної кислоти (розчинник А) і 15 % ацетонітрил, що містить 0,1 % мурашиної кислоти (розчинник В) протягом першої хвилини з наступним градієнтом до 5 % розчинника А і 95 % розчинника В протягом наступних 13 хвилин. Система розчинників підтримувалася постійною протягом наступних 7 хвилин до повернення до умов початкових розчинників.

Приклад 1. Одержання 5-бензил-6-(4-фенілциклогекс-1-еніл)-1Н-піримідин-2,4-діону (2a)

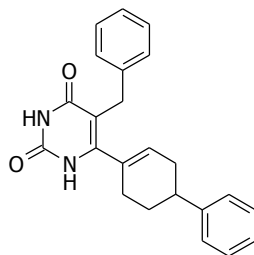


4-феніл-циклогекс-1-еніловий ефір трифторметансульфонової кислоти. Розчин діізопропіламіну (4,46 мл) у тетрагідрофурані (25 мл) в атмосфері азоту при -20 °С був оброблений 2,5 М розчином н-бутиллітію (12,6 мл) і перемішувався протягом 15 хвилин. Отримана суміш охолоджувалася до -78 °С, перед тим, як був доданий розчин 4-фенілциклогексанону (5,0 г) у тетрагідрофурані (20 мл) протягом 20 хвилин. Отриманий розчин перемішувався при -78 °С протягом 3 годин, а потім оброблявся розчином N-феніл-біс(трифторметансульфоніміду) (10,76 г) у тетрагідрофурані (25 мл). Суміш перемішувалася при -78 °С протягом 1,5 години, після чого нагрівалася до кімнатної температури й перемішувалася протягом наступних 18 годин. Реакційна суміш була сконцентрована при зниженому тиску і отриманий залишок, був розподілений між етилацетатом і водою. Органічний шар промивався 2М розчином гідроокису натрію й сольовим розчином, після чого висушувався над сульфатом натрію. Розчинник видаляли при зниженому тиску для одержання титульної сполуки у вигляді олії (7,3 г). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,32-7,31 (2H, m), 7,24-7,22 (3H, m), 5,87-5,84 (1H, m), 2,85-2,84 (1H, m), 2,55-2,54 (1H, m), 2,44-2,43 (2H, m), 2,35-2,34 (1H, m), 2,09-2,07 (1H, m), 1,96-1,95 (1H, m).



4,4,5,5-тетраметил-2-(4-фенілциклогекс-1-еніл)-[1,3,2]диоксаборолан. Суміш 4-феніл-циклогекс-1-енілового ефіру трифтор-метансульфонової кислоти (5,8 г), біс(пінаcolato)дібору (5,3 г), ацетату калію (5,58 г) і [1,1'-біс(дифенілфосфін)фероцен]дихлорпаладію (II) (0,77 г) в 1,4-диоксані (150 мл) була дегазована, після чого нагріта до 80 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрували, отриманий фільтратконцентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю діетилового

ефіру й циклогексану (0:1 до 1:20 за об'ємом) для одержання титульної сполуки (4,0 г).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,30-7,28 (2H, m), 7,24-7,15 (3H, m), 6,65-6,64 (1H, m), 2,82-2,71 (1H, m), 2,40-2,36 (2H, m), 2,23-2,22 (2H, m), 1,95-1,94 (1H, m), 1,70-1,68 (1H, m), 1,43 (3H, s), 1,28 (9 H, s).



5

5-бензил-6-(4-фенілциклогекс-1-еніл)-1H-піримідин-2,4-діон (2a). Суміш 5-бензил-6-хлор-1H-піримідин-2,4-діону (WO06014394) (1,0 г), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-фенілциклогекс-1-еніл)-[1,3,2]диоксаборолану (1,4 г), біс[ди-трет-бутил(4-диметиламінофеніл)фосфін]дихлорпаладію (II) (0,06 г) і фториду цезію (1,92 г) в 1,4-диоксані (18 мл) і воді (2 мл) нагрівали при 140 °C у мікрохвильовому реакторі протягом 20 хвилин. Отриману суміш розбавляли насиченим водним хлоридом амонію й фільтрували для видалення осаду. Фільтрат екстрагували дихлорметаном і об'єднані органічні шари промивали водою й сольовим розчином, після чого висушували над сульфатом натрію й концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу й дихлорметану (від 0:1 до 1:20 за об'ємом) для одержання титульної сполуки 2a у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (0,48 г). LCMS (метод A):  $R_t=3,56$  хв.,  $(M+H)^+ = 359$ ,  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11,06 (1H, s), 10,69 (1H, s), 7,23-7,21 (10 H, m), 5,84-5,79 (1H, m), 3,61 (2H, s), 3,57 (1H, s), 2,77-2,67 (1H, m), 2,19-2,16 (3H, m), 1,84-1,81 (1H, m), 1,68-1,67 (1H, m).

Приклади 2-4. Одержання 5-заміщених 6-(4-фенілциклогекс-1-еніл)-1H-піримідин-2,4-діонів. Інтермедіати, показані в таблиці 1, були отримані згідно зі способами, описаними в WO06014394, зміст якого включається у даний винахід шляхом посилання у всій своїй повноті.

Таблица 1

Раніше описані інтермедіати хлорпіримідиндіону

Інтермедіат	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР / $\delta$
1a		( $\text{DMSO}-d_6$ ): 12,00 (1H, s), 11,42 (1H, s), 7,16-7,14 (1H, m), 7,08-7,07 (2H, m), 6,92-6,87 (1H, m), 3,59 (2H, s), 2,31 (3H, s).
1b		( $\text{DMSO}-d_6$ ): 12,07 (1H, s), 11,46 (1H, s), 7,44-7,43 (1H, m), 7,25-7,24 (2H, m), 7,11-7,10 (1H, m), 3,72 (2H, s).
1c		( $\text{DMSO}-d_6$ ): 11,95 (1H, s), 11,38 (1H, s), 7,14 (1H, t, $J=7,46$ Hz), 7,02-6,95 (3H, m), 3,61 (2H, s), 2,26 (3H, s).

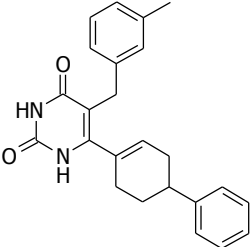
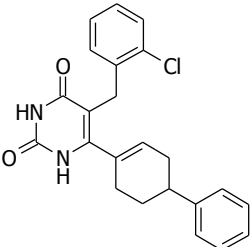
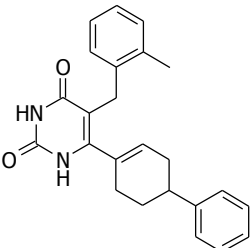
25

Приклади, показані в таблиці 2, були отримані з використанням методів, подібних до тих, які

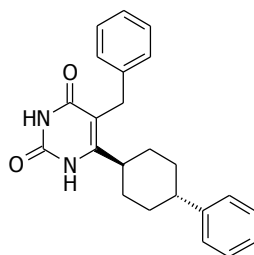
описані в прикладі 1, з використанням інтермедіатів 1a-1c з таблиці 1 на стадії фінального перехресного сполучення.

Таблиця 2

5-заміщені 6-(4-фенілциклогекс-1-еніл)-1H-піримідин-2,4-діони, отримані за допомогою каталізованого паладієм перехресного сполучення

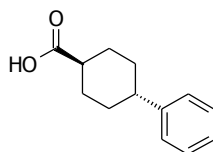
Приклад	Сполука	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР / δ	LCMS
2	2b	 <p>5-(3-метил-бензил)-6-(4-феніл-циклогекс-1-еніл)-1H-піримідин-2,4-діон</p>	(DMCO-d <sub>6</sub> ): 11,06 (1H, s), 10,68 (1H, s), 7,26-7,25 (5 H, m), 7,13 (1H, t, J=7,78 Hz), 6,94-6,93 (3H, m), 5,85-5,79 (1H, m), 3,57 (2H, s), 2,76-2,65 (1H, m), 2,37-2,28 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,23-2,09 (2H, m), 2,04-2,00 (1H, m), 1,87-1,76 (1H, m), 1,67-1,65 (1H, m).	(Метод В) R <sub>t</sub> =5,13 хв. (M+H) <sup>+</sup> = 373
3	2c	 <p>5-(2-хлор-бензил)-6-(4-феніл-циклогекс-1-еніл)-1H-піримідин-2,4-діон</p>	(DMCO-d <sub>6</sub> ): 11,14 (1H, s), 10,77 (1H, s), 7,42-7,41 (1H, m), 7,24-7,22 (7 H, m), 7,10-7,09 (1H, m), 5,81-5,75 (1H, m), 3,67 (2H, s), 2,71-2,59 (1H, m), 2,15-2,11 (4H, m), 1,82-1,73 (1H, m), 1,59-1,58 (1H, m).	(Метод В) R <sub>t</sub> =5,12 хв. (M+H) <sup>+</sup> = 393
4	2d	 <p>5-(2-метил-бензил)-6-(4-феніл-циклогекс-1-еніл)-1H-піримідин-2,4-діон</p>	(DMCO-d <sub>6</sub> ): 11,08 (1H, s), 10,70 (1H, s), 7,31-7,23 (2H, m), 7,20-7,04 (6 H, m), 6,90-6,89 (1H, m), 5,82-5,76 (1H, m), 3,53 (2H, s), 2,69-2,59 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,24-1,94 (4H, m), 1,81-1,70 (1H, m), 1,58-1,57 (1H, m)	(Метод В) R <sub>t</sub> =5,05 хв. (M+H) <sup>+</sup> = 373

5 Приклад 5. Одержання (E)-5-бензил-6-(4-фенілциклогексил)-1H-піримідин-2,4-діону (3a)

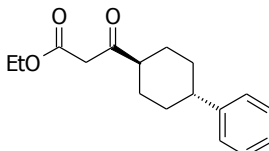


(Е)-5-бензил-6-(4-фенілциклогексил)-1Н-піримідин-2,4-діон (3а). Розчин 5-бензил-6-(4-фенілциклогекс-1-еніл)-1Н-піримідин-2,4-діону (2а) (380 мг) у суміші [5:2] ІМС/ДСМ був прогідрогенізований над  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (150 мг) і 10 %  $\text{Pd/C}$  (100 мг) при тиску 45 psi (фунтів на квадратний дюйм) при 50 °С протягом 18 годин. Грубу реакційну суміш дегазували аргоном, фільтрували через целітовий фільтр і концентрували під вакуумом для одержання твердої речовини кремового кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР показав суміш цис/трас ізомерів, частина яких була розділена на індивідуальні ізомери з використанням колонки  $\text{C}_{18}$  Synergy з елюцією 70-80 %  $\text{MeOH}$ /вода (+0,1 % мурашиної кислоти) протягом 20 хвилин і потім в ізократичному режимі (80 %) протягом додаткових 5 хвилин.  $^1\text{H}$  ЯМР (константи взаємодії протонів у циклогексані) дозволив установити, що першим елюювався транс-ізомер 3а й другим елюювався цис-ізомер 3bb. Ізомер 3а, який елюювався першим:  $R_t=10,86$  хв.,  $(\text{M}+\text{H})^+ = 361$ . Цис-ізомер 3bb, який елюювався другим:  $R_t=11,01$  хв.,  $(\text{M}+\text{H})^+ = 361$ .

Приклад 6. Одержання (Е)-6-(4-фенілциклогексил)-5-(3-трифторметилбензил)-1Н-піримідин-2,4-діону (3b)

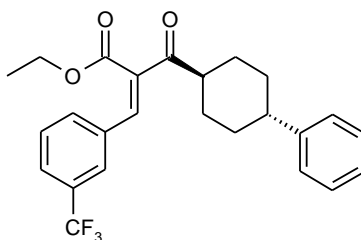


(Е)-4-фенілциклогексанкарбонова кислота (5). Суміш (Е)-4-(4-хлорфеніл)-циклогексанкарбонової кислоти (4) (15 г) і 10 % паладію на вугліці (4 г) в етанолі (400 мл) перемішували в атмосфері водню протягом 4 днів. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, фільтрували через Celite® і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок розчиняли в етанолі (150 мл) і обробляли 5 М водяним розчином гідроокису натрію (25 мл). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин, після чого концентрували при зниженому тиску. Осад обробляли 1 М водяним розчином соляної кислоти (200 мл) і перемішували протягом 15 хвилин, після чого екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію й концентрували при зниженому тиску для одержання титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (11 г).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,27-7,25 (5 H, m), 2,52 (1H, tt,  $J=11,90$ , 3,44 Hz), 2,48-2,29 (1H, m), 2,17-2,14 (2H, m), 2,02-1,98 (2H, m), 1,56-1,55 (4H, m).

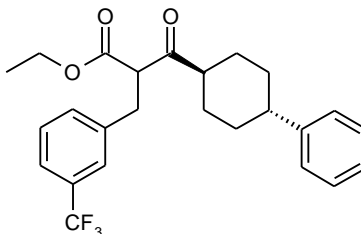


Етиловий ефір (Е)-3-оксо-3-(4-фенілциклогексил)-пропіонової кислоти (7). Суміш (Е)-4-фенілциклогексанкарбонової кислоти (5) (11 г), диметилпіридин-4-іл-аміну (7,3 г), 2,2-диметил-[1,3]діоксан-4,6-діону (8,5 г) і 4 Å молекулярного сита (2,0 г) у дихлорметані (200 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 10 хвилин, після чого обробляли розчином дициклогексилкарбодііміду (12,4 г) у дихлорметані (40 мл). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1,5 години, після чого фільтрували й фільтрат промивали 1 М водяним розчином соляної кислоти й водою, після чого висушували над сульфатом натрію й концентрували при зниженому тиску. Отриману тверду речовину розчиняли в етанолі (100 мл) і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1,5 години, після чого концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату й циклогексану (від 0:1 до 3:7 за об'ємом) для одержання титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (11 г).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,23-7,22 (5 H, m), 4,25-4,17 (2H, m), 3,52 (2H, s), 2,54-2,53 (2H, m), 2,09-1,99 (4H, m), 1,54-1,51 (4H, m), 1,32-1,25 (3H, m).

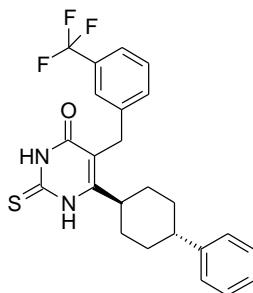




Етиловий ефір (Z)-2-(4-фенілциклогексанкарбоніл)-3-(3-трифторметилфеніл)-акрилової  
кислоти (10). Етиловий ефір 3-оксо-3-(4-феніл-циклогексил)-пропіонової кислоти (7) (11,56 г,  
42,1 ммоль), 3-трифторметилбензальдегід (11 г, 63,15 ммоль), крижану оцтову кислоту (7,16  
ммоль, 0,41 мл) і піперидин (2,1 ммоль, 0,21 мл) розчиняли в толуолі (250 мл) і нагрівали за  
умов Діна й Старка зі зворотним холодильником протягом 48 годин. Охолоджену реакційну  
суміш розбавляли рівним об'ємом етилацетату й промивали 1М водяним розчином HCl і  
сольовим розчином. Органічний шар висушували над сульфатом натрію, фільтрували й  
випаровували з одержанням прозорої олії коричневого кольору. Отриманий матеріал очищали  
колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт: від 0 до 10 % трет-бутилметилового ефіру  
в циклогексані) для одержання 12,3 г (68 %) етилового ефіру (Z)-2-(4-феніл-  
циклогексанкарбоніл)-3-(3-трифторметил-феніл)-акрилової кислоти.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 Mhz, 192191),  
LCMS (метод C),  $R_t=4,77$  хв.,  $(\text{M}+\text{H})^+ = 431,2$ .

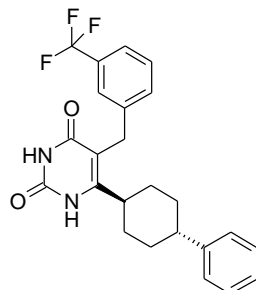


Етиловий ефір 3-оксо-3-(4-фенілциклогексил)-2-(3-трифторметилбензил)-пропіонової  
кислоти (11). Суміш етилового ефіру (Z)-2-(4-фенілциклогексанкарбоніл)-3-(3-  
трифторметилфеніл)-акрилової кислоти (10) (12,3 г, 28,6 ммоль) і 10 % Pd на вуглеці (2,5 г, 20 %  
за вагою) у денатурованому етанолі (250 мл) перемішували в атмосфері водню протягом 2  
годин. Тверду речовину видаляли фільтрацією через целіт і промивали етанолом. Фільтрат  
випаровували під вакуумом з одержанням прозорої олії. Матеріал очищали колонковою  
хроматографією на силікагелі (градієнт: від 0 до 10 % трет-бутилметилового ефіру у  
циклогексані) з одержанням 8,6 г (70 %) етилового ефіру 3-оксо-3-(4-фенілциклогексил)-2-(3-  
трифторметилбензил)-пропіонової кислоти (22).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 Mhz, 192227). LCMS (метод A),  
 $R_t=4,76$  хв.,  $(\text{M}+\text{H})^+ = 433,2$  (94 %);  $R_t=5,22$  хв.,  $(\text{M}+\text{H})^+ = 262,9$  (6.5 %).



(E)-6-(4-фенілциклогексил)-2-тіоксо-5-(3-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1Н-піримідин-4-  
он (12а). Натрій (5 г, 217,8 ммоль) і тиосечовину (18 г, 236 ммоль) розчиняли в абсолютному  
етанолі (300 мл) і нагрівали зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 1 години.  
Реакційну суміш охолоджували до 0 °C і повільно додавали етиловий ефір 3-оксо-3-(4-  
фенілциклогексил)-2-(3-трифторметилбензил)-пропіонової кислоти (11) (15,7 г, 36,3 ммоль) в  
абсолютному етанолі (150 мл) (температура реакційної суміші <10 °C). Реакційну суміш  
нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1,5 години. Реакційну суміш охолоджували,

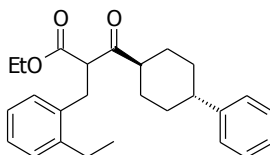
після чого випаровували під вакуумом з одержанням твердої речовини персикового кольору. Тверду речовину суспендували у воді (500 мл) і доводили до pH = 5 крижаною оцтовою кислотою. отриманий осад виділяли фільтрацією, перерозчиняли в DCM і пропускали через картридж для поділу фаз для видалення води. Фільтрат випаровували до одержання твердої речовини брудно-білого кольору, яку розтирали в порошок у гарячому етанолі. Тверду речовину збирали фільтрацією й висушували під вакуумом при 50 °C з одержанням 4,8 г (30 %) титульної сполуки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, 192268). LCMS (метод C): R<sub>t</sub>=4,10 хв., (M+H)<sup>+</sup> = 444,9.



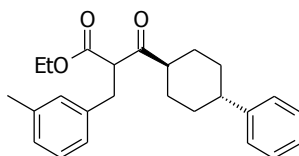
10

(E)-6-(4-фенілциклогексил)-5-(3-трифторметилбензил)-1H-піримідин-2,4-діон (3b). (E)-6-(4-фенілциклогексил)-2-тіоксо-5-(3-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-піримідин-4-он (12a) (4,8 г, 10,8 ммоль) суспендували в диоксані (150 мл), і додавали 10 % (вага/об'єм) водної хлороцтової кислоти (100 мл). Реакційну суміш нагрівали при 100 °C, і додатково додавали диоксан (25 мл) для досягнення повного розчинення. Нагрівання продовжували протягом 64 годин. Охолоджену реакційну суміш розбавляли водою й екстрагували дихлорметаном. Комбіновані органічні фази промивали насиченим водяним розчином карбонату натрію й сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, фільтрували й випаровували до одержання твердої речовини брудно-білого кольору, яку розтирали в порошок у гарячому етанолі. Тверду речовину збирали фільтрацією, висушували під вакуумом при 50 °C з одержанням 3,7 г (80 %) титульної сполуки. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,12 (1H, s), 10,52 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,51 (3H, m), 7,30-7,13 (5 H, m), 3,83 (2H, s), 2,90 (1H, m), 1,83-1,80 (4H, m), 1,50-1,40 (4H, m). LCMS (метод B): R<sub>t</sub>=5,26 хв., (M+H)<sup>+</sup> = 429,01.

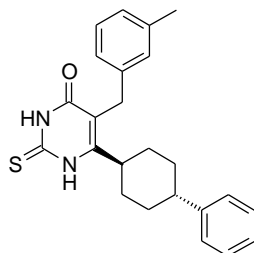
Приклад 7. Одержання (E)-5-(3-метилбензил)-6-(4-фенілциклогексил)-1H-піримідин-2,4-діону (3h)



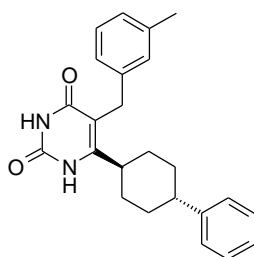
Етиловий ефір (E)-2-(2-етилбензил)-3-оксо-3-(4-фенілциклогексил)-пропіонової кислоти (11a). Суспензію гідриду натрію (0,07 г) у тетрагідрофурані (10 мл) обробляли розчином етилового ефіру (E)-3-оксо-3-(4-фенілциклогексил)-пропіонової кислоти (7) (0,50 г) у тетрагідрофурані (8 мл), і отриману суміш перемішували протягом 1 години за кімнатної температури. Був доданий 1-бромметил-2-етилбензол (0,38 г) і отриману суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури, і зупиняли реакцію додаванням 1 М водяного розчину соляної кислоти. Водну фазу екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію й концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану й циклогексану (від 0:1 до 4:6 за об'ємом) для одержання титульної сполуки (0,86 г). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,31-7,27 (1H, m), 7,17-7,16 (6 H, m), 7,09-7,08 (2H, m), 4,16-4,16 (2H, m), 3,97 (1H, t, J=7,47 Hz), 3,22-3,21 (2H, m), 2,68 (2H, q, J=7,55 Hz), 2,41-2,41 (2H, m), 1,94-1,92 (3H, m), 1,75-1,68 (1H, m), 1,54 (1H, s), 1,40-1,39 (3H, m), 1,27-1,18 (6 H, m).



Етиловий ефір (Е)-2-(3-метилбензил)-3-оксо-3-(4-фенілциклогексил)-пропіонової кислоти (11h). Титульна сполука була отримана, як описано вище для сполуки 11a. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,29 (2H, m), 7,17-7,12 (4H, m), 7,02-6,95 (3H, m), 4,16 (2H, qd, J=7,13, 2,38 Hz), 3,95 (1H, t, J=7,51Hz), 3,13 (2H, dd, J=7,52, 2,32 Hz), 2,45 (2H, m), 2,31 (3H, s), 1,97-1,94 (3H, m), 1,80-1,73 (1H, m), 1,53-1,27 (4H, m), 1,22 (3H, t, J=7,13 Hz).



(Е)-6-(4-фенілциклогексил)-2-тіоксо-5-(3-метилбензил)-2,3-дигідро-1Н-піримідин-4-он (12 г). Титульна сполука була отримана зі сполуки 11h, як описано вище для сполуки 12a. LCMS (метод А): R<sub>t</sub>=4,07 хв., (M+H)<sup>+</sup> = 391.



(Е)-5-(3-метилбензил)-6-(4-фенілциклогексил)-1Н-піримідин-2,4-діон (3h). Титульна сполука була отримана зі сполуки 12g, як описано вище для сполуки 3b. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): 11,06 (1H, s), 10,46 (1H, s), 7,32-7,24 (2H, m), 7,18-7,16 (4H, m), 7,00-6,98 (3H, m), 3,68 (2H, s), 2,90-2,79 (1H, m), 2,48-2,44 (1H, m), 2,25 (3H, s), 1,91-1,73 (4H, m), 1,46-1,43 (4H, m). LCMS (метод В), R<sub>t</sub>=5,17 хв., (M+H)<sup>+</sup> = 375.

Приклади 8-34. Одержання 5-заміщених (Е)-6-(4-циклогексил)-1Н-піримідин-2,4-діонів  
Інтермедіати 11 у таблиці 3 нижче були отримані з 7b, як описано для сполуки 11a у прикладі 7.

Таблиця 3

2-заміщені етилові ефіри (Е)-3-оксо-3-(4-фенілциклогексил)-пропіонової кислоти

Інтермедіат	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР / δ
11b		(CDCl <sub>3</sub> ): 7,30-7,15 (10 H, m), 4,16 (2H, qd, J=7,12, 2,88 Hz), 3,96 (1H, t, J=7,55 Hz), 3,18-3,16 (2H, m), 2,44 (2H, td, J=11,85, 3,23 Hz), 1,93-1,90 (3H, m), 1,74-1,73 (1H, m), 1,51-1,49 (2H, m), 1,37-1,36 (2H, m), 1,22 (3H, t, J=7,13 Hz).

## 2-заміщені етилові ефіри (E)-3-оксо-3-(4-фенілциклогексил)-пропіонової кислоти

Інтермедіат	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР / $\delta$
11c		(CDCl <sub>3</sub> ): 7,35-7,17 (9 H, m), 4,20-4,13 (3H, m), 3,28 (2H, m), 2,48-2,47 (2H, m), 1,95-1,92 (3H, m), 1,77-1,75 (1H, m), 1,55-1,35 (3H, m), 1,23-1,15 (1H, m), 1,22 (3H, t, J=7,14 Hz).
11d		(CDCl <sub>3</sub> ): 7,37-7,26 (3H, m), 7,22-7,07 (5 H, m), 4,17-4,16 (3H, m), 3,32 (2H, d, J=7,39 Hz), 2,58-2,41 (2H, m), 1,97-1,95 (3H, m), 1,81-1,80 (1H, m), 1,44 (3H, m), 1,30-1,18 (1H, m), 1,24 (3H, t, J=7,14 Hz).
11e		(CDCl <sub>3</sub> ): 7,29 (4H, m), 7,21-7,09 (4H, m), 4,19-4,09 (3H, m), 3,59-3,45 (2H, m), 2,53-2,43 (2H, m), 1,97-1,94 (4H, m), 1,61-1,60 (2H, m), 1,48-1,45 (1H, m), 1,39-1,38 (1H, m), 1,21 (3H, t, J=7,15 Hz).
11f		(CDCl <sub>3</sub> ): 7,37 (1H, d, J=2,04 Hz), 7,31-7,25 (2H, m), 7,20-7,14 (5 H, m), 4,15-4,14 (3H, m), 3,24 (2H, d, J=7,44 Hz).
11g		(CDCl <sub>3</sub> ): 7,31-7,14 (8 H, m), 4,16-4,15 (3H, m), 3,24 (2H, d, J=7,43 Hz), 2,60-2,43 (2H, m), 2,02-1,90 (3 H m), 1,87-1,80 (1H, m), 1,64-1,39 (3H, m), 1,34-1,24 (1H, m), 1,24 (3H, t, J=7,13 Hz).
11i		(CDCl <sub>3</sub> ): 8,05 (1H, dd, J=7,91, 1,50 Hz), 7,53 (1H, td, J=7,52, 1,53 Hz), 7,44 (1H, td, J=7,68, 1,47 Hz), 7,35 (1H, d, J=7,65 Hz), 7,29 (2H, m), 7,16-7,15 (3H, m), 4,39 (1H, t, J=7,20 Hz), 4,21-4,09 (2H, m), 3,56-3,42 (2H, m), 3,11 (3H, s), 2,59-2,49 (1H, m), 2,48-2,39 (1H, m), 1,98-1,86 (3H, m), 1,84-1,76 (1H, m), 1,60-1,33 (3H, m), 1,22-1,15 (1H, m), 1,21 (3H, t, J=7,13 Hz).
11j		(CDCl <sub>3</sub> ): 7,45 (1H, s), 7,32-7,24 (2H, m), 7,21-7,15 (3H, m), 6,96 (2H, m), 4,47 (1H, s), 4,17-4,16 (2H, m), 3,33 (2H, m), 2,69 (1H, m), 2,49 (3H, s), 1,97 (4H, m), 1,50-1,48 (2H, m), 1,30 (1H, m), 1,24 (3H, t, J=7,13 Hz).
11k		(CDCl <sub>3</sub> ): 8,65 (1H, s), 8,64 (1H, s), 7,33-7,28 (2H, m), 7,22-7,17 (3H, m), 7,13 (1H, t, J=4,95 Hz), 4,55 (1H, m), 4,25-4,18 (2H, m), 3,70-3,50 (2H, m), 2,80 (1H, m), 2,53 (1H, m), 2,17 (1H, m), 2,09-1,97 (3H, m), 1,69-1,42 (4H, m), 1,27 (3H, t, J=7,12 Hz).

## 2-заміщені етилові ефіри (E)-3-оксо-3-(4-фенілциклогексил)-пропіонової кислоти

Інтермедіат	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР / δ
11l		(CDCl <sub>3</sub> ): 7,76 (1H, td, J=7,80, 0,78 Hz), 7,51 (1H, d, J=7,71Hz), 7,41 (1H, d, J=7,88 Hz), 7,33-7,26 (2H, m), 7,22-7,17 (3H, m), 4,61 (1H, dd, J=8,73, 5,96 Hz), 4,21 (2H, qd, J=7,14, 1,24 Hz), 3,56-3,35 (2H, m), 2,78-2,77 (1H, m), 2,48-2,47 (1H, m), 2,01 (4H, m), 1,51-1,50 (3H, m), 1,35-1,26 (1H, m), 1,28 (3H, t, J=7,14 Hz).
11m		(CDCl <sub>3</sub> ): 8,34 (1H, dd, J=4,65, 1,63 Hz), 7,64 (1H, dd, J=8,01, 1,56 Hz), 7,31 (2H, m), 7,25-7,18 (3H, m), 7,10 (1H, dd, J=7,98, 4,74 Hz), 4,58 (1H, dd, J=8,13, 6,40 Hz), 4,22 (2H, q, J=7,13 Hz), 3,62-3,39 (2H, m), 2,81 (1H, m), 2,53 (1H, m), 2,20-1,95 (4H, m), 1,68-1,41(4H, m), 1,28 (3H, t, J=7,12 Hz).
11n		(CDCl <sub>3</sub> ): 8,40 (1H, d, J=5,17 Hz), 7,31 (2H, m), 7,19 (3H, m), 7,02 (1H, s), 6,96 (1H, d, J=5,17 Hz), 4,18 (2H, m), 3,96 (1H, t, J=7,46 Hz), 3,14 (2H, m), 2,54 (3H, s), 2,60-2,45 (2H, m), 1,97 (2H, m), 1,86-1,80 (1H, m), 1,64-1,40 (2H, m), 1,34-1,28 (1H, m), 1,25 (3H, t, J=7,18 Hz).
11o		(CDCl <sub>3</sub> ): 7,67 (1H, d, J=3,33 Hz), 7,30-7,29 (2H, m), 7,22-7,18 (4H, m), 4,45 (1H, m), 4,22 (2H, qd, J=7,13, 3,54 Hz), 3,65-3,50 (2H, m), 2,71 (1H, m), 2,51-2,50 (1H, m), 2,06-1,95 (4H, m), 1,50-1,31 (4H, m), 1,27 (3H, t, J=7,12 Hz).
11p		(CDCl <sub>3</sub> ): 8,51 (1H, d, J=4,76 Hz), 7,59 (1H, t, J=7,45 Hz), 7,32-7,30 (2H, m), 7,25-7,08 (5 H, m), 4,51 (1H, t, J=7,50 Hz), 4,18 (2H, m), 3,45-3,28 (2H, m), 2,69 (1H, m), 2,48 (1H, m), 2,07-1,87 (4H, m), 1,64-1,28 (4H, m), 1,23 (3H, t, J=7,15 Hz).
11q		(CDCl <sub>3</sub> ): 8,34 (1H, d, J=5,09 Hz), 7,32-7,26 (2H, m), 7,22-7,14 (3H, m), 7,02 (1H, s), 6,93 (1H, d, J=5,25 Hz), 4,49 (1H, t, J=7,40 Hz), 4,17 (2H, qd, J=7,13, 1,64 Hz), 3,28-3,27 (2H, m), 2,71-2,64 (1H, m), 2,52-2,41 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,07-1,88 (4H, m), 1,62-1,30 (4H, m), 1,23 (3H, t, J=7,13 Hz).
11r		(CDCl <sub>3</sub> ): 8,66 (1H, d, J=5,07 Hz), 7,43 (1H, s), 7,36-7,26 (3H, m), 7,20-7,14 (3H, m), 4,51 (1H, m), 4,19 (2H, qd, J=7,12, 2,51Hz), 3,44-3,43 (2H, m), 2,73-2,72 (1H, m), 2,50-2,48 (1H, m), 2,01 (4H, m), 1,66-1,32 (4H, m), 1,25 (2H, t, J=7,13 Hz).
11s		(CDCl <sub>3</sub> ): 7,47 (2H, m), 7,41 (2H, m), 7,29 (2H, m), 7,19 (3H, m), 4,18 (2H, m), 3,98 (1H, t, J=7,53 Hz), 3,25 (2H, m), 2,56-2,41 (2H, m), 1,96 (3H, m), 1,79 (1H, m), 1,61-1,36 (3H, m), 1,32-1,25 (1H, m), 1,23 (4H, t, J=7,16 Hz).

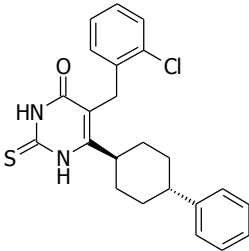
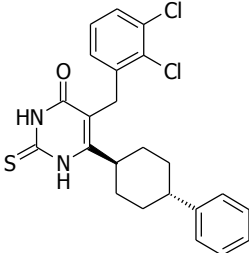
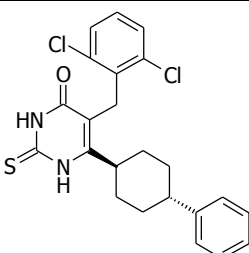
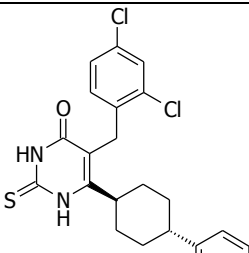
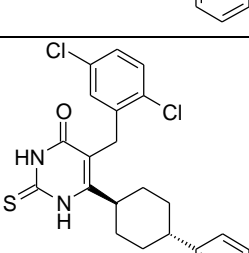
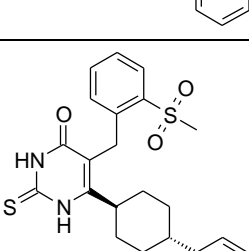
## 2-заміщені етилові ефіри (E)-3-оксо-3-(4-фенілциклогексил)-пропіонової кислоти

Інтермедіат	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР / δ
11t		(CDCl <sub>3</sub> ): 7,35-7,28 (2H, m), 7,20-7,19 (3H, m), 6,73 (1H, d, J=1,15 Hz), 4,39 (1H, m), 4,20 (2H, m), 3,60-3,43 (2H, m), 2,78-2,66 (1H, m), 2,56-2,45 (1H, m), 2,39 (3H, d, J=1,01Hz), 2,06-1,95 (4H, m), 1,53-1,34 (4H, m), 1,27 (3H, t, J=7,14 Hz).
11u		(CDCl <sub>3</sub> ): 7,31-7,26 (2H, m), 7,23-7,09 (5 H, m), 6,88-6,81 (2H, m), 4,18-4,09 (3H, m), 3,85 (3H, s), 3,15 (2H, d, J=7,39 Hz), 2,52-2,40 (2H, m), 2,01-1,87 (3H, m), 1,84-1,73 (1H, m), 1,57-1,28 (4H, m), 1,20 (3H, t, J=7,13 Hz).
11v		(CDCl <sub>3</sub> ): 7,30-7,29 (3H, m), 7,21-7,15 (3H, m), 6,42 (1H, d, J=7,19 Hz), 6,31 (1H, d, J=8,43 Hz), 4,48 (1H, t, J=7,21Hz), 4,23-4,10 (2H, m), 3,29-3,12 (2H, m), 3,04 (6 H, s), 2,65 (1H, m), 2,47 (1H, m), 2,05-1,91 (4H, m), 1,54-1,35 (4H, s), 1,23 (2H, t, J=7,13 Hz).
11w		(CDCl <sub>3</sub> ): 7,33-6,70 (8 H, m), 4,17-4,16 (2H, m), 3,89 (1H, m), 3,13 (2H, m), 2,49 (2H, m), 2,01-1,85 (3H, m), 1,78 (1H, m), 1,67-1,29 (4H, m), 1,23 (3H, t, J=6,99 Hz).
11x		(CDCl <sub>3</sub> ): 7,31-7,26 (2H, m), 7,23-7,15 (4H, m), 7,12-7,08 (1H, dd, J=8,41, 2,65 Hz), 6,89 (1H, td, J=8,30, 2,65 Hz), 4,22-4,09 (3H, m), 3,24 (2H, d, J=7,47 Hz), 2,57-2,40 (2H, m), 2,00-1,89 (3H, m), 1,82-1,74 (1H, m), 1,60-1,54 (1H, m), 1,51-1,37 (2H, m), 1,26-1,18 (1H, m), 1,23 (3H, t, J=7,13 Hz).
11y		(CDCl <sub>3</sub> ): 7,31-7,26 (2H, m), 7,20-7,15 (4H, m), 6,80-6,77 (2H, m), 4,22-4,08 (2H, m), 4,02 (1H, t, J=7,56 Hz), 3,16 (2H, d, J=7,61Hz), 2,60-2,41 (2H, m), 1,97-1,91 (3H, m), 1,86-1,77 (1H, m), 1,61-1,39 (2H, m), 1,23 (3H, t, J=7,14 Hz).

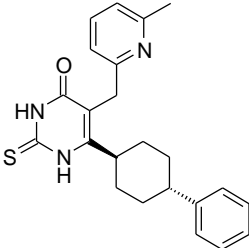
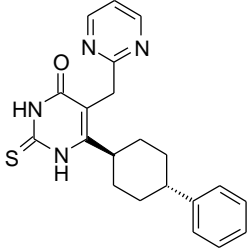
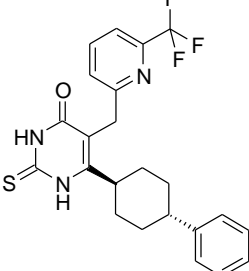
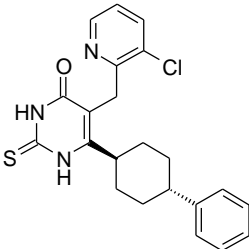
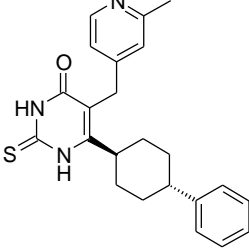
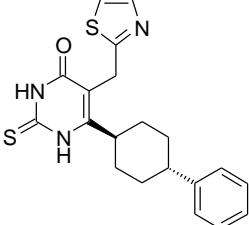
Інтермедіати 11 були перетворені на інтермедіати 12 у таблиці 4 нижче, як описано для одержання сполуки 12a у прикладі 6.

Таблиця 4

## Заміщені 2-тіоксо-2,3-дигідро-піримідин-4-они

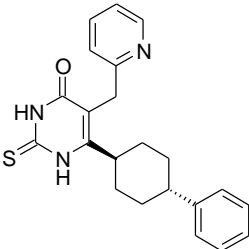
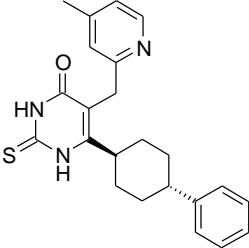
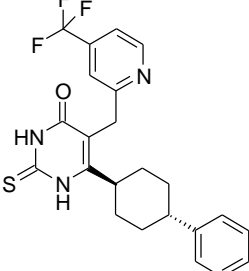
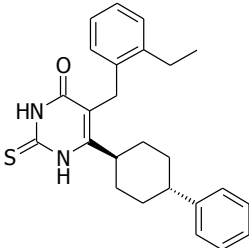
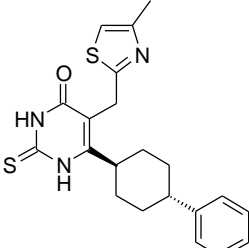
Сполука	Структура	LCMS
12b		(Метод А) $R_t=4,10$ хв. $(M+H)^+ = 411$
12c		(Метод А) $R_t=4,27$ хв. $(M+H)^+ = 445$
12d		(Метод С) $R_t=4,16$ хв. $(M+H)^+ = 445$
12e		(Метод А) $R_t=4,35$ хв. $(M+H)^+ = 445$
12f		Немає доступних даних LCMS або ЯМР (MXS2705-154-04).
12h		(Метод С) $R_t=3,48$ хв. $(M+H)^+ = 455$

## Заміщені 2-тіооксо-2,3-дигідро-піримідин-4-они

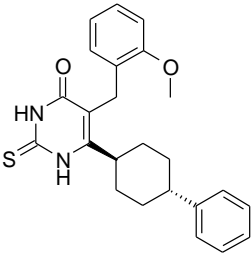
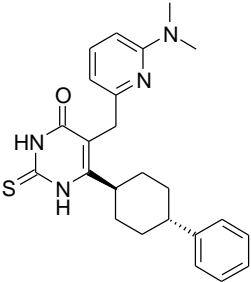
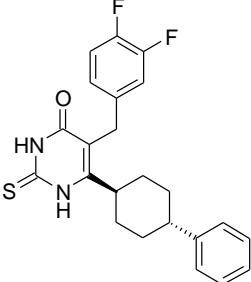
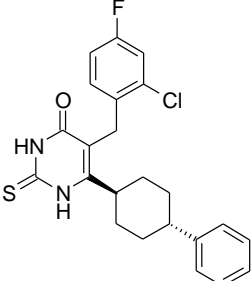
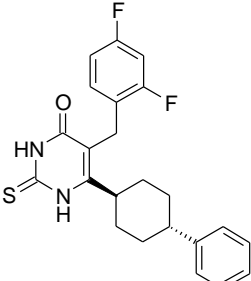
Сполука	Структура	LCMS
12i		(Метод А) $R_t=2,46$ хв. $(M+H)^+ = 392$
12j		(Метод А) $R_t=3,10$ хв. $(M+H)^+ = 379$
12k		(Метод С) $R_t=3,91$ хв. $446 (M+H)^+$
12l		(Метод А) $R_t=3,68$ хв. $(M+H)^+ = 412/414$
12m		(Метод С) $R_t=2,28$ хв. $(M+H)^+ = 392$
12n		(Метод С) $R_t=3,33$ хв. $(M+H)^+ = 384$



Заміщені 2-тіоксо-2,3-дигідро-піримідин-4-они

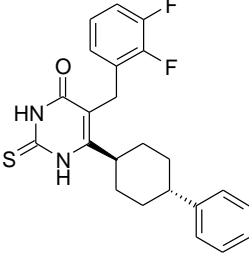
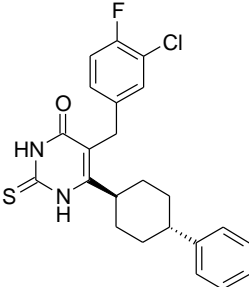
Сполука	Структура	LCMS
12o		(Метод C) $R_t=2,54$ хв. $(M+H)^+ = 378$
12p		(Метод C) $R_t=2,41$ хв. $(M+H)^+ = 392$
12q		(Метод C) $R_t=3,73$ хв. $(M+H)^+ = 384$
12r		(Метод A) $R_t=4,19$ хв. $(M+H)^+ = 405$
12s		(Метод A) $R_t=3,51$ хв. $(M+H)^+ = 398$

Заміщені 2-тіоксо-2,3-дигідро-піримідин-4-они

Сполука	Структура	LCMS
12t		(Метод А) $R_t=3,98$ хв. $(M+H)^+ = 407$
12u		(Метод С) $R_t=2,43$ хв. $(M+H)^+ = 421$
12v		(Метод С) $R_t=3,90$ хв. $(M+H)^+ = 413$
12w		(Метод А) $R_t=4,19$ хв. $(M+H)^+ = 429/431$
12x		(Метод С) $R_t=3,96$ хв. $(M+H)^+ = 413$

Таблиця 4

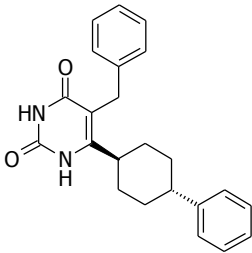
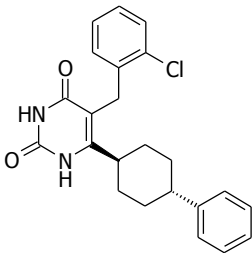
## Заміщені 2-тіоксо-2,3-дигідро-піримідин-4-они

Сполука	Структура	LCMS
12y		(Метод А) $R_t=4,01$ хв. $(M+H)^+ = 413$
12z		(Метод А) $R_t=4,14$ хв. $(M+H)^+ = 429$

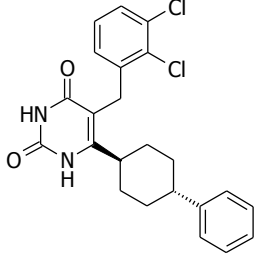
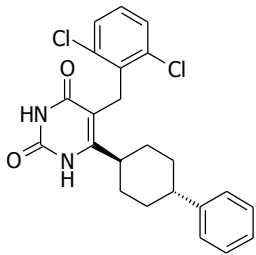
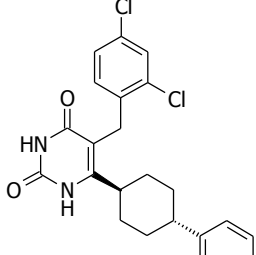
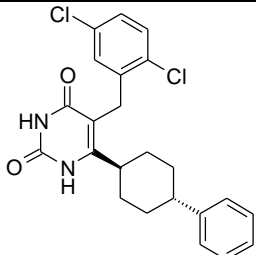
Інтермедіати 12 були перетворені на сполуки 3 у таблиці 5 нижче, як описано для одержання сполуки 3b у прикладі 6.

Таблиця 5

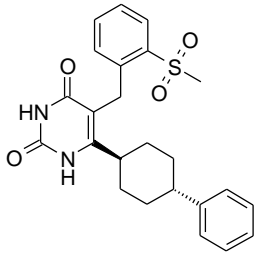
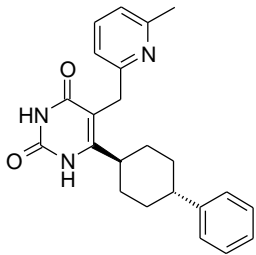
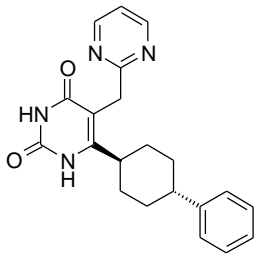
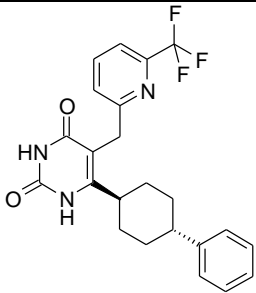
## 5-заміщені (E)-6-(4-циклогексил)-1H-піримідин-2,4-діони

Приклад	Сполука	Структура	$^1H$ ЯМР / $\delta$	LCMS
8	3a	 (E)-5-бензил-6-(4-фенілциклогексил)-1H-піримідин-2,4-діон	(DMCO- $d_6$ ): 11,07 (1H, s), 10,47 (1H, s), 7,22-7,20 (10 H, m), 3,72 (2H, s), 2,87-2,85 (1H, m), 2,54-2,44 (1H, m), 1,91-1,72 (4H, m), 1,49-1,38 (4H, m).	(Метод В) $R_t=4,94$ хв. $(M+H)^+ = 361$
9	3c	 (E)-5-(2-хлорбензил)-6-(4-фенілциклогексил)-1H-піримідин-2,4-діон	(DMCO- $d_6$ ): 11,14 (1H, s), 10,58 (1H, s), 7,44 (1H, dd, $J=7,47$ , 1,80 Hz), 7,22-7,21 (7 H, m), 7,08 (1H, dd, $J=7,28$ , 2,13 Hz), 3,78 (2H, s), 2,70-2,57 (1H, m), 2,48-2,43 (1H, m), 1,95-1,80 (2H, m), 1,82-1,72 (2H, m), 1,48 (2H, d, $J=12,39$ Hz), 1,39-1,35 (2H, m).	(Метод В) $R_t=5,25$ хв. $(M+H)^+ = 395$

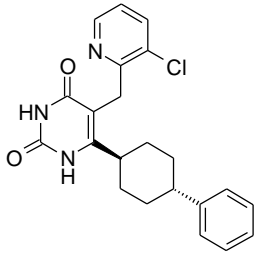
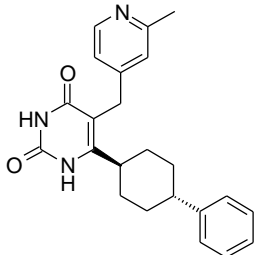
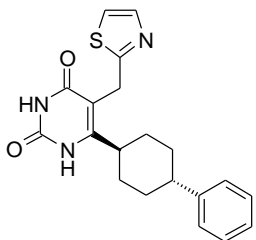
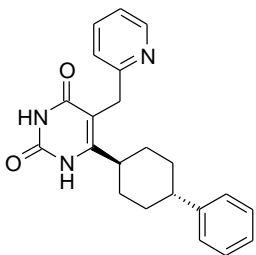
## 5-заміщені (Е)-6-(4-циклогексил)-1Н-піримідин-2,4-діони

Приклад	Сполука	Структура	<sup>1</sup> Н ЯМР / δ	LCMS
10	3d	 <p>(Е)-5-(2,3-дихлорбензил)-6-(4-фенілциклогексил)-1Н-піримідин-2,4-діон</p>	(ДМСО-d <sub>6</sub> ): 11,15 (1H, s), 10,60 (1H, s), 7,49 (1H, dd, J=7,98, 1,47 Hz), 7,26-7,25 (3H, m), 7,19-7,17 (3H, m), 7,05 (1H, dd, J=7,81, 1,45 Hz), 3,82 (2H, s), 2,65-2,62 (1H, m), 2,48-2,44 (1H, m), 1,91-1,88 (2H, m), 1,78-1,75 (2H, m), 1,57-1,46 (2H, m), 1,41-1,38 (2H, m).	(Метод В) R <sub>t</sub> =5,53 хв. (M+H) <sup>+</sup> = 429
11	3e	 <p>(Е)-5-(2,6-дихлорбензил)-6-(4-фенілциклогексил)-1Н-піримідин-2,4-діон</p>	(ДМСО-d <sub>6</sub> ): 11,06 (1H, s), 10,42 (1H, s), 7,48 (2H, d, J=8,04 Hz), 7,28-7,27 (3H, m), 7,15-7,14 (3H, m), 4,03 (2H, s), 2,47-2,39 (1H, m), 1,75-1,71 (5 H, m), 1,15-1,11 (4H, m).	(Метод В) R <sub>t</sub> =5,31 хв. (M+H) <sup>+</sup> = 429
12	3f	 <p>(Е)-5-(2,4-дихлорбензил)-6-(4-фенілциклогексил)-1Н-піримідин-2,4-діон</p>	(ДМСО-d <sub>6</sub> ): 11,16 (1H, s), 10,61 (1H, s), 7,61 (1H, d, J=2,21Hz), 7,36-7,23 (3H, m), 7,20-7,14 (3H, m), 7,10 (1H, d, J=8,42 Hz), 3,74 (2H, s), 2,70-2,58 (1H, m), 2,48-2,43 (1H, m), 1,91-1,88 (2H, m), 1,81-1,77 (2H, m), 1,56-1,41 (2H, m), 1,45-1,34 (2H, m).	(Метод В) R <sub>t</sub> =5,68 хв. (M+H) <sup>+</sup> = 429
13	3g	 <p>(Е)-5-(2,5-дихлорбензил)-6-(4-фенілциклогексил)-1Н-піримідин-2,4-діон</p>	(ДМСО-d <sub>6</sub> ): 11,15 (1H, s), 10,61 (1H, s), 7,50 (1H, d, J=8,53 Hz), 7,29-7,28 (3H, m), 7,16-7,15 (4H, m), 3,78 (2H, s), 2,74-2,62 (1H, m), 2,49-2,42 (1H, m), 1,92-1,88 (2H, m), 1,81-1,77 (2H, m), 1,46-1,42 (4H, m).	(Метод В) R <sub>t</sub> =5,45 хв. (M+H) <sup>+</sup> = 429

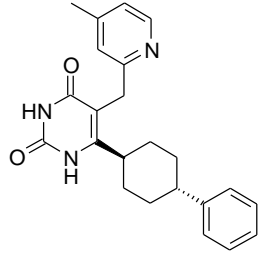
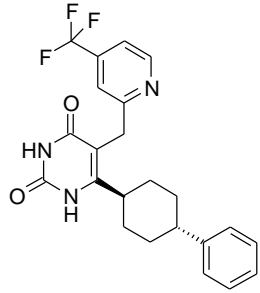
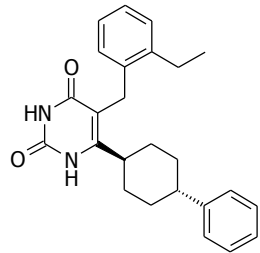
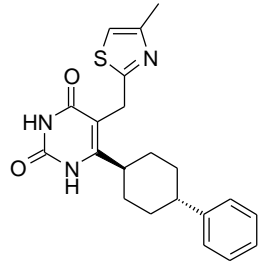
## 5-заміщені (E)-6-(4-циклогексил)-1H-піримідин-2,4-діони

Приклад	Сполука	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР / δ	LCMS
14	3i	 <p>(E)-5-(2-метансульфонілбензил)-6-(4-фенілциклогексил)-1H-піримідин-2,4-діон</p>	(ДМСО-d <sub>6</sub> ): 11,17 (1H, s), 10,63 (1H, s), 7,95 (1H, dd, J=7,92, 1,42 Hz), 7,61 (1H, td, J=7,58, 1,45 Hz), 7,47-7,45 (1H, m), 7,26-7,24 (2H, m), 7,18-7,16 (4H, m), 4,14 (2H, s), 3,37 (3H, s), 2,83-2,79 (1H, m), 2,47-2,44 (1H, m), 1,89-1,86 (2H, m), 1,80-1,70 (2H, m), 1,56-1,46 (2H, m), 1,47-1,34 (2H, m),	(Метод В) R <sub>t</sub> =4,41 хв. (M+H) <sup>+</sup> = 439
15	3j	 <p>(E)-5-(6-метилпіридин-2-ілметил)-6-(4-фенілциклогексил)-1H-піримідин-2,4-діон (виділений як гідрохлорид)</p>	(ДМСО-d <sub>6</sub> ): 11,04 (1H, s), 10,48 (1H, s), 7,54 (1H, t, J=7,66 Hz), 7,31-7,24 (2H, m), 7,23-7,15 (3H, m), 7,03 (1H, d, J=7,60 Hz), 6,98 (1H, d, J=7,72 Hz), 3,79 (2H, s), 3,11-3,03 (1H, m), 2,58-2,52 (1H, m), 2,41 (3H, s), 1,84-1,83 (4H, m), 1,60-1,48 (2H, m), 1,53-1,41 (2H, m).	(Метод В) R <sub>t</sub> =3,04 хв. (M+H) <sup>+</sup> = 376
16	3k	 <p>(E)-6-(4-фенілциклогексил)-5-піримідин-2-ілметил-1H-піримідин-2,4-діон</p>	(ДМСО-d <sub>6</sub> ): 11,03 (1H, s), 10,49 (1H, s), 8,70 (2H, d, J=4,89 Hz), 7,28-7,27 (3H, m), 7,19-7,17 (3H, m), 4,02 (2H, s), 2,80-2,77 (1H, m), 2,49-2,44 (1H, m), 1,85-1,82 (4H, m), 1,50 (2H, d, J=12,32 Hz), 1,47-1,31 (2H, m).	(Метод В) R <sub>t</sub> =3,73 хв. (M+H) <sup>+</sup> = 363
17	3l	 <p>(E)-5-(6-трифторметилпіридин-2-ілметил)-6-(4-фенілциклогексил)-1H-піримідин-2,4-діон</p>	(ДМСО-d <sub>6</sub> ): 11,11 (1H, s), 10,55 (1H, s), 7,98 (1H, t, J=7,83 Hz), 7,70 (1H, d, J=7,69 Hz), 7,55 (1H, d, J=7,93 Hz), 7,28 (2H, t, J=7,48 Hz), 7,18-7,17 (4H, m), 3,94 (2H, s), 3,03 (1H, s), 1,86-1,81 (4H, m), 1,50 (4H, dd, J=33,29, 12,83 Hz).	

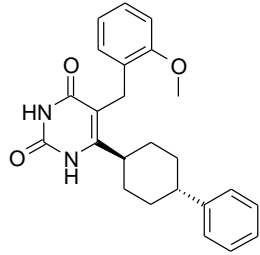
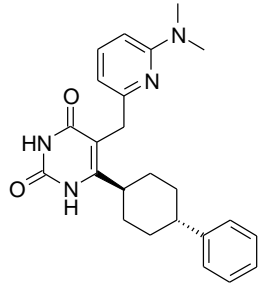
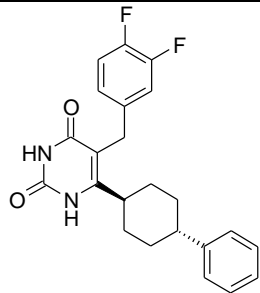
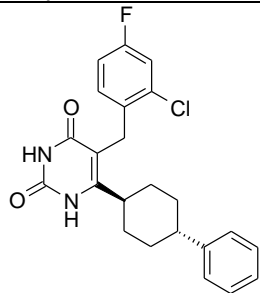
## 5-заміщені (Е)-6-(4-циклогексил)-1Н-піримідин-2,4-діони

Приклад	Сполука	Структура	<sup>1</sup> Н ЯМР / δ	LCMS
18	3m	 <p>(Е)-5-(3-хлорпіридин-2-ілметил)-6-(4-фенілциклогексил)-1Н-піримідин-2,4-діон</p>	(ДМСО-d <sub>6</sub> ): 11,02 (1H, s), 10,50 (1H, s), 8,40 (1H, dd, J=4,66, 1,46 Hz), 7,89 (1H, dd, J=8,03, 1,47 Hz), 7,27-7,25 (3H, m), 7,18-7,15 (3H, m), 3,98 (2H, s), 2,69-2,66 (1H, m), 2,48-2,43 (1H, m), 1,87-1,84 (2H, m), 1,81-1,70 (2H, m), 1,52-1,49 (2H, m), 1,45-1,30 (2H, m).	(Метод В) R <sub>t</sub> =4,57 хв. (M+H) <sup>+</sup> = 396
19	3n	 <p>(Е)-5-(2-метилпіридин-4-ілметил)-6-(4-фенілциклогексил)-1Н-піримідин-2,4-діон</p>	(ДМСО-d <sub>6</sub> ): 11,11 (1H, s), 10,53 (1H, s), 8,28 (1H, d, J=5,14 Hz), 7,23-7,20 (5 H, m), 7,07 (1H, s), 6,99 (1H, d, J=5,24 Hz), 3,69 (2H, s), 2,82-2,74 (1H, m), 2,55-2,50 (1H, m), 2,40 (3H, s), 1,95-1,75 (4H, m), 1,49-1,45 (4H, m).	(Метод В) R <sub>t</sub> =2,96 хв. (M+H) <sup>+</sup> = 376
20	3o	 <p>(Е)-6-(4-фенілциклогексил)-5-тіазол-2-ілметил-1Н-піримідин-2,4-діон</p>	(ДМСО-d <sub>6</sub> ): 11,16 (1H, s), 10,61 (1H, s), 7,67 (1H, d, J=3,32 Hz), 7,52 (1H, d, J=3,32 Hz), 7,31-7,14 (5 H, m), 4,07 (2H, s), 3,01-2,89 (1H, m), 2,58-2,52 (1H, m), 1,87-1,84 (4H, m), 1,62-1,58 (2H, m), 1,50-1,48 (2H, m).	(Метод В) R <sub>t</sub> =4,09 хв. (M+H) <sup>+</sup> = 368
21	3p	 <p>(Е)-5-(піридин-2-ілметил)-6-(4-фенілциклогексил)-1Н-піримідин-2,4-діон</p>	(ДМСО- d <sub>6</sub> ): 11,07 (1H, s), 10,49 (1H, s), 8,45 (1H, d, J=4,89 Hz), 7,68 (1H, td, J=7,66, 1,88 Hz), 7,28 (2H, m), 7,19-7,18 (5 H, m), 3,87 (2H, s), 2,95 (1H, m), 1,90-1,76 (4H, m), 1,48-1,44 (4H, m).	(Метод В) R <sub>t</sub> =3,11 хв. (M+H) <sup>+</sup> = 362

## 5-заміщені (E)-6-(4-циклогексил)-1H-піримідин-2,4-діони

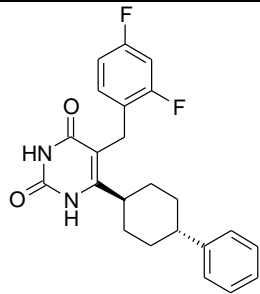
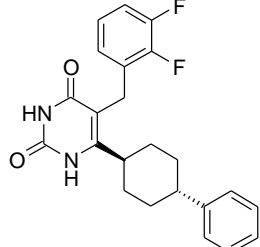
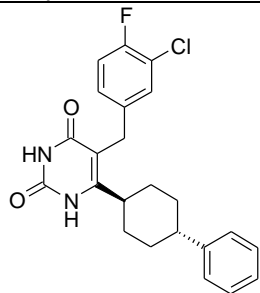
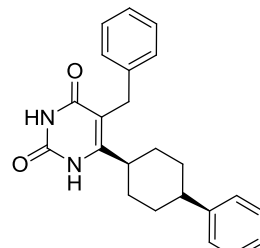
Приклад	Сполука	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР / δ	LCMS
22	3q	 <p>(E)-5-(4-метилпіридин-2-ілметил)-6-(4-фенілциклогексил)-1H-піримідин-2,4-діон</p>	(ДМСО- d <sub>6</sub> ): 11,04 (1H, s), 10,47 (1H, s), 8,28 (1H, d, J=5,02 Hz), 7,27 (2H, m), 7,20-7,18 (3H, m), 7,03-6,97 (2H, m), 3,80 (2H, s), 2,93 (1H, s), 2,25 (3H, s), 1,81 (4H, m, ), 1,46-1,42 (4H, m).	(Метод В) R <sub>t</sub> =3,06 хв. (M+H) <sup>+</sup> = 376
23	3r	 <p>(E)-5-(4-трифторметил-метилпіридин-2-ілметил)-6-(4-фенілциклогексил)-1H-піримідин-2,4-діон</p>	(ДМСО- d <sub>6</sub> ): 11,08 (1H, s), 10,53 (1H, s), 8,73 (1H, d, J=5,14 Hz), 7,62 (1H, s), 7,56 (1H, d, J=5,22 Hz), 7,27 (2H, m), 7,19-7,17 (3H, m), 3,99 (2H, s), 2,91 (1H, m), 1,90-1,79 (4H, m), 1,45 (4H, m).	(Метод В) R <sub>t</sub> =4,78 хв. (M+H) <sup>+</sup> = 430
24	3s	 <p>(E)-5-(2-етилбензил)-6-(4-фенілциклогексил)-1H-піримідин-2,4-діон</p>	(ДМСО- d <sub>6</sub> ): 11,08 (1H, s), 10,52 (1H, s), 7,27-7,25 (2H, m), 7,16-7,15 (6 H, m), 6,91-6,87 (1H, m), 3,70 (2H, s), 2,72 (2H, q, J=7,51Hz), 2,63-2,60 (1H, m), 2,50-2,42 (1H, m), 1,90-1,87 (2H, m), 1,81-1,70 (2H, m), 1,53-1,42 (2H, m), 1,39-1,23 (2H, m), 1,21 (3H, t, J=7,51Hz).	(Метод В) R <sub>t</sub> =4,94 хв. (M+H) <sup>+</sup> = 361
25	3t	 <p>(E)-5-(4-метилтіазол-2-ілметил)-6-(4-фенілциклогексил)-1H-піримідин-2,4-діон</p>	(ДМСО- d <sub>6</sub> ): 11,15 (1H, s), 10,61 (1H, s), 7,27-7,15 (5 H, m), 7,03 (1H, d, J=1,12 Hz), 4,00 (2H, s), 2,95 (1H, m), 2,52 (1H, m), 2,28 (3H, d, J=1,04 Hz) 1,87-1,83 (4H, m), 1,54-1,51 (4H, m).	(Метод В) R <sub>t</sub> =4,26 хв. (M+H) <sup>+</sup> = 382

## 5-заміщені (E)-6-(4-циклогексил)-1H-піримідин-2,4-діони

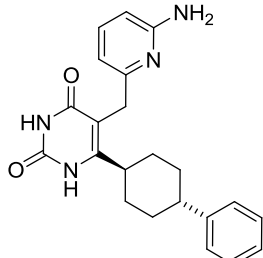
Приклад	Сполука	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР / δ	LCMS
26	3u	 <p>(E)-5-(2-метоксибензил)-6-(4-фенілциклогексил)-1H-піримідин-2,4-діон</p>	(DMCO- d <sub>6</sub> ): 11,07 (1H, s), 10,49 (1H, s), 7,27 (2H, m), 7,17-7,16 (4H, m), 6,97 (2H, m), 6,84 (1H, td, J=7,42, 1,08 Hz), 3,86 (3H, s), 3,64 (2H, s), 2,74-2,71 (1H, m), 1,83 (4H, m), 1,40-1,37 (4H, m).	(Метод В) R <sub>t</sub> =4,95 хв. (M+H) <sup>+</sup>
27	3v	 <p>(E)-5-(6-диметиламінопіридин-2-іл)метил-6-(4-фенілциклогексил)-1H-піримідин-2,4-діон</p>	(DMCO- d <sub>6</sub> ): 11,00 (1H, s), 10,40 (1H, s), 7,36 (1H, dd, J=8,42, 7,29 Hz), 7,27 (2H, m), 7,17 (3H, m), 6,45-6,33 (2H, m), 3,65 (2H, s), 2,99 (6 H, s), 1,85-1,81 (4H, m), 1,47 (4H, m).	(Метод В) R <sub>t</sub> =3,22 хв. (M+H) <sup>+</sup> = 405
28	3w	 <p>(E)-5-(3,4-дифторбензил)-6-(4-фенілциклогексил)-1H-піримідин-2,4-діон</p>	(DMCO- d <sub>6</sub> ): 11,13 (1H, s), 10,53 (1H, s), 7,27-7,24 (7 H, m), 7,07 (1H, s), 3,73 (2H, s), 2,85 (1H, m), 1,94-1,75 (4H, m), 1,50-1,47 (4H, m).	(Метод В) R <sub>t</sub> =5,02 хв. (M+H) <sup>+</sup> = 397
29	3x	 <p>(E)-5-(2-хлор-4-фторбензил)-6-(4-фенілциклогексил)-1H-піримідин-2,4-діон</p>	(DMCO- d <sub>6</sub> ): 11,16 (1H, s), 10,61 (1H, s), 7,45 (1H, dt, J=8,70, 1,44 Hz), 7,28 (2H, m), 7,17-7,15 (5 H, m), 3,75 (2H, s), 2,65 (1H, t, J=12,12 Hz), 1,87-1,84 (4H, m), 1,57-1,34 (4H, m).	(Метод В) R <sub>t</sub> =5,33 хв. (M+H) <sup>+</sup> = 413



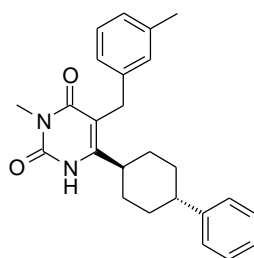
## 5-заміщені (E)-6-(4-циклогексил)-1H-піримідин-2,4-діони

Приклад	Сполука	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР / δ	LCMS
30	3y	 <p>(E)-5-(2,4-дифторбензил)-6-(4-фенілциклогексил)-1H-піримідин-2,4-діон</p>	(ДМСО- d <sub>6</sub> ): 11,11 (1H, s), 10,53 (1H, s), 7,27 (2H, m), 7,18 (5 H, m), 6,98 (1H, td, J=8,43, 2,67 Hz), 3,69 (2H, s), 2,78 (1H, t, J=12,03 Hz), 1,88-1,85 (4H, m), 1,47-1,44 (4H, m).	(Метод В) R <sub>t</sub> =5,09 хв. (M+H) <sup>+</sup> = 397
31	3z	 <p>(E)-5-(2,3-дифторбензил)-6-(4-фенілциклогексил)-1H-піримідин-2,4-діон</p>	(ДМСО- d <sub>6</sub> ): 11,12 (1H, s), 10,56 (1H, s), 7,21-7,19 (7 H, m), 6,97 (1H, t, J=7,16 Hz), 3,77 (2H, s), 2,77 (1H, m), 1,86-1,83 (4H, m), 1,47 (4H, m).	(Метод В) R <sub>t</sub> =5,05 хв. (M+H) <sup>+</sup> = 397
32	3aa	 <p>(E)-5-(3-хлор-4-фторбензил)-6-(4-фенілциклогексил)-1H-піримідин-2,4-діон</p>	(ДМСО- d <sub>6</sub> ): 11,11 (1H, s), 10,53 (1H, s), 7,45 (1H, dd, J=7,28, 2,14 Hz), 7,25-7,24 (7 H, m), 3,72 (2H, s), 2,89 (1H, m), 1,93-1,75 (4H, m), 1,51-1,48 (4H, m).	(Метод В) R <sub>t</sub> =5,22 хв. (M+H) <sup>+</sup> = 413
33	3bb		(ДМСО- d <sub>6</sub> ): 11,01 (1H, s), 10,49 (1H, s), 7,37-7,33 (2H, m), 7,32-7,24 (4H, m), 7,20-7,13 (4H, m), 3,71 (2H, s), 2,99 (1H, br s), 2,85-2,74 (1H, m), 2,17-2,03 (2H, m), 1,82-1,66 (4H, m), 1,27-1,14 (2H, m).	(Метод Е) R <sub>t</sub> =11,01 хв. (M+H) <sup>+</sup> = 361

## 5-заміщені (E)-6-(4-циклогексил)-1H-піримідин-2,4-діони

Приклад	Сполука	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР / δ	LCMS
34	3cc		(DMCO- d <sub>6</sub> ): 11,02 (1H, s), 10,45 (1H, s), 7,31-7,20 (5 H, m), 7,19-7,13 (1H, m), 6,27-6,19 (2H, m), 5,76 (2H, s), 3,61 (2H, s), 2,98-2,85 (1H, m), 2,56-2,45 (1H, m), 1,92-1,72 (4H, m), 1,57-1,37 (4H, m).	(Метод D) R <sub>t</sub> =3,00 хв. (M+H) <sup>+</sup> = 377

Приклад 35. (E)-3-метил-5-(3-метилбензил)-6-(4-фенілциклогексил)-1H-піримідин-2,4-діон (13a)



5

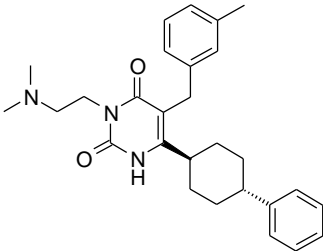
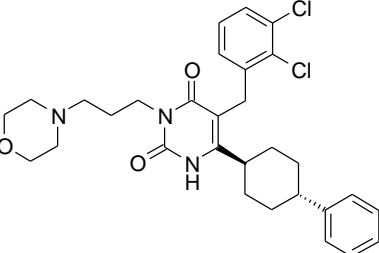
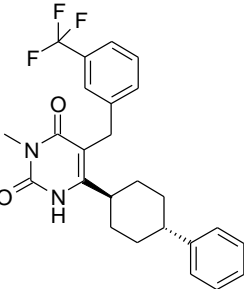
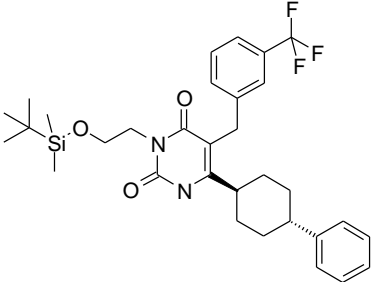
(E)-3-метил-5-(3-метилбензил)-6-(4-фенілциклогексил)-1H-піримідин-2,4-діон (13a). Гідрид натрію (2,1 мг; 0,053 ммоль) був доданий у розчин сполуки 3h (20 мг; 0,053 ммоль) у сухому DMF (2 мл), після чого було додано 3,3 мкл (0,053 ммоль) MeI. Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Додатково було додано 1 ек. NaN і MeI протягом наступних 24 годин. Вміст розбавляли водою (0,5 мл) і концентрували під вакуумом і залишок, що вийшов, очищали препаративною рідинною хроматографією LC (C18 колонка, елюція 30-95 % CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O+0,1 % мурашиної кислоти), з одержанням титульного продукту (13 мг) після висушування із заморожуванням. <sup>1</sup>H ЯМР δ (ppm) (DMCO- d<sub>6</sub>): 10,76 (1H, s), 7,28 (2H, m), 7,18-7,17 (4H, m), 7,05-6,92 (3H, m), 3,74 (2H, s), 3,16 (3H, s), 2,90 (1H, s), 2,25 (3H, s), 1,90-1,78 (4H, m), 1,48 (4H, m). LCMS (метод B): R<sub>t</sub>=5,56 хвилин, (M+H)<sup>+</sup> = 389.

Приклади 36-42. Одержання 5-заміщених (E)-3-алкіл-6-(4-циклогексил)-1H-піримідин-2,4-діонів

Ілюстративні сполуки в таблиці 6 нижче були отримані з відповідних сполук 3 із застосуванням необхідних алкилюючих агентів, таких як описані нижче для прикладів 38-41. Для близьких реакцій, що описують алкилювання амінів, дивися сторінки 397-408 в Larock, R.C. Comprehensive Organic Transformations. New York: VCH Publishers, Inc., 1989, зміст якого включається в даний винахід шляхом посилання у всій своїй повноті.

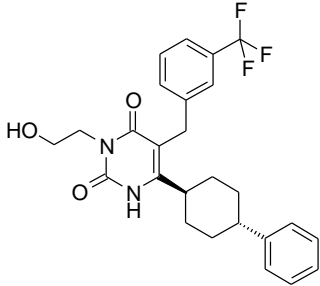
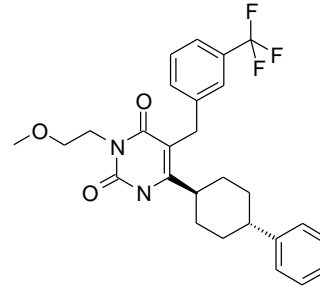
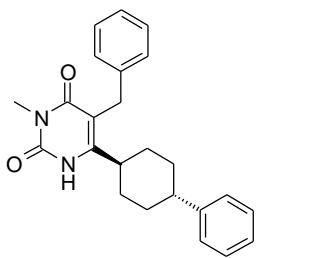
Таблиця 6

## 5-заміщені (E)-3-алкіл-6-(4-циклогексил)-1H-піримідин-2,4-діони

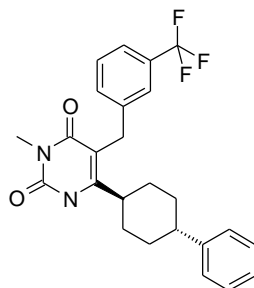
Приклад	Сполука	Структура	ЯМР/δ	LCMS
36	13b	 <p>(E)-3-(2-диметиламіно-етил)-5-(3-метил-бензил)-6-(4-феніл-циклогексил)-1H-піримідин-2,4-діон</p>	(DMCO- d <sub>6</sub> ): 10,71 (1H, s), 7,30-7,26 (2H, m), 7,12-7,10 (4H, m), 6,99-6,97 (3H, m), 3,90 (2H, t, J=6,88 Hz), 3,73 (2H, s), 2,89 (1H, m), 2,41 (2H, t, J=6,88 Hz), 2,25 (3H, s), 2,18 (6 H, s), 1,90-1,79 (4H, m), 1,46 (4H, m).	(Метод В) (M+H) <sup>+</sup> = 446
37	13c	 <p>(E)-5-(2,3-дихлор-бензил)-3-(3-морфолін-4-іл-пропіл)-6-(4-феніл-циклогексил)-1H-піримідин-2,4-діон</p>	(DMCO- d <sub>6</sub> ): 11,00 (1H, s), 9,96 (1H, s), 7,49 (1H, dd), 7,27 (3H, m), 7,17 (3H, m), 7,08 (1H, d), 3,96 (2H, d), 3,89 (2H, s), 3,85 (2H, t), 3,67 (2H, t), 3,40 (2H, d), 3,08 (4H, m), 2,71 (2H, t), 1,95 (4H, m), 1,79 (2H, d), 1,54 (2H, d), 1,43 (2H, m).	(Метод В) (M+H) <sup>+</sup> = 556
38	13d	 <p>(E)-3-метил-6-(4-феніл-циклогексил)-5-(3-трифторметил-бензил)-1H-піримідин-2,4-діон</p>	(DMCO- d <sub>6</sub> ): 10,82 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,55-7,45 (3H, m), 7,31-7,25 (2H, m), 7,23-7,14 (3H, m), 3,89 (2H, s), 3,17 (3H, s), 3,01-2,87 (1H, m), 2,57-2,38 (1H, m), 1,97-1,74 (4H, m), 1,58-1,38 (4H, m).	(Метод D) (M+H) <sup>+</sup> = 443
39	13e	 <p>(E)-3-[2-(трет-бутил-диметил-сіланілокси)-етил]-6-(4-феніл-циклогексил)-5-(3-трифторметил-бензил)-1H-піримідин-2,4-діон</p>	(CDCl <sub>3</sub> ): 9,08 (1H, s), 7,51-7,36 (4H, m), 7,35-7,27 (2H, m), 7,25-7,15 (3H, m), 4,18 (2H, t, J=6 Hz), 3,92-3,84 (4H, m), 2,93-2,77 (1H, m), 2,66-2,51 (1H, m), 2,09-1,97 (2H, m), 1,79-1,68 (4H, m), 1,60-1,46 (2H, m), 0,81 (9 H, s), -0,03 (6 H, s).	(Метод А): (M+H) <sup>+</sup> = 587

Таблиця 6

## 5-заміщені (E)-3-алкіл-6-(4-циклогексил)-1H-піримідин-2,4-діони

Приклад	Сполука	Структура	ЯМР/δ	LCMS
40	13f	 <p>(E)-3-(2-гідрокси-етил)-6-(4-феніл-циклогексил)-5-(3-трифторметил-бензил)-1H-піримідин-2,4-діон</p>	(DMCO-d <sub>6</sub> ): 10,77 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,54-7,49 (3H, m), 7,31-7,25 (2H, m), 7,22-7,14 (3H, m), 4,75 (1H, t, J=5,9 Hz), 3,94-3,85 (4H, m), 3,55-3,47 (2H, m), 2,98-2,87 (1H, m), 1,97-1,73 (4H, m), 1,57-1,37 (4H, m).	(Метод D): (M+H) <sup>+</sup> = 473
41	13g	 <p>(E)-3-(2-метокси-етил)-6-(4-феніл-циклогексил)-5-(3-трифторметил-бензил)-1H-піримідин-2,4-діон</p>	(DMCO-d <sub>6</sub> ): 10,81 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,55-7,47 (3H, m), 7,31-7,25 (2H, m), 7,23-7,14 (3H, m), 4,00 (2H, t), 3,88 (2H, s), 3,50 (2H, t, J=6,7 Hz), 3,24 (3H, s), 2,99-2,88 (1H, m), 2,57-2,45 (1H, m), 1,97-1,73 (4H, m), 1,57-1,38 (4H, m).	(Метод D): (M+H) <sup>+</sup> = 487
42	13h		(DMCO-d <sub>6</sub> ): 10,77 (1H, s), 7,33-7,10 (10 H, m), 3,78 (2H, s), 3,17 (3H, s), 2,95-2,84 (1H, m), 2,56-2,44 (1H, m), 1,96-1,74 (4H, m), 1,54-1,40 (4H, m).	(Метод D): (M+H) <sup>+</sup> = 375

Приклад 38. Одержання (E)-3-метил-6-(4-феніл-циклогексил)-5-(3-трифторметил-бензил)-1H-піримідин-2,4-діону (13d)



5

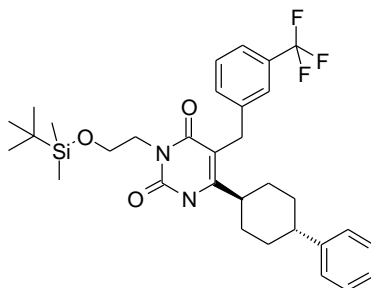
Гідрид натрію (6 мг; 0,14 ммоль) був доданий у розчин (E)-6-(4-феніл-циклогексил)-5-(3-трифторметил-бензил)-1H-піримідин-2,4-діону (3b) (50 мг; 0,117 ммоль) у сухому DMF (3 мл), після чого через 30 хвилин було додано 9 мкл (0,14 ммоль) метиліодиду. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 18 годин. Було додано додатково по 0,2 еквівалента NaN і Mel, після чого перемішування тривало протягом 2 годин і 25 хвилин. Після цього вміст розбавляли водою (10 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (2 × 20 мл) і органічні

10

фази висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували й випаровували. Осад перекристалізовували з киплячого метанолу для одержання продукту, 10,2 мг.  $R_f=5,63$  хвилин.

Приклад 39. Одержання (E)-3-[2-(трет-бутил-диметил-силанілокси)-етил]-6-(4-феніл-циклогексил)-5-(3-трифторметил-бензил)-1H-піримідин-2,4-діону (13e)

5

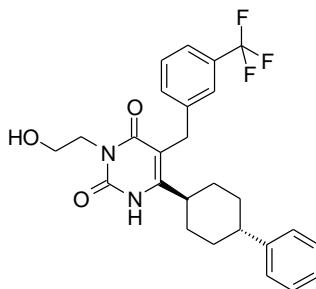


10

Гідрид натрію (18 мг; 0,46 ммоль) був доданий у розчин (E)-6-(4-феніл-циклогексил)-5-(3-трифторметил-бензил)-1H-піримідин-2,4-діону (3b) (150 мг; 0,35 ммоль) у сухому DMF (5 мл), після чого через 25 хвилин при  $80^\circ\text{C}$  було додано 9 мкл (0,14 ммоль) (2-бром-етокси)-трет-бутил-диметил-силану. Реакційну суміш перемішували при  $80^\circ\text{C}$  протягом 18 годин. Протягом 24 годин було додатково додано по 2,5 еквівалента NaH і MeI. Реакційну суміш розбавляли водою (10 мл) і екстрагували етилацетатом ( $4 \times 10$  мл), після чого органічну фазу висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували й випаровували. Матеріал був очищений колонковою хроматографією з елюцією сумішшю етилацетату й циклогексану (від 0:1 до 1:0 за об'ємом) для одержання титульної сполуки, 57 мг.  $R_f=5,09$  хвилин.

15

Приклад 40. Одержання (E)-3-(2-гідрокси-етил)-6-(4-феніл-циклогексил)-5-(3-трифторметил-бензил)-1H-піримідин-2,4-діону (13f)



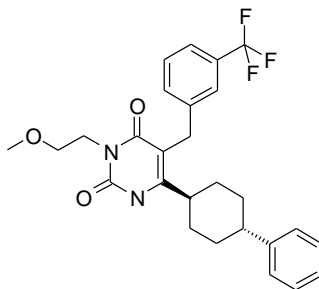
20

Тетрабутил амонійфторид (1 М в THF, 141 мкл; 0,141 ммоль) був доданий до розчину, який перемішується (E)-3-[2-(трет-бутил-диметил-силанілокси)-етил]-6-(4-феніл-циклогексил)-5-(3-трифторметил-бензил)-1H-піримідин-2,4-діону (13f) (55 мг; 0,094 ммоль) в THF (5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, після чого залишали стояти протягом 5 днів. Була додана вода (10 мл) і суміш екстрагували діетиловим ефіром ( $2 \times 10$  мл). Органічні фази висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували й випаровували. Матеріал очищали колонковою хроматографією, елюючи сумішшю етилацетату й циклогексану (від 0:1 до 1:0 за об'ємом) для одержання титульної сполуки, 20 мг.  $R_f=5,28$  хвилин.

25

30

Приклад 41. Одержання (E)-3-(2-метокси-етил)-6-(4-феніл-циклогексил)-5-(3-трифторметил-бензил)-1H-піримідин-2,4-діону (13g)



Гідрид натрію (13 мг; 0,316 ммоль) був доданий до розчину (Е)-6-(4-феніл-циклогексил)-5-(3-трифторметил-бензил)-1Н-піримідин-2,4-діону (3b) (104 мг; 0,243 ммоль) у сухому DMF (4 мл), після чого через 30 хвилин було додано 30 мкл (0,316 ммоль) 1-бром-2-метоксиетану. Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 42 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (10 мл) і екстрагували етилацетатом (3 × 10 мл), після чого органічні фази висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували й випаровували. Матеріал очищали колонковою хроматографією, елюючи сумішшю етилацетату й циклогексану (від 0:1 до 1:0 за об'ємом), після чого додатково очищали препаративною рідинною хроматографією LC (C18 колонка, елюція 10-98 % CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O+0,1 % мурашиної кислоти, для одержання продукту, 7 мг, висушуванням після заморозок. R<sub>f</sub>=5,70 хвилин.

Приклад 43. Визначення зв'язування із глюкокортикоїдним рецептором

Далі представлений опис визначення інгібування зв'язування дексаметазону з рекомбінантним глюкокортикоїдним рецептором людини.

Протокол для визначення зв'язування: сполуки тестувалися шляхом вимірювання витиснення при зв'язуванні з використанням як ліганду рекомбінантного глюкокортикоїдного рецептора людини з <sup>3</sup>H-дексаметазоном. Джерелом рецептора були рекомбінантні інфіковані бакуловірусом клітини комах. Даний ГР являв собою повнорозмірний рецептор стероїдних гормонів, імовірно пов'язаний з білками теплового шоку й іншими ендogenous білками.

Визначення проводили в 96-коміркових поліпропіленових планшетах з v-подібним дном у кінцевому об'ємі 100 мкл, у розчині, що містить 0,5 нМ ГР, 2,5 нМ <sup>3</sup>H-дексаметазону (Perkin Elmer NET119200) у присутності досліджуваних сполук, розчинника досліджуваних сполук (для визначення загального зв'язування) або надлишку дексаметазону (20 мкм, для визначення неспецифічного зв'язування) у відповідному об'ємі буфера для визначення.

Для визначення IC<sub>50</sub> досліджувані сполуки аналізувалися в 6 різних концентраціях у двох повторях. Сполуки розбавляли з 10 мм вихідного розчину в 100 % ДМСО. Розчини для тестування готували в 2 рази більш концентрованими, ніж у кінцевому розчині для визначення в 2 % ДМСО/буфер для вимірювання.

Усі реагенти й планшети для вимірювання витримували на льоду під час додавання реагентів. Реагенти вносили в комірки поліпропіленового планшета з v-подібним дном у наступному порядку: 25 мкл 10 нМ розчину <sup>3</sup>H-дексаметазону, 50 мкл розчину ТВ/NSB/сполука й 25 мкл 2 нМ розчину ГР. Після внесення всіх добавок інкубаційна суміш перемішувалася й інкубувалася протягом 2,5 годин при 4°C.

Після 2,5-годинної інкубації незв'язана мітка видалялась обробкою покритим декстраном активованим вугіллям (dextran coated charcoal, DCC) наступним чином: 15 мкл розчину DCC (10 % DCC в буфері для вимірювання) добавляли у всі комірки і перемішували (загальний об'єм 115 планшети центрифугували при 4000 об./хв. протягом 10 хвилин при 4°C. По 75 мкл супернатанта акуратно переносили піпеткою в планшети для визначення радіоактивності. Додавали по 150 мкл сцинтиляційної суміші (Microscint-40, Perkin Elmer). Планшети інтенсивно струшували протягом 10 хвилин і визначали радіоактивність приладом Topcount.

Для вимірювання значень IC<sub>50</sub> результати розраховували як відсоток інгібування зв'язування [<sup>3</sup>H]-дексаметазону й відкладали у вигляді сигмоїдальної кривої (фіксовано на 100 і 0) для одержання значень IC<sub>50</sub> (концентрація сполуки, яка витісняє 50 % зв'язаної мітки). Значення IC<sub>50</sub> переводили в значення K<sub>i</sub> (константа інгібування) з використанням рівняння Ченга-Пруссоффа. Результати тестування представлено в таблиці 7.

Реагенти: буфер для вимірювання: 10 мм фосфат калію, pH 7,6, що містить 5 мм ДТТ, 10 мм молібдата натрію, 100 мкм ЕДТА й 0,1 % БСА.

Приклад 44. Визначення функціональної активності ГР із використанням клітин SW1353/MMTV-5

Клітини SW1353/MMTV-5 представляють прикріплену клітинну лінію хондросаркоми людини, яка містить ендogenous глюкокортикоїдні рецептори. Клітини трансфікували плазмідом (pMAMneo-Luc), яка кодує люциферазу світлячка, локалізовану за елементом, що відповідає на глюкокортикоїди (GRE), що походять з вірусного промотору (довгий термінальний повтор вірусу пухлини молочної залози миші). Стабільна клітинна лінія SW1353/MMTV-5 була виділена за допомогою генетицину, який необхідний для підтримки даної плазміди. Таким чином, ця клітинна лінія була чутливою до глюкокортикоїдів (дексаметазону), який викликав експресію люциферази (EC<sub>50</sub><sup>декс</sup> 10 нМ). Ця індукована дексаметазоном відповідь повільно загасає в часі, тому кожні три місяці береться нова культура з більш ранніх пасажів (з аліквот, що зберігаються в кріобанку).

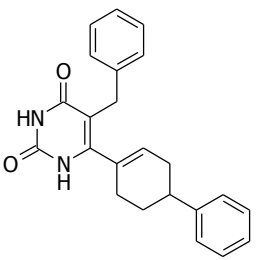
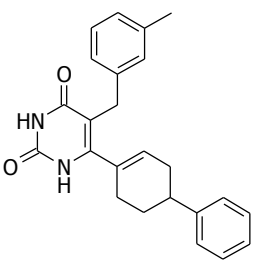
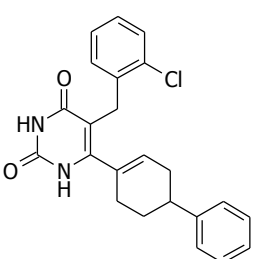
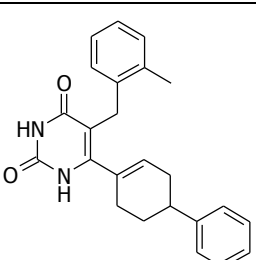
Для тестування антагоністів ГР клітини SW1353/MMTV-5 інкубували з декількома розведеннями сполук у присутності 5 × EC<sub>50</sub><sup>декс</sup> (50 нМ) і вимірювали інгібування індукованої

експресії люциферази шляхом детекції люмінесценції на Topcount (Britelite Plus kit, Perking Elmer). Для кожного вимірювання одержували криву доза-відповідь для дексаметазону, щоб визначити значення  $EC_{50}^{dex}$ , необхідне для розрахунку  $K_i$  виходячи зі значень  $IC_{50}$  для кожної досліджуваної сполуки.

- 5 Клітини SW1353/MMTV-5 розливали в 96-коміркові планшети й інкубували в середовищі (без генетицину) протягом 24 годин. Вносили різні розведення сполук у середовищі + 50 нм дексаметазону й інкубували планшети ще протягом 24 годин, після чого вимірювали експресію люциферази.

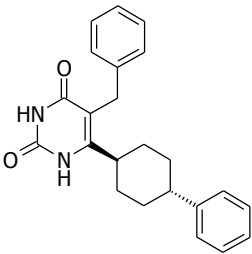
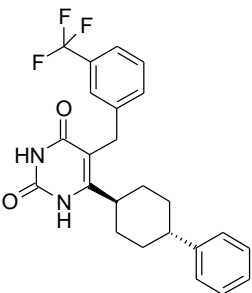
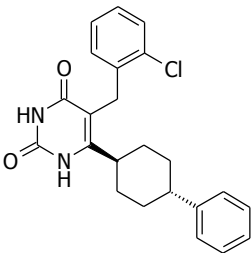
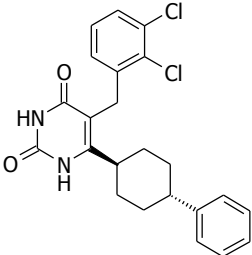
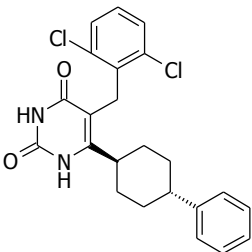
Таблиця 7

Дані щодо активності обраних сполук

Сполука	Структура	$K_i$ для зв'язування із ГР	$K_i$ для функціональної активності ГР
2a		+	+
2b		++	++
2c		++	+
2d		+	+

Таблиця 7

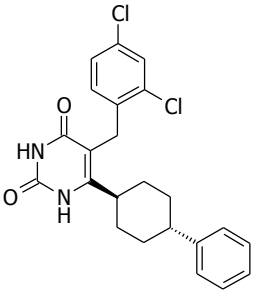
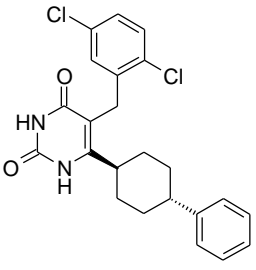
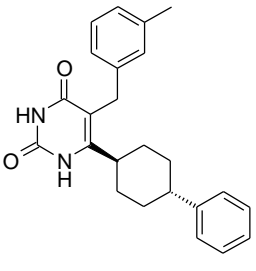
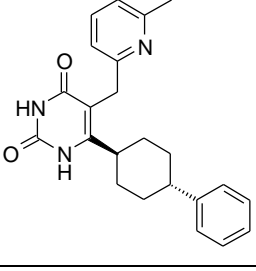
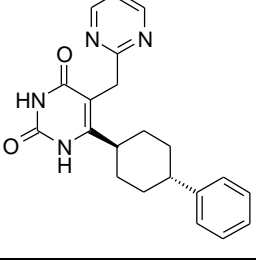
Дані щодо активності обраних сполук

Сполука	Структура	K <sub>i</sub> для зв'язування із ГР	K <sub>i</sub> для функціональної активності ГР
3a		+++	+++
3b		++	+++
3c		+++	+++
3d		+++	+++
3e		++	++



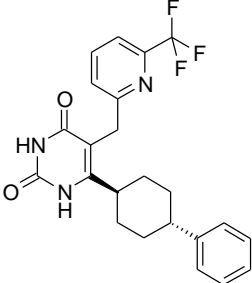
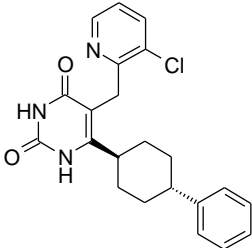
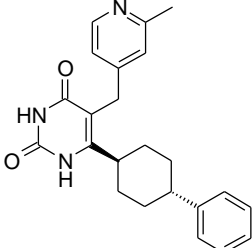
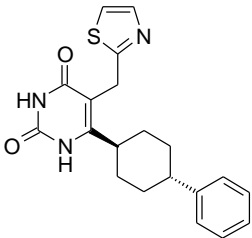
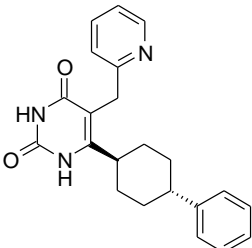
Таблиця 7

Дані щодо активності обраних сполук

Сполука	Структура	K <sub>i</sub> для зв'язування із ГР	K <sub>i</sub> для функціональної активності ГР
3f		++	+++
3g		+++	+++
3h		+++	+++
3j		+	++
3k		+	+

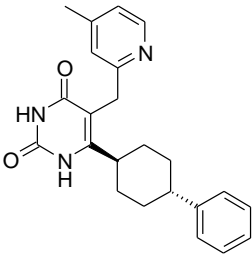
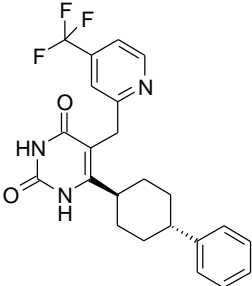
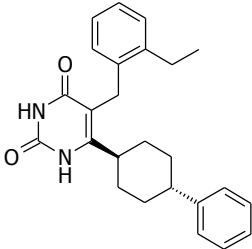
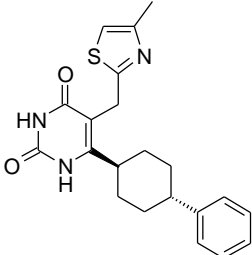
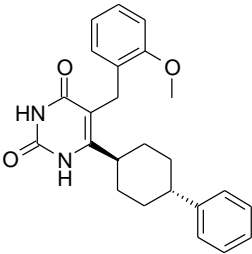
Таблиця 7

Дані щодо активності обраних сполук

Сполука	Структура	K <sub>i</sub> для зв'язування із ГР	K <sub>i</sub> для функціональної активності ГР
3l		++	+++
3m		+	+
3n		+	-
3o		+	+
3p		+	+

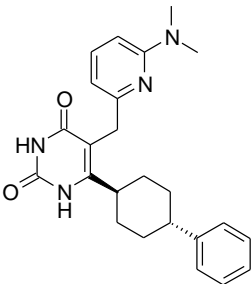
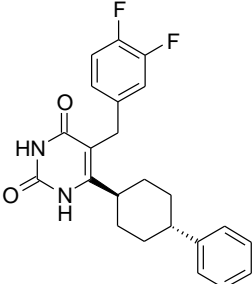
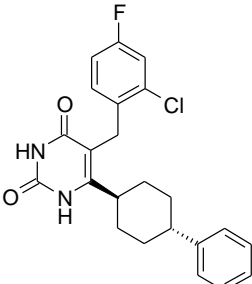
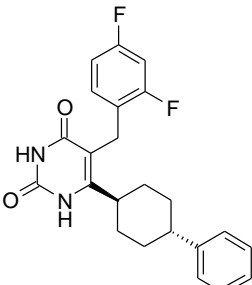
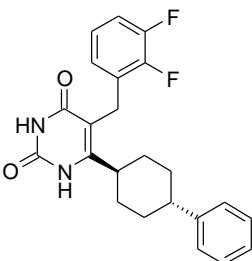
Таблиця 7

Дані щодо активності обраних сполук

Сполука	Структура	K <sub>i</sub> для зв'язування із ГР	K <sub>i</sub> для функціональної активності ГР
3q		+	+++
3r		+	++
3s		++	++
3t		+	+
3u		+++	++

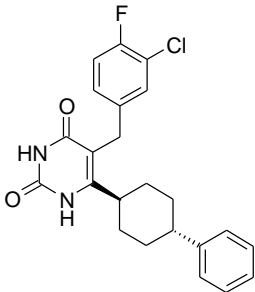
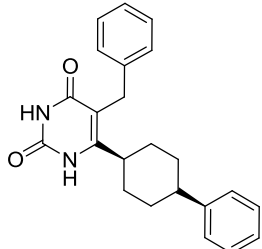
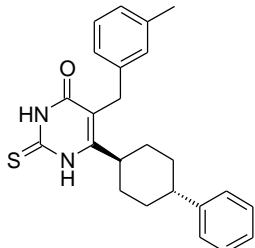
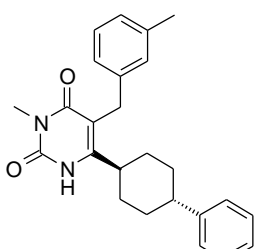
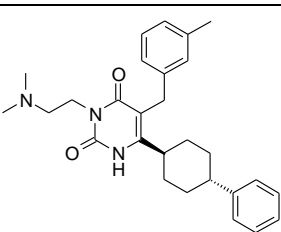
Таблиця 7

Дані щодо активності обраних сполук

Сполука	Структура	K <sub>i</sub> для зв'язування із ГР	K <sub>i</sub> для функціональної активності ГР
3v		++	+++
3w		+	++
3x		+	+++
3y		++	++
3z		+++	+++

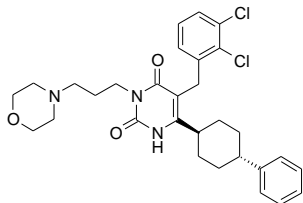
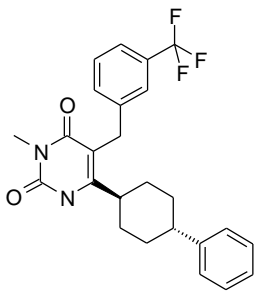
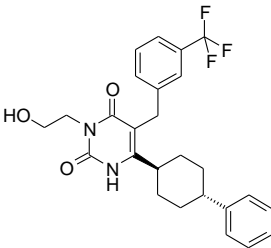
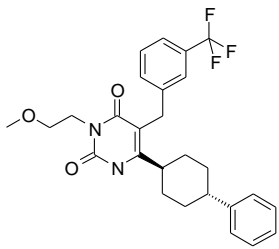
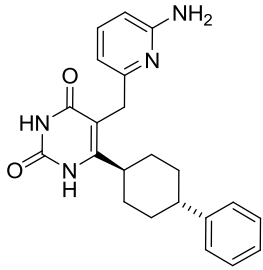
Таблиця 7

Дані щодо активності обраних сполук

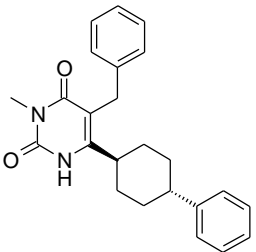
Сполука	Структура	K <sub>i</sub> для зв'язування із ГР	K <sub>i</sub> для функціональної активності ГР
3aa		+	+++
3bb		+	-
12g		+	+
13a		++	+++
13b		+	+

Таблиця 7

Дані щодо активності обраних сполук

Сполука	Структура	K <sub>i</sub> для зв'язування із ГР	K <sub>i</sub> для функціональної активності ГР
13c		+	+
13d		++	+
13f		+	+
13g		+	+
3cc		+	+

## Дані щодо активності обраних сполук

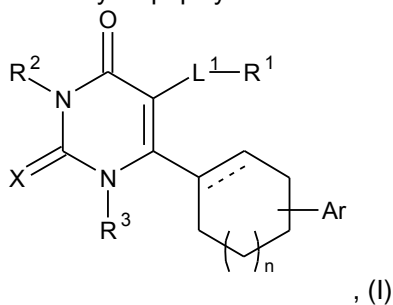
Сполука	Структура	$K_i$ для зв'язування із ГР	$K_i$ для функціональної активності ГР
13h		+	++

У таблиці 7 сполуки, які зв'язуються із ГР зі значенням  $K_i$  менше, ніж 5 нМ, позначені +++; сполуки зі значенням  $K_i$  від 5 нМ до 10 нМ позначені ++; і сполуки зі значенням  $K_i$  більше, ніж 10 нМ, позначені +. Сполуки, які пригнічують функціональну активність, зі значенням  $K_i$  менше, ніж 50 нМ, позначені +++; сполуки зі значенням  $K_i$  від 50 нМ до 100 нМ позначені ++; і сполуки зі значенням  $K_i$  більше, ніж 100 нМ, позначені +.

Хоча даний винахід був описаний у деяких деталях за допомогою ілюстрацій і прикладів з метою ясності й розуміння, фахівець у даній галузі техніки повинен розуміти, що певні зміни й модифікації можуть практикуватися в рамках прикладеної Формули винаходу. Крім того, кожне наведене тут посилання є включеним у свій повноті шляхом включення тією самою мірою, як ніби кожне посилання було окремо включене в даний винахід шляхом посилання. Там, де виникає конфлікт між заявкою, що розглядається і приведеним в ній посиланням, перевага повинна віддаватися заявці, що розглядається.

## ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

## 1. Сполука формули I:



де

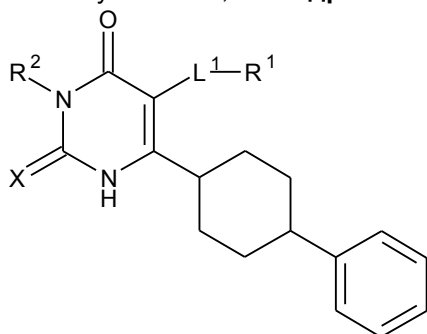
пунктирна лінія відсутня або означає зв'язок;

X вибраний з групи, яка складається з O і S;

 $R^1$  вибраний з групи, яка складається з циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу і гетероарилу, необов'язково заміщених 1-3 групами  $R^{1a}$ ;кожен  $R^{1a}$  незалежно вибраний з групи, яка складається з H,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $C_{2-6}$ алкінілу,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкіл-OR<sup>1b</sup>, галогену,  $C_{1-6}$ галоалкілу,  $C_{1-6}$ галоалкокси, -OR<sup>1b</sup>, -NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -C(O)R<sup>1b</sup>, -C(O)OR<sup>1b</sup>, -OC(O)R<sup>1b</sup>, -C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1b</sup>C(O)R<sup>1c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>1b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу і гетероарилу; $R^{1b}$  і  $R^{1c}$  кожен незалежно вибраний з групи, яка складається з H або  $C_{1-6}$ алкілу; $R^2$  вибраний з групи, яка складається з H,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкіл-OR<sup>1b</sup>,  $C_{1-6a}$ алкіл, -NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup> і  $C_{1-6}$ алкіленгетероциклоалкілу; $R^3$  вибраний з групи, яка складається з H або  $C_{1-6}$ алкілу;Ar означає арил, необов'язково заміщений 1-4 групами  $R^4$ ;кожний  $R^4$  незалежно вибраний з групи, яка складається з H,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкокси, галогену,  $C_{1-6}$ галоалкілу і  $C_{1-6}$ галоалкокси; $L^1$  означає зв'язок або  $C_{1-6}$ алкілен;

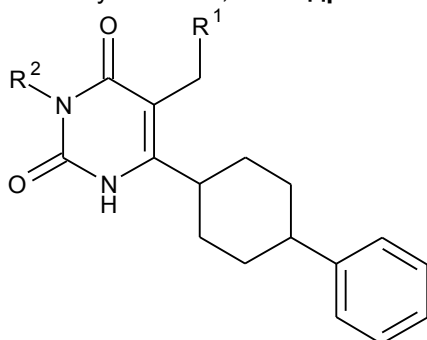
підрядкова  $n$  є цілим числом від 0 до 3,  
і її солі та ізомери.

2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що має формулу Ia:



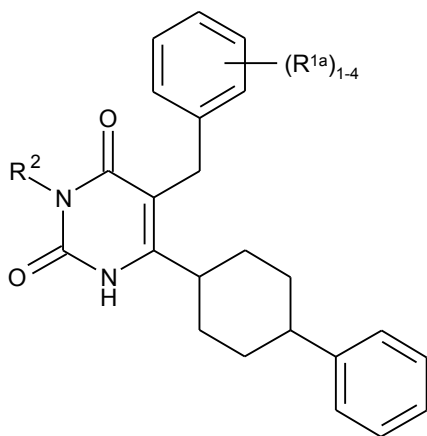
. (Ia)

5 3. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що має формулу Ib:



. (Ib)

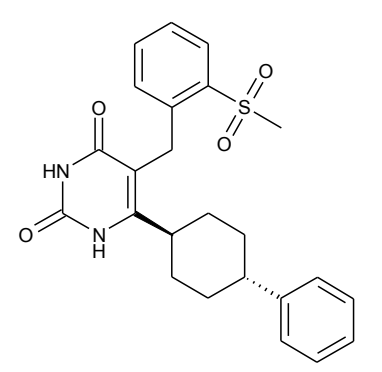
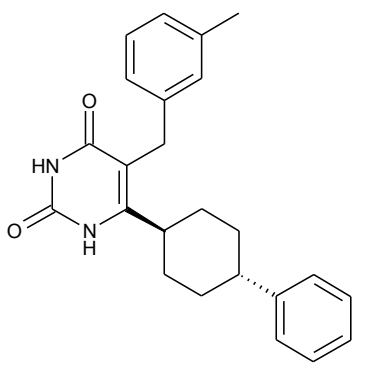
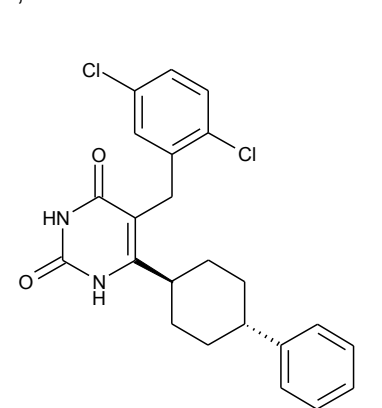
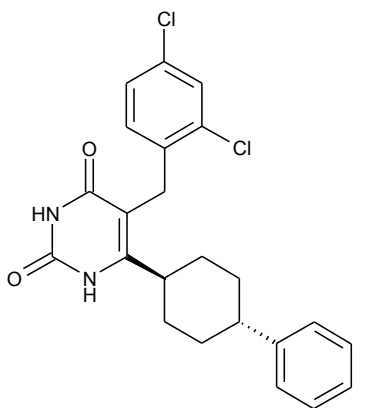
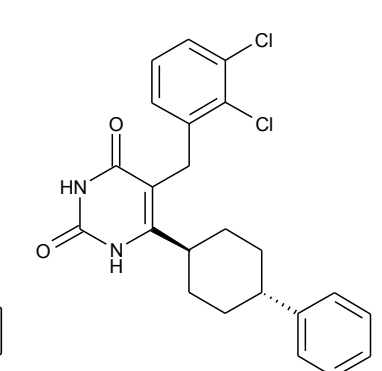
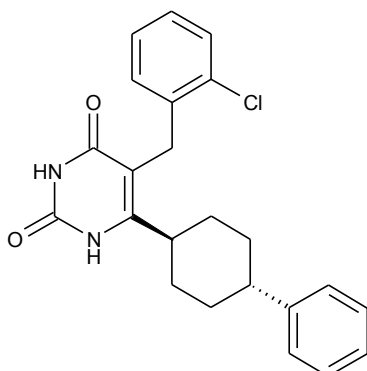
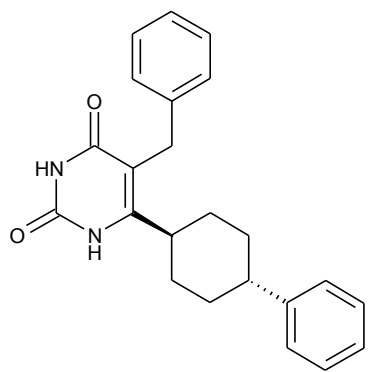
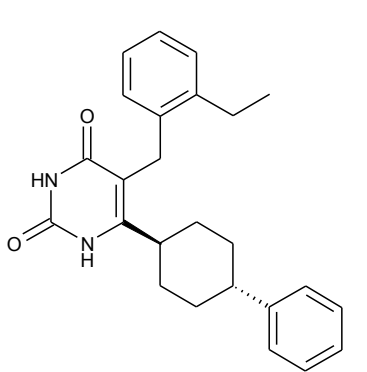
4. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що має формулу Ic:

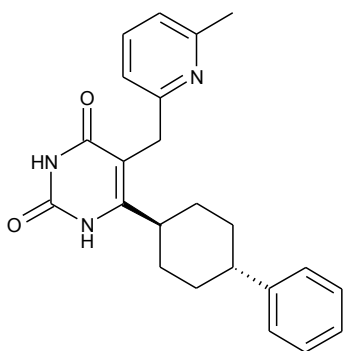


. (Ic)

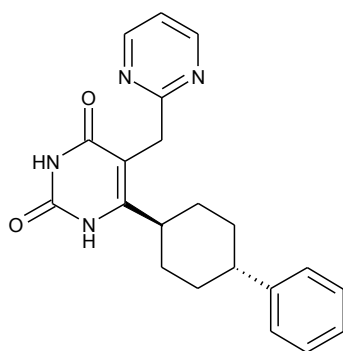
5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що  $R^1$  вибраний з групи, яка складається з арилу і гетероарилу.
6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що  $R^1$  вибраний з групи, яка складається з фенілу, піридилу, піримідину і тiazолу.
7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, яка **відрізняється** тим, що кожен  $R^{1a}$  незалежно вибраний з групи, яка складається з H,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкокси, галогену,  $C_{1-6}$ галоалкілу,  $-NR^{1b}R^{1c}$  і  $-SO_2R^{1b}$ .
8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що кожен  $R^{1a}$  означає  $C_{1-6}$ галоалкіл.
9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що кожен  $R^{1a}$  незалежно вибраний з групи, яка складається з H, Me, Et, -OMe, F, Cl, -CF<sub>3</sub>, -NMe<sub>2</sub> і -SO<sub>2</sub>Me.
10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, яка **відрізняється** тим, що кожен  $R^{1a}$  означає -CF<sub>3</sub>.
11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, яка **відрізняється** тим, що  $R^2$  вибраний з групи, яка складається з H і  $C_{1-6}$ алкілу.
12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, яка **відрізняється** тим, що  $R^2$  означає H.
13. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, яка **відрізняється** тим, що вибраний з групи, яка складається з:



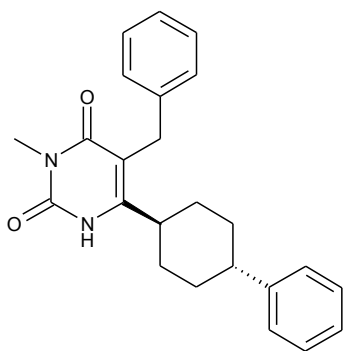




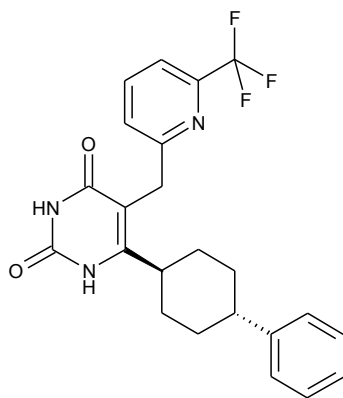
,



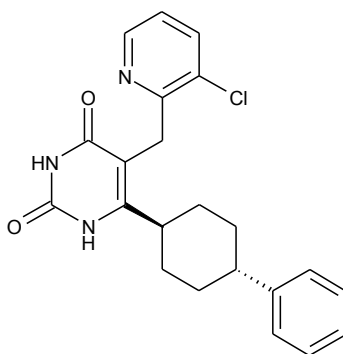
,



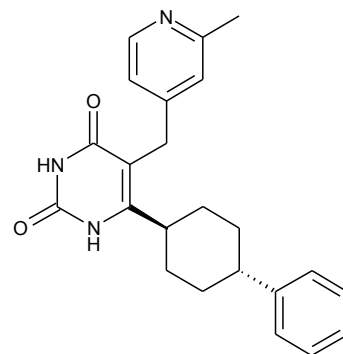
,



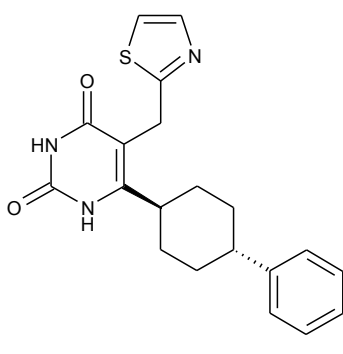
,



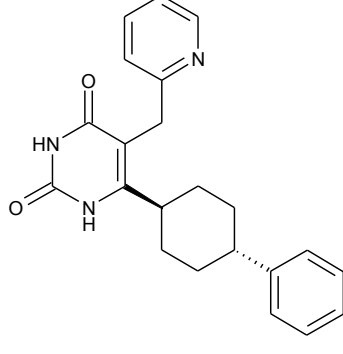
,



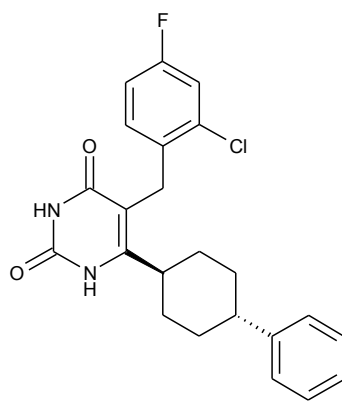
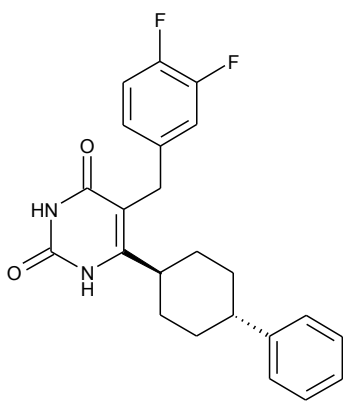
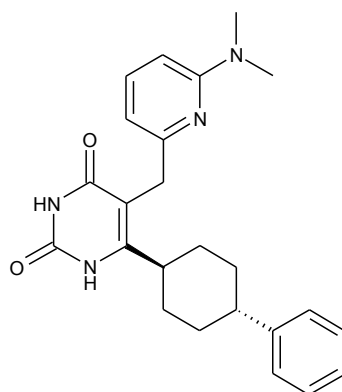
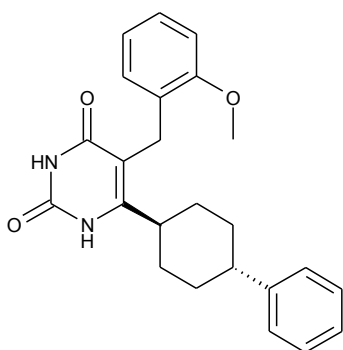
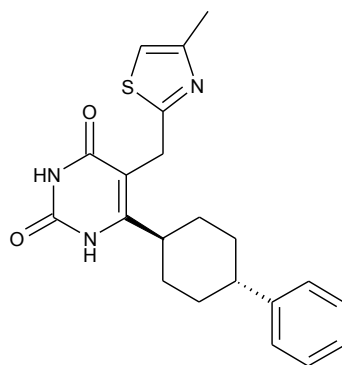
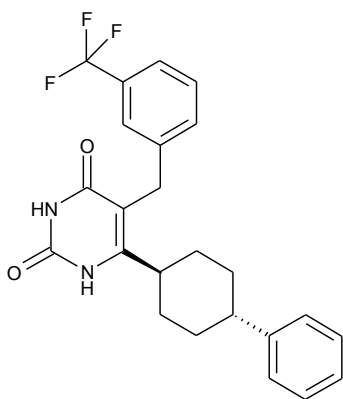
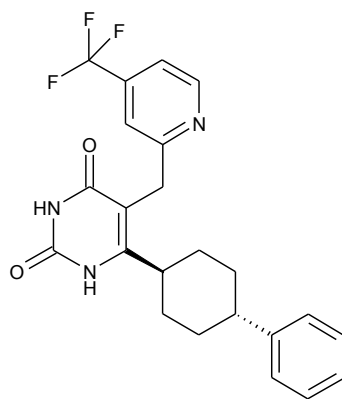
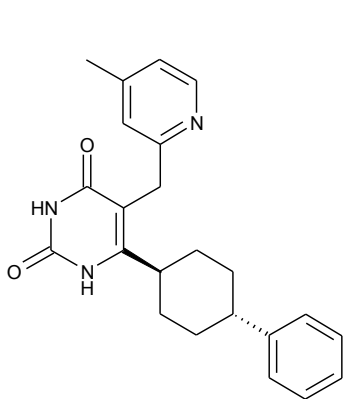
,

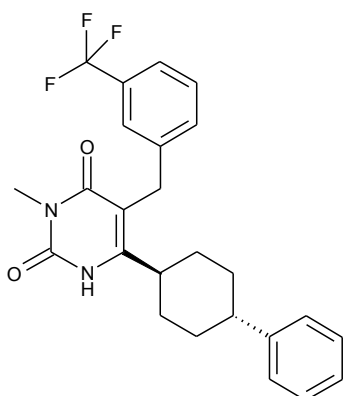
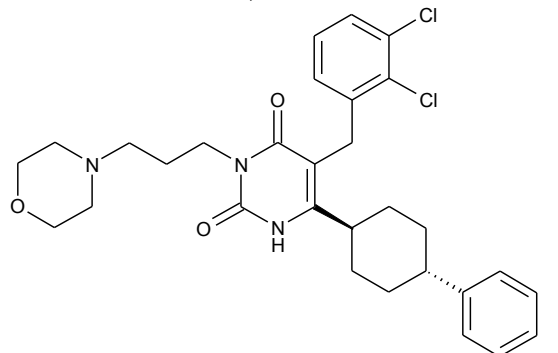
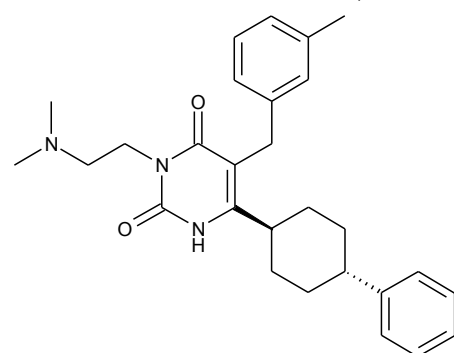
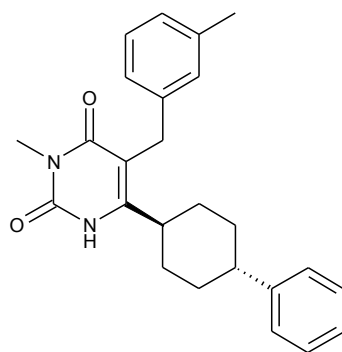
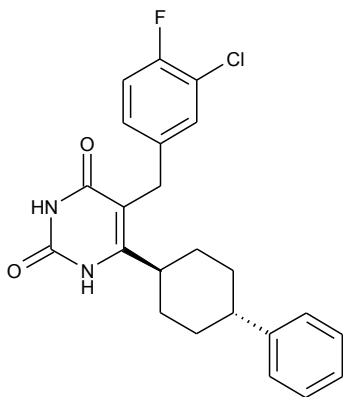
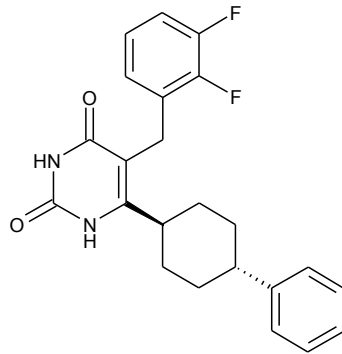
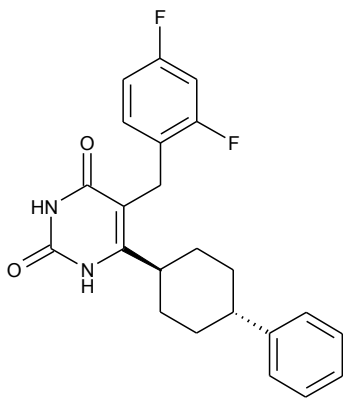


,

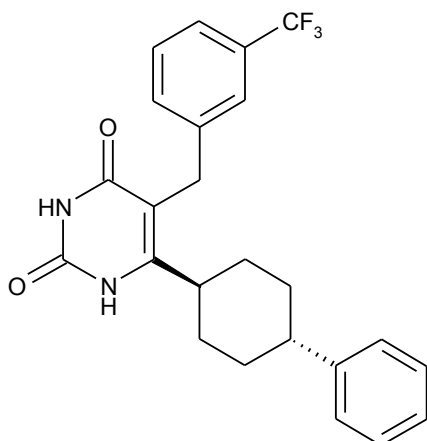


,





5 14. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, яка **відрізняється** тим, що має формулу:



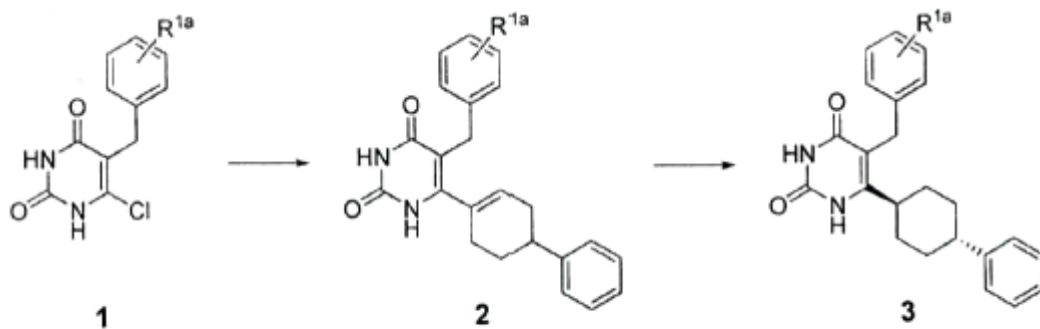
15. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний ексципієнт і сполуку за будь-яким з пп. 1-14.

16. Спосіб лікування захворювання або стану шляхом модулювання глюкокортикоїдного рецептора, який передбачає введення суб'єкту, що потребує такого лікування, терапевтично ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-14, тим самим забезпечуючи лікування даного захворювання або стану.

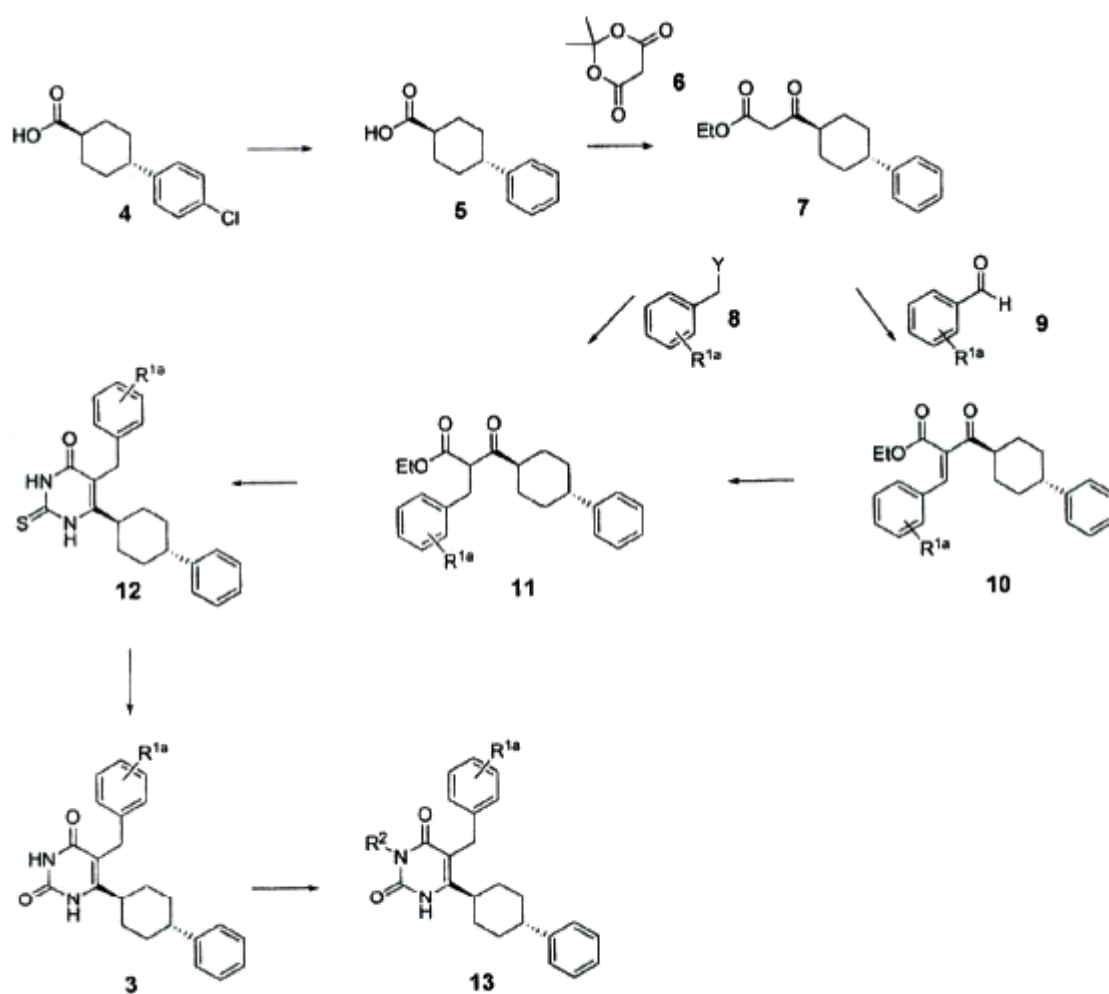
17. Спосіб лікування захворювання або стану шляхом блокування глюкокортикоїдного рецептора, який передбачає введення суб'єкту, що потребує такого лікування, ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-14.

18. Спосіб за п. 17, який **відрізняється** тим, що захворювання або стан вибраний з групи, яка включає ожиріння, діабет, серцево-судинні захворювання, гіпертензію, синдром Х, депресію, тривожність, глаукому, вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) або синдром набутого імунодефіциту (СНІД), нейродегенерацію, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, когнітивні розлади, синдром Кушинга, хворобу Едісона, остеопороз, крихкість кісток, м'язову слабкість, запальні захворювання, остеоартрит, ревматоїдний артрит, астму та риніт, порушення, пов'язані із захворюванням надниркових залоз, вірусні інфекції, імунодефіцит, імуномодуляцію, аутоімунні захворювання, алергію, загоєння ран, компульсивну поведінку, множинну лікарську стійкість, залежність, психоз, анорексію, кахексію (виснаження), посттравматичний стресовий синдром, постхірургічні переломи кісток, порушення катаболізму, глибоку психотичну депресію, помірні когнітивні порушення, психози, деменцію, гіперглікемію, стресові захворювання, спричинені нейрореплетиками збільшення ваги, розлади свідомості (деліріозний синдром), когнітивні розлади у депресивних пацієнтів, когнітивні порушення у індивідумів із синдромом Дауна, психози, пов'язані з лікуванням альфа-інтерфероном, хронічний біль, біль, пов'язаний з захворюванням рефлюксним гастроєзофагітом, післяпологовий психоз, післяпологову депресію, неврологічні захворювання недоношених дітей і пов'язані з мігренню головні болі.

19. Спосіб за п. 17, який **відрізняється** тим, що захворювання або стан вибраний з групи, яка включає глибоку психотичну депресію, пов'язані зі стресом порушення і спричинені нейрореплетиками збільшення ваги.



Фіг. 1



Фіг. 2

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601