



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 89067

(13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4166 (2006.01)

A61K 31/445

A61P 19/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ГІДАНТОЇНУ, КОРИСНІ ЯК ІНГІБІТОРИ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ

1

2

(21) а200706159

(22) 14.12.2005

(24) 25.12.2009

(86) РСТ/GB2005/004811, 14.12.2005

(31) 0427403.1

(32) 15.12.2004

(33) GB

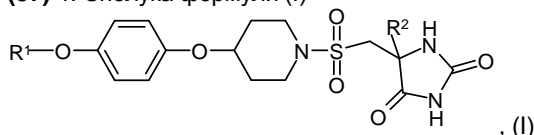
(46) 25.12.2009, Бюл.№ 24, 2009 р.

(72) ВОТЕРСОН ДЕЙВІД, GB, ПЕРССОН ДАВІД
ИОНАС, SE

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(56) WO 02/074767 A, 26.09.2002

(57) 1. Сполука формули (I)



де

R¹ - (2-4C)алкіл, та є заміщеним двома або більше атомами флуору; аR² - метил або етил;

або її фармацевтично прийнятна сіль,

2. Сполука формули (I) за п. 1, де R¹ - етил, пропіл або бутіл, та є заміщеним двома або більше атомами флуору.3. Сполука формули (I) за п. 1 або за п. 2, де R¹ - етил, пропіл або бутіл, та є заміщеним 2 - 6 атомами флуору.4. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-3, де R¹ - CF₃CH₂-, CF₂HCF₂-, CF₃CF₂-, CF₃CH₂CH₂-, CF₂HCF₂CH₂- або CF₃CF₂CH₂-.

5. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-4, вибрана із групи:

(5S)-5-метил-5-[(4-[4-(2,2,2-трифлуоретокси)феноксипіперидин-1-іл]сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон;

(5S)-5-етил-5-[(4-[4-(2,2,2-трифлуоретокси)феноксипіперидин-1-іл]сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон;

5S-метил-5-[(4-[4-(1,1,2,2-тетрафлуоретокси)феноксипіперидин-1-іл]сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон;

5S-етил-5-[(4-[4-(1,1,2,2-тетрафлуоретокси)феноксипіперидин-1-іл]сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон;

(5S)-5-метил-5-[(4-[4-(пентафлуоретокси)феноксипіперидин-1-іл]сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон;

(5S)-5-етил-5-[(4-[4-(пентафлуоретокси)феноксипіперидин-1-іл]сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон;

5S-метил-5-[(4-[3,3,3-трифлуорпропокси)феноксипіперидин-1-іл]сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон;

5S-етил-5-[(4-[3,3,3-трифлуорпропокси)феноксипіперидин-1-іл]сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон;

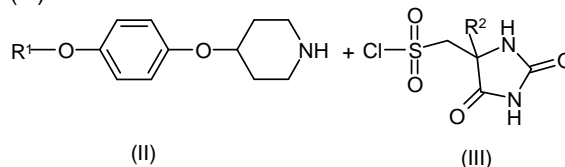
(5S)-5-метил-5-[(4-[4-(2,2,3,3-тетрафлуорпропокси)феноксипіперидин-1-іл]сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон;

(5S)-5-етил-5-[(4-[4-(2,2,3,3-тетрафлуорпропокси)феноксипіперидин-1-іл]сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон;

(5S)-5-метил-5-[(4-[4-(2,2,3,3,3-пентафлуорпропокси)феноксипіперидин-1-іл]сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон; та

(5S)-5-етил-5-[(4-[4-(2,2,3,3,3-пентафлуорпропокси)феноксипіперидин-1-іл]сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон.

6. Спосіб отримання сполуки формули (I) за будь-яким із пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятної солі, в якому здійснюють реакцію феноксипіперидину формули (II) із сульфонілхлоридом формули (III)



де R¹ та R² визначено в п. 1, а будь-яка функціональна група є захищеною, якщо потрібно, та

(i) видалення будь-якої захисної групи; і

(ii) як варіант, утворення фармацевтично прийнятної солі.

(13) C2

(11) 89067

(19) UA

7. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким із пп. 1-5 у поєднанні з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

8. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-5 для застосування у терапії.

9. Застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким із пп. 1-5 у виробництві медикаменту для застосування в лікуванні хворобливого стану, опосередкованого одним або більше ферментами металопротеїназами.

10. Застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким із пп. 1-5 у виробництві медикаменту для застосування у

лікуванні хворобливого стану, опосередкованого колагеназою 3.

11. Застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким із пп. 1-5 у виробництві медикаменту для застосування у лікуванні остеоартриту.

12. Спосіб лікування опосередкованого металопротеїназою хворобливого стану, в якому вводять пацієнту терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким із пп. 1-5.

13. Спосіб лікування ревматоїдного артрити або остеоартриту, в якому вводять пацієнту терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким із пп. 1-5.

Заявлений винахід стосується деяких похідних гідантоїну, корисних в інгібуванні металопротеїназ, способів їх отримання, фармацевтичних композицій, що їх містять, та їх застосування у терапії.

Сполуки цього винаходу є інгібіторами одного або більше ферментів металопротеїназ. Металопротеїнази є надродиною протеїназ (ферментів), кількість відомостей про які різко збільшилась в останні роки. Спираючись на структурні та функціональні міркування, ці ферменти класифікували на родини та надродини, як описано N. M. Hooper (1994) *FEBS Letters* 354:1-6. Приклади металопротеїназ залучають родину матриксних металопротеїназ (MMP), як-то колагенази (MMP1, MMP8, MMP13, MMP18), желатинази (MMP2, MMP9), стромелізини (MMP3, MMP10, MMP11), матрилізини (MMP7, MMP26), металоеластаза (MMP12), енамелізин (MMP19), типів мембран MT-MMP (MMP14, MMP15, MMP16, MMP17, MMP24, MMP25) та інші (MMP20, MMP21, MMP22, MMP23a/b, MMP28); родину ADAM (дезінтегрин, металопротеїназа, також відомі як репролізин, адамалізин або MDC), яке тепер охоплює 32 відомі ADAM з активністю секретаз та шедази, як-то TNF-перетворювальний фермент (ADAM 17), та 18 відомих ADAMTS (дезінтегрин тромбоспондин металопротеїнази), що охоплюють агреканази (ADAMTS4, ADAMTS5); родину астацину, яке залучає ферменти як-то проколаген-оброблювальна протеїназа (PCP); та інші металопротеїнази, як-то родину ендотелін-перетворювальних ферментів та родину ангіотензин-перетворювальних ферментів.

Металопротеїнази вважають важливими у великому надлишку фізіологічних процесів хвороби, що залучає перетворення тканин, як-то ембріональний розвиток, остеогенез та маточне перетворення при менструації. Це базовано на здатності металопротеїназ розщеплювати широкий діапазон матриксних субстратів, як-то колаген, протеоглікан та фібронектин. Металопротеїнази також вважають важливими в процесінгу або секреції біологічно важливих медіаторів клітин, як-то фактор некрозу пухлин (TNF); та процесінгу посттрансліційного протеолізу або втраті біологічно важливих білків мембран, як-то IgE-рецептор низької спорідненості CD23 (для більш повного

переліку дивись N. M. Hooper et al., (1997) *Biochem J.* 321:265-279).

Металопротеїнази асоційовано з багатьма станами хвороб. Інгібування активності одної або більше металопротеїназ може бути корисним у станах хвороб, наприклад з групи: різні запальні та алергічні хвороби, як-то запалення суглобів (головним чином ревматоїдний артрит, остеоартрит та подагра), запалення шлунково-кишкового тракту (головним чином, запальна хвороба кишечника, виразковий коліт та гастрит), запалення шкіри (головним чином, псоріаз, екзема, дерматит); метастаз або інвазія пухлини; в асоційованих хворобах, де деградація випереджає синтез позаклітинного матриксу, як-то остеоартрит; хвороба резорбції кісток (як-то остеопороз та хвороба Педжета); хвороби, асоційовані з аберантним ангіогенезом; посилене перетворення колагену, асоційоване з діабетом, періодонтальна хвороба (як-то періодонтит), укривання виразками рогівки, укривання виразками шкіри, післяопераційні стани (як-то анастомоз товстої кишки) та загоювання ран на шкірі; демієлінізуюча хвороба центральної та периферійної нервових систем (як-то розсіяний склероз); хвороба Альцгеймера; перетворення позаклітинного матриксу, спостережене в серцево-судинних хворобах, як-то рестеноз та атеросклероз; та хронічні обструктивні хвороби легенів, COPD.

Відомі численні інгібітори металопротеїназ; різні класи сполук можуть мати різні ступені ефективності та селективності для інгібування різних металопротеїназ. Заявники відкрили новий клас сполук, які є інгібіторами металопротеїназ та представляють особливий інтерес в інгібуванні колагенази 3 (також відомої як MMP-13). Сполуки цього винаходу мають переважну ефективність та/або фармакокінетичні властивості.

Колагеназу 3 (MMP13) спочатку клонували з бібліотеки кДНК, похідної з пухлини грудної залози [J. M. P. Freije et al. (1994) *Journal of Biological Chemistry* 269(24): 16766-16773]. PCR-РНК-аналіз РНК широкого діапазону тканин показав, що експресія колагенази 3 (MMP13) обмежена карциномами молочної залози, бо її не знаходили в фіброаденомах молочної залози, нормальній грудній

залозі або грудній залозі у стані покою, плаценті, печінці, яєчнику, матці, простаті, привушна залоза або в лінії ракових клітин молочної залози (T47-D, MCF-7 та ZR75-1). У подальшому спостережені колагеназу 3 (MMP13) виявили в перетворених епідермальних кератиноцитах [N. Johansson et al., (1997) *Cell Growth Differ.* 8(2):243-250]. сквамозних клітинних карциномах [N. Johansson et al., (1997) *Am. J. Pathol.* 151 (2):A99-508] та епідермальних пухлинах [K. Airola et al., (1997) *J. Invest. Dermatol.* 709(2,1):225-231]. Ці результати наводять на думку, що колагеназа 3 (MMP13) секретується перетвореними епітеліальними клітинами та може залучатися у деградацію позаклітинного матриксу та взаємодію клітина-матрикс, асоційовану з метастазом, головним чином, спостережену в інвазивних ураженнях при раку молочної залози та в злоякісному епітеліальному рості при карциномі незі шкіри.

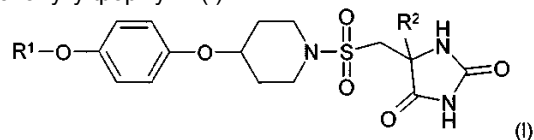
В останніх опублікованих даних мають на увазі, що колагеназа 3 (MMP13) відіграє роль в обміні речовин інших сполучних тканин. Наприклад, специфічність сумісного з колагеназою 3 (MMP13) субстрату та переважність для деградації колагену типу II [P. G. Mitchell et al., (1996) *J. Clin. Invest.* 97(3):761-768; V. Knauper et al., (1996) *Biochemical Journal* 271:1544-1550], дозволили висловити гіпотезу, що колагеназа 3 (MMP13) відіграє роль протягом первинного окостеніння та скелетного перетворення [M. Stahle-Backdahl et al., (1997) *Lab. Invest.* 76(5):717-728; N. Johansson et al., (1997) *Dev. Dyn.* 208(3):387-397], у деструктивних хворобах суглобів, як-то ревматоїдний артрит та остеоартрит [D. Wernicke et al., (1996) *J. Rheumatol.* 23:590-595; P. G. Mitchell et al., (1996) *J. Clin. Invest.* 97(3):761-768; O. Lindy et al., (1997) *Arthritis Rheum* 40(8): 1391-1399]; та протягом асептичного послаблення при ендопротезуванні тазостегнових суглобів [S. Imai et al., (1998) *J. Bone Joint Surg. Br.* 80(4):701-710]. Колагеназу 3 (MMP13) також залучено в хронічний періодонтит дорослих, який локалізовано на епітелії хронічно запаленої слизової оболонки тканин ясен людини [V. J. Uitto et al., (1998) *Am. J. Pathol* 152(6): 1489-1499] та в перетворенні колагенового матриксу при хронічних пораненнях [M. Vaalamo et al., (1997) *J. Invest. Dermatol.* 109(1):96-101].

Сполуки, які інгібують дію металопротеїназ, особливо колагенази 3 (MMP 13) та MMP12, описано в WO 00/12478, WO 00/75108, WO 01/62742 та WO 02/074767. Охоплені цими повідомленнями інгібітори представляють арилоксипіперидинсульфонілметил-заміщені сполуки гідантоїну, в яких кільце арилу заміщено рядом можливих замісників, що охоплюють, між іншим, трифлурметоксил. Не розкрито, що замісник трифлурметоксил у таких сполуках може заміщуватися.

Алкокси- або арилоксипіперидинсульфонілметил-заміщені сполуки гідантоїну як інгібітори матриксних металопротеїназ охоплено загальним розкриттям WO 02/074767. Серед перерахованих численних можливих замісників алкоксилу є галоген. Одною з розкритих сполук є (5S)-5-метил-5-[[[4-[4-(трифлурметоксил)фенокси]піперидин-1-іл]сульфоніл]метил]імідазолідин-2,4-діон (сполука X для порівняння).

Заявниками виявлено, що арилоксипіперидинсульфонілметил-заміщені сполуки гідантоїну, де замісником є (2-4C) алкоксил, яку саму заміщено двома або більше атомами флуору, є особливо сильнодіючими інгібіторами металопротеїнази, головним чином, колагенази 3 (MMP13), та мають бажані профілі активності.

Згідно з заявленим винаходом запропоновано сполуку формули (I)



де
R¹ - (2-4C)алкіл, та є заміщеним двома або більше атомами флуору;

R² - метил або етил;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В цьому описі, термін (2-4C)алкіл охоплює алкіл з лінійним та розгалуженим ланцюгом, як-то етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил та трет-бутил та подібне. Посилання на окремі алкільні групи, як-то етил, пропіл та бутил, стосуються конкретної версії для лінійного ланцюгу.

Придатна фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули (I), наприклад, кислотно-адитивна сіль сполуки формули I, яка є достатньо основною, наприклад, кислотно-адитивна сіль неорганічної або органічної кислоти, як-то хлоридна, бромідна, сульфатна, фосфатна, трифлуороцтова, лимонна, малеїнова, винна, фумарова, геміфумарова, бурштинова, гемібурштинова, мигдалева, метансульфонова, диметансульфонова, етан-1,2-сульфонова, бензолсульфонова, саліцилова або 4-толуолсульфонова кислота, або наприклад, сіль сполуки формули (I), яка є достатньо кислотною, наприклад, сіль лужного або лужноземельного металу, як-то сіль кальцію або натрію, або сіль амонію, або сіль з органічною основою як-то метиламін, диметиламін, триметиламін, піперидин, морфолін або трис-(2-гідроксietил)амін.

Там, де сполуки згідно з винаходом містять один або більше асиметрично заміщених атомів карбону, винахід охоплює усі стереоізомери, що охоплюють енантіомери, діастереомери та їх суміші, які охоплюють рацемічні суміші. Також охоплено таутомери та їх суміші.

Подальші значення R¹ та R² - наступні. Такі значення можна застосовувати там, де це доречно з будь-яким з визначень, пунктів формули винаходу або втілень, визначених вище або нижче.

R¹ -(2-4C)алкіл, та є заміщеним двома або більше атомами флуору

R¹ -(2-4C)алкіл, та є заміщеним 2-6 атомами флуору.

R¹ -(2-4C)алкіл, та є заміщеним 2-5 атомами флуору.

R¹ - етил, пропіл або бутил, та є заміщеним двома або більше атомами флуору.

R¹ - етил або пропіл, та є заміщеним двома або більше атомами флуору.

R¹ - етил, пропіл або бутил, та є заміщеним 2 - 6 атомами флуору.

R¹ - етил, пропіл або бутил, та є заміщеним 2 - 7 атомами флуору.

R^1 - етил або пропіл, та є заміщеним 2-6 атомами флуору.

R^1 - етил або пропіл, та є заміщеним 2-5 атомами флуору.

R^1 - CF_3CH_2 -, CF_2HCF_2 -, CF_3CF_2 -, $CF_3CH_2CH_2$ -, $CF_2HCF_2CH_2$ - або $CF_3CF_2CH_2$ -.

R^2 - метил або етил.

R^2 - метил.

R^2 - етил.

Конкретні нові сполуки винаходу залучають, наприклад, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятні солі, де:

(a) R^1 - (2-4C)алкіл, та є заміщеним двома або більше атомами флуору; та R^2 - метил.

(b) R^1 - (2-4C)алкіл, та є заміщеним 2-6 атомами флуору; а R^2 - метил або етил.

(c) R^1 - етил, пропіл або бутіл, та є заміщеним двома або більше атомами флуору; та R^2 - метил або етил.

(d) R^1 - етил, пропіл або бутіл, та є заміщеним 2-6 атомами флуору; та R^2 - метил або етил.

(e) R^1 - етил або пропіл, та є заміщеним 2-5 атомами флуору; та R^2 - метил або етил.

(f) R^1 - CF_3CH_2 -, CF_2HCF_2 -, CF_3CF_2 -, $CF_3CH_2CH_2$ -, $CF_2HCF_2CH_2$ - або $CF_3CF_2CH_2$; та R^2 - метил або етил.

Конкретними переважними сполуками винаходу є, наприклад: -

(5S)-5-метил-5-[(4-{4-(2,2,2-трифлуоретокси)феноксипіперидин-1-іл}сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон;

(5S)-5-етил-5-[(4-{4-(2,2,2-трифлуоретокси)феноксипіперидин-1-іл}сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон;

5S-метил-5-[(4-{4-(1,1,2,2-тетратрифлуоретокси)феноксипіперидин-1-іл}сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон;

5S-етил-5-[(4-{4-(1,1,2,2-тетратрифлуоретокси)феноксипіперидин-1-іл}сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон;

(5S)-5-метил-5-[(4-{4-(пентафлуоретокси)феноксипіперидин-1-іл}сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон;

(5S)-5-етил-5-[(4-{4-(пентафлуоретокси)феноксипіперидин-1-іл}сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон;

5S-метил-5-[(4-{3,3,3-трифлуорпропокси)феноксипіперидин-1-іл}сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон;

5S-етил-5-[(4-{3,3,3-трифлуорпропокси)феноксипіперидин-1-іл}сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон;

(5S)-5-метил-5-[(4-{4-(2,2,3,3-тетрафлуорпропокси)феноксипіперидин-1-іл}сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон;

(5S)-5-етил-5-[(4-{4-(2,2,3,3-тетрафлуорпропокси)феноксипіперидин-1-іл}сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон;

(5S)-5-метил-5-[(4-{4-(2,2,3,3,3-пентафлуорпропокси)феноксипіперидин-1-іл}сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон; та

(5S)-5-етил-5-[(4-{4-(2,2,3,3,3-пентафлуорпропокси)феноксипіперидин-1-іл}сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон.

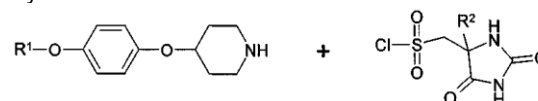
Рацемати можна розділяти на окремі енантиомери, застосовуючи відомі способи (порівн.

Advanced Organic Chemistry: 3 rd Edition: author J March, p104-107). Придатна процедура залучає утворення діастереомерних похідних реакцією рацемічної речовини з хіральною допоміжною речовиною, а потім - розділення діастереомерів, наприклад, хроматографією, і тоді - відщеплення допоміжної речовини.

Без обмеження вихідними визначеннями вважають, що активний енантиомер має S-стереохімію. Це базовано на порівнянні зі спорідненими сполуками, для яких підтверджено абсолютну конфігурацію. Таким чином, у формулі, наданій в прикладах нижче, показано S-структуру. Однак, слід знати, що рацемат будь-якої сполуки згідно з винаходом можна розділяти на окремі енантиомери описаним вище способом, та більш активний енантиомер можна ідентифікувати придатним аналізом без потреби визначати абсолютні конфігурації.

Сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятні солі, можна отримувати будь-яким відомим як придатний для отримання хімічно споріднених сполук способом. Придатні способи ілюстровано, наприклад, в WO 02/074767. У разі застосування для отримання нової сполуки формули I такі способи запропоновано як подальшу ознаку винаходу та ілюстровано наступними показовими варіантами способу, де якщо не встановлено інакше, R^1 та R^2 мають будь-які визначені вище значення. Потрібні вихідні матеріали можна отримувати звичайними способами органічної хімії. Отримання таких вихідних матеріалів описано у зв'язку з наступними варіантами способу та у супроводжуваних прикладах. Альтернативно, потрібні вихідні матеріали є доступними згідно з наведеними тут процедурами, які є у межах звичайної кваліфікації хіміка-органіка.

Сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль можна отримувати реакцією феноксипіперидину формули II з сульфонілхлоридом формули III



(III) (III)

де R^1 та R^2 визначено вище та, де будь-яка функціональна група є захищеною, якщо потрібно, та:

(i) видаленням будь-яких захисних груп; та

(ii) як варіант, утворенням фармацевтично прийнятної солі.

Переважно, реакцію проводять в придатному розчиннику, як варіант, у присутності основи протягом 1 - 24 годин при температурі навколишнього середовища до температури дефлегмації. Переважно, застосовували розчинники, як-то піридин, диметилформамід, тетрагідрофуран, ацетонітрил або дихлорметан з основами подібними до триетиламіну, N-метилморфоліну, піридину або карбонатів лужного металу при температурі навколишнього середовища протягом часу реакції 2-18 годин, або до досягнення кінця реакції, визначеного хроматографічними або спектроскопічними способами. Реакції сульфонілхлоридів формули III з різними первинними та вторинними амінами попе-

редньо описано в літературі, та зміни умов слід розуміти спеціалістам у рівні техніки.

Синтез сульфонілхлоридів формули III описано в літературі та їх можна отримати, наприклад, із цистеїну або гомоцистеїну (Mosher, J.: J. Org. Chem., 23, 1257 (1958). Сульфонілхлориди формули III також зручно отримувати згідно з Griffith, O.: J. Biol. Chem., 1983, 258, 3, 1591.

Сполуки формули (II) можна отримувати згідно з Bioorg Med Chem 2003, 11 (3), 367 та Tet Lett 2002, 43 (12), 2157, застосовуючи придатний флуоралкоксифенол та трет-бутил 4-гідрокси-1-піперидин карбоксилат.

Слід розуміти, що при отриманні сполук формули (I) на різних етапах можна залучати додавання та видалення одної або більше захисних груп. Захист та зняття захисту функціональних груп описано в "Protective Groups in Organic Chemistry", edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) та "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd edition, T.W. Greene та P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

Сполуки винаходу є інгібіторами металопротеїнази, зокрема, вони є інгібіторами колагенази 3 (MMP13) і тому вони є показаними в лікуванні хвороб або станів, опосередкованих ферментами металопротеїназами, що охоплюють артрит (як-то остеоартрит), рак, атеросклероз та хронічні обструктивні легеневі хвороби (COPD), як розглянуто вище. Зокрема, сполуки винаходу є показаними в лікуванні хвороб або станів, опосередкованих колагеназою 3 (MMP13). Особливою перевагою інгібіторів колагенази 3 згідно з винаходом є те, що вони виявляють поліпшену селективність відносно інших металопротеїназ.

Тому згідно з подальшим підходом заявленого винаходу запропоновано сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, які визначено вище, для застосування у лікуванні людини або тварини.

Згідно з винаходом також запропоновано застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, які визначено вище, у виробництві медикаменту для застосування у терапії.

Слід розуміти, що "лікування" також охоплює "профілактику", якщо не вказано інакше. Терміни "терапевтичний" та "терапевтично" слід розуміти відповідно.

Згідно з ще одним підходом заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування опосередкованих металопротеїназою хворобливих станів, який полягає у призначенні теплостійкої тварини терапевтично ефективною кількістю сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Слід розуміти, що застосоване дозування змінюватиметься залежно від застосованої сполуки, способу застосування, бажаного лікування та вказаного розладу. Звичайно добова доза 0,1 - 75 мг/кг маси тіла (та переважно - 0,1 - 30 мг/кг маси тіла) є загальноновизнаною. Цю добову дозу можна надавати в розподілених дозах, як потрібно, точна кількість отриманої сполуки та шлях застосування залежить від маси, віку та статі лікованого пацієнта та конкретної хвороби, яку лікують, згідно з принципами, відомими у рівні техніки.

Сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі можна застосовувати як такі, але, звичайно, їх застосовують у вигляді фармацевтичної композиції у поєднанні з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

Тому згідно з заявленим винаходом також запропоновано фармацевтичну композицію, яка охоплює сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль у поєднанні з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

Фармацевтичні композиції винаходу можна застосовувати звичайним способом для хворобливих станів, які бажано лікувати, наприклад, перорально, місцево, парентерально, внутрішньосуглобово, букально, назально, вагінально, ректально або інгаляцією. З цією метою сполуки цього винаходу можна компонувати способами, відомими у рівні техніки, наприклад, у вигляді таблеток, капсул, водних або олійних розчинів, суспензій, емульсій, кремів, мазей, гелів, назальних спреїв, супозиторіїв, мілко подрібнених порошків або аерозолів для інгаляції, а для парентерального застосування (охоплюючи внутрішньовенне, внутрішньом'язове або інфузію) стерильні водні або олійні розчини, суспензії або стерильні емульсії.

На додаток до сполук заявленого винаходу фармацевтична композиція винаходу також може містити або бути співзастосованою (одночасно або послідовно) з одним або більше фармакологічними засобами у лікуванні одної або більше вищевказаних хвороб. Звичайно формам одиничного дозування слід містити приблизно 1 мг - 500 мг сполуки згідно з винаходом.

Активність та селективність сполук згідно з винаходом можна визначати, застосовуючи придатний тест інгібування ферменту, який описано в WO 00/12478, WO 00/75108 та WO 01/62742. Активність інгібітору колагенази 3 (MMP13) можна оцінювати, наприклад, застосовуючи процедуру, викладену нижче:-

Рекомбінантну proMMP13 людини (колагеназа 3) можна експресувати та очищати, як описано в Knauper et al. [V. Knauper et al., (1996) Biochemical Journal 271:1544-1550 (1996)]. Очищений фермент можна застосовувати для контролю активності інгібіторів наступним чином: очищену proMMP13 активували 20 годин при 21°C, застосовуючи 1 mM амінофенілмеркурієву кислоту (APMA); активованій MMP13 (11,25 нг на аналіз) інкубували протягом 4-5 годин при 35°C в аналітичному буфері (0,1 M трис-HCl, pH 7,5, що містить 0,1 M NaCl, 20 mM CaCl₂, 0,02 ммоль ZnCl₂ та 0,05% (маса в об'ємі) Brij 35, застосовуючи синтетичний субстрат 7-метоксикумарин-4-іл)ацетил-Pro-Leu-Gly-Leu-N-3-(2,4-динітрофеніл)-L-2,3-діамінопропіоніл-Ala-Arg-NH₂ у присутності або відсутності інгібіторів. Активність визначали вимірюванням флуоресценції при $\lambda_{\text{збудження}}$ 328 нм та $\lambda_{\text{емісії}}$ 393 нм. Вимірюванням активності у діапазоні концентрацій генеровано криву зв'язування, з якої визначали IK₅₀, це є інгібувальною концентрацією, при якій активність ферменту зменшено на 50%.

Слід розуміти, що фармакологічні властивості сполук винаходу змінюються залежно від їх структури, але взагалі, сполуки винаходу демонструють

активність інгібітору колагенази 3 таку, як визначали вищенаведеним аналізом при концентраціях IK_{50} у діапазоні 0,01 - 20 нМ. Наступна таблиця показує дані IK_{50} для вибраних характерних сполук згідно з винаходом а також для сполуки X для порівняння, розкритої у WO 02/074767, що тестовано в вищенаведеному аналізі.

Сполуки прикладу	IK_{50} (нМ)
Сполука X для порівняння	59
1	8,5
2	8,4
3	5,0
4	4,9
5	9,8
6	13
7	5,4
8	5,5
9	1,1
10	0,7
11	2,0
12	1,9

Сполуку формули I можна застосовувати у поєднанні з іншими ліками та застосовувати в лікуванні хворобливих станів, яким сприяє інгібування металопротеїнази, зокрема, колагенази 3 (MMP13). Наприклад, сполуку формули I можна застосовувати в композиції з ліками та терапіями, що застосовують у лікуванні хвороб з групи: ревматоїдний артрит, астма, рак, запальна хвороба кишечника, розсіяний склероз, СНІД, септичний шок, застійна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, псоріаз та інші хворобливі стани, згадані раніше в цьому описі.

Наприклад, завдяки її здатності інгібувати металопротеїнази, сполука формули I є корисною в лікуванні деяких запальних та незапальних хвороб, які тепер лікують нестероїдними протизапальними ліками - інгібіторами циклооксигенази (NSAID), як-то індометацин, кеторолак, ацетилсалицилова кислота, ібупрофен, суліндак, толметин та піроксикам. Співзастосування сполуки формули I заявленого винаходу з NSAID дає у результаті зниження кількості останнього згаданого засобу, потрібного для створення терапевтичної дії. Таким чином, зменшується вірогідність шкідливої побічної дії від NSAID, як-то шлунково-кишкової дії. Отже, згідно з подальшою ознакою винаходу запропоновано фармацевтичну композицію, як містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, у поєднанні або суміші з нестероїдним протизапальним засобом - інгібітором циклооксигенази, та фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

Сполуку формули I також можна застосовувати з протизапальними засобами, як-то інгібітор ферменту 5-ліпоксигенази.

Сполуку формули I також можна застосовувати в лікуванні станів, як-то ревматоїдний артрит, в композиції з протиаартритними засобами, як-то золото, метотрексат, стероїди та пеніциліамін, та в станах, як-то остеоартрит, в композиції зі стероїдами.

Сполуку формули I також можна застосовувати при дегративних хворобах, наприклад, остеоартриті, з хондрозахисними, протидегративними та/або репаративними засобами, як-то

діацерхеїн, композиції гіалуронової кислоти, як-то гіалан, румалон, артепарон, хондроїтин сульфат та солі глюкозаміну, як-то антрин.

Сполуку формули I можна застосовувати в лікуванні астми в композиції з антиастматичними засобами, як-то стероїди, бронходилататори та антагоністи лейкотриєну.

Зокрема, для лікування запальних хвороб, як-то ревматоїдний артрит, остеоартрит, псоріаз, запальна хвороба кишечника, хронічна обструктивна легенева хвороба, астма та алергічний риніт, сполуку заявленого винаходу можна комбінувати з засобами, як-то інгібітори TNF- α , як-то анти-TNF-моноклональні антитіла (як-то ремікад, CDP-870 та D.sub2.E.sub7.) та молекули імунoglobulinу TNF-рецептору (як-то енбрел.per), неселективні інгібітори COX¹ / COX-2 (як-то піроксикам, диклофенак, пропіонової кислоти, як-то напроксен, флубіпрофен, фенпрофен, кетопрофен та ібупрофен, фенамати, як-то мефенамінова кислота, індометацин, суліндак, апазон, піразолон, як-то фенілбутазон, саліцилати як-то аспірин), інгібітори COX-2 (як-то мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб та еторикоксиб) низькодозовий метотрексат, лефуномід; циклезонід; гідроксихлорохін, д-пеніциламін, ауранофін або парентеральне або пероральне золото.

Крім того заявлений винахід подальше стосується композиції сполуки формули I разом з інгібітором біосинтезу лейкотриєну, інгібітором 5-ліпоксигенази (5-LO) або антагоністом активації білку 5-ліпоксигенази (FLAP), як-то зилейтон; ABT-761; фенлейтон; тепоксалін; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-заміщені)-тіофен-2-алкілсульфонаміди 2,6-ди-трет-бутилфенол гідразони; метокситетрагідропірани, як-то зенека ZD-2138; сполука SB-210661; піридиніл-заміщені сполуки 2-ціанонафталіну, як-то L-739,010; сполуки 2-ціанохіноліну, як-то L-746,530; сполуки індоли та хіноліну, як-то MK-591, MK-886, та BAY x 1005.

Крім того заявлений винахід подальше стосується композиції сполуки формули I разом з антагоністом рецептору лейкотриєнів LTB.sub4., LTC.sub4., LTD.sub4, та LTE.sub4. вибраних з групи фенотіазин-3-онів, як-то L-651,392; амідиносполукою, як-то CGS-25019c; бензоксаламінами, як-то онтазоласт; бензолкарбоксімідамідами, як-то BIII 284/260; та сполуками, як-то зафірлукаст, аблукаст, монтелукаст, пранлукаст, верлукаст (MK-679), RG-12525, Ro-245913, іралукаст (CGP 45715A), та BAY x 7195.

Крім того заявлений винахід подальше стосується композиції сполуки формули I разом з інгібітором PDE4, що охоплює інгібітори ізоформи PDE4D.

Крім того заявлений винахід подальше стосується композиції сполуки формули I разом з антагоністами антигістамінного рецептору H.sub1., як-то цетиризин, лоратадин, деслоратадин, фексофенадин, атемізол, азеластин та хлорфенірамін.

Крім того заявлений винахід подальше стосується композиції сполуки формули I разом з гастрозахисним антагоністом рецептору H.sub2..

Крім того заявлений винахід подальше стосується композиції сполуки формули I разом з судинозвужуючим адреноміметичним засобом α .sub1. - та α .sub2.-адреноміметиком, як-то пропілгексед-

рин, фенілеприн, фенілпропаноламін, псевдоефедрин, нафазолін гідрохлорид, оксиметазолін гідрохлорид, тетрагідрозолін гідрохлорид, ксилометазолін гідрохлорид, та етилнорепінефрин гідрохлорид.

Крім того заявлений винахід подалі стосується композиції сполуки формули I разом з антихолінергічними засобами, як-то іпратропіум бромід; тіотропіум бромід; окситропіум бромід; пірензепін; та телензепін.

Крім того заявлений винахід подалі стосується композиції сполуки формули I разом з β .sub1. - β .sub4.-адреноміметиками, як-то метапротеренол, ізопротеренол, ізопреналін, албутерол, салбутамол, формотерол, салметерол, тербуталін, орципреналін, бітолтерол мезилат, та пірбутерол; або метилксантаніни, що охоплюють теофілін та амінофілін; натрій хромоглікат; або антагоніст мускаринового рецептору (M1, M2, та M3).

Крім того заявлений винахід подалі стосується композиції сполуки формули I разом з інсуліноподібним міметиком фактору росту типу I (IGF-1).

Крім того заявлений винахід подалі стосується композиції сполуки формули I разом з дихальним глюкокортикоїдом зі зниженими системними побічними діями, як-то преднізон, преднізолон, фунізолід, триамцінолон ацетонід, беклометазон дипропіонат, будезонід, флутіказон пропіонат, та мометазон фуруат.

Крім того заявлений винахід подалі стосується композиції сполуки формули I разом з іншими модуляторами функцій рецептору хемокіну, як-то CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 та CCR11 (для родини C-C); CXCR1, CXCR3, CXCR4 та CXCR5 (для родини C-X-C) та CX₃CR1 для родини C-X₃-C.

Крім того заявлений винахід подалі стосується композиції сполуки формули I разом з противірусними засобами, як-то вірацепт, AZT, ацикловір та фамцикловір, та сполуками проти сепсису, як-то валант.

Крім того заявлений винахід подалі стосується композиції сполуки формули I разом з серцево-судинними засобами, як-то блокатори кальцієвого каналу, засоби зниження ліпідів, як-то статини, фібрати, бета-блокатори, нецентральні інгібітори, антагоністи рецептору ангіотензину-2 та інгібітори агрегації тромбоцитів.

Крім того заявлений винахід подалі стосується композиції сполуки формули I разом з ЦНС-засобами, як-то антидепресанти (як-то сертралін), ліки проти паркінсонізму (як-то депреніл, L-допа, рекуір, мірапекс, інгібітори MAOB, як-то селегін та ресагілін, інгібітори cAMP, як-то тасмар, інгібітори A-2, інгібітори перепоглинання допаміну, антагоністи NMDA, агоністи нікотину, агоністи допаміну та інгібітори нейрональної нітроген оксид-синтази), та ліки проти хвороби Альцгеймера, як-то донепезил, такрин, інгібітори COX-2, пропентофілін або метрифонат.

Крім того заявлений винахід подалі стосується композиції сполуки формули I разом з речовинами з групи: (i) інгібітори триптази; (ii) антагоністи активації фактору тромбоциту (PAF); (iii) інгібітори інтерлейкін-перетворювального ферменту (ICE); (iv)

інгібітори IMPDH; (v) інгібітори злипання молекул, що охоплюють антагоністи VLA-4; (vi) інгібітори катепсинів, наприклад, катепсину B, катепсину K, катепсину L; (vii) MAP інгібітори кінази; (viii) інгібітори глюкоза-6 фосфатдегідрогенази; (ix) антагоністи рецептору кінін-B.sub1. та -B.sub2.; (x) засоби проти подагри, наприклад, колхіцин; (xi) інгібітори ксантиноксидази, наприклад, алопуринол; (xii) урикозуричні засоби, наприклад, пробенецид, сульфінпіразон та бензбромарон; (xiii) стимулятори секреції гормону росту; (xiv) модулятор перетворення фактору росту (TGF β); (xv) модулятори тромбоцит-похідного фактору росту (PDGF); (xvi) модулятори фактору росту фібробластів, наприклад, основного фактору росту фібробластів (bFGF); (xvii) модулятори фактору стимулювання колоній макрофагів-гранулоцитів (GM-CSF); (xviii) катепсиновий крем; (xix) антагоністи рецептору тахікініну NK.sub1. та NK.sub3., вибрані з групи: NKP-608C; SB-233412 (талнетант); та D-4418; (xx) інгібітори еластази, вибрані з групи: UT-77 та ZD-0892; (xxi) інгібітори TNF α -перетворювального ферменту (TACE); (xxii) індуковані інгібітори нітроген оксид-синтази (iNOS) або (xxiii) хемоатрактантна рецептор-гомологічна молекула, експресована на клітинах TH2, (антагоністи CRTH2).

Сполуку формули I також можна застосовувати в композиції з засобами проти остеопорозу, як-то ролуксифен, дролоксифен, лазофоксифен або фосомакс та імунодепресантами засобами, як-то FK-506, рапаміцин, циклоспорин, азатіоприн та метотрексат.

Сполуку формули I також можна застосовувати в композиції з існуючими терапевтичними засобами для лікування остеоартриту. Придатні засоби, застосовувані в композиції, залучають звичайні нестероїдні протизапальні засоби (нижче NSAID), як-то піроксикам, диклофенак, пропіонової кислоти, як-то напроксен, флубіпрофен, фенпрофен, кетопрофен та ібупрофен, фенамати, як-то мефенамінова кислота, індометацин, суліндак, апазон, піразолони, як-то фенілбутазон, саліцилати, як-то аспірин, інгібітори COX-2, як-то целекоксиб, валдекоксиб, рофекоксиб та еторикоксиб, анальгетики та внутрішньо-суглобові ліки, як-то кортикостероїди та гіалуронові кислоти, як-то хіалган та син віск, та антагоністи рецептору P2X7.

Сполуку формули I також можна застосовувати в композиції з існуючими терапевтичними засобами для лікування раку. Придатні засоби, застосовувані в композиції, залучають:

(i) антипрофілеративні/протиухлинні ліки та їх композиції, які застосовують в медичній онкології, як-то алкілувальні засоби (наприклад, цис-платин, карбоплатин, циклофосфамід, азотистий іприт, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфат та нітрозосечовина); антиметаболіти (наприклад, антифолати, як-то флуорпіримідин-подібний 5-флуорурацил та тегафур, ралтітрексед, метотрексат, цитозинарабінозид, гідроксисечовина, гемцитабін та паклітаксел (Taxol®); протиракові антибіотики (наприклад, подібний антрациклінам адріаміцин, блеоміцин, доксорубіцин, дауноміцин, епірубіцин, ідарубіцин, мітоміцин-C, лактиноміцин та мітраміцин); антиміотичні засоби (наприклад, подібні алкалоїдам вінка вінкрістин, вінбластин, віндестин та віноре-

бін та подібний таксоїдам таксол та таксотер); та інгібітори топоізомерази (наприклад, епіподофіло-токсина-подібні етопозид та теніпозид, амсакрин, топотекан та камптотексин); (ii) цитостатичні засоби, як-то антиестрогени (наприклад, тамоксифен, тореміфен, ралоксифен, дролоксифен та йодоксифен), знижувальні регулятори рецептору естрогену (наприклад, фулвестрант), антиандрогени (наприклад, бікалутамід, флутамід, нілутамід та ципротерон ацетат), антагоністи LHRH або агоністи LHRH (наприклад, гoserелін, лейпрорелін та бусерелін), протестогени (наприклад, тамексифен ацетат), інгібітори ароматази (наприклад, як анастрозол, летрозол, воразол та ексеместан) та інгібітори 5 α -редуктази, як-то фінастерид;

(iii) Засоби, які інгібують інвазію ракових клітин (наприклад, інгібітори металопротеїназо-подібного маримастату та інгібітори функції активатора рецептору плазміногену урокінази);

(iv) модулятори функції фактору росту, наприклад, такі інгібітори залучають антитіла фактору росту, антитіла рецептору фактору росту (наприклад, антитіло anti-erbB2 трастузумаб [Herceptin™] та антитіло anti-erbB1 цетуксимаб [C225]), інгібітори фармезилтрансферази, інгібітори тирозинкінази та інгібітори серин/треонінкінази, наприклад, інгібітори родини епідермального фактору росту (наприклад, інгібітори EGFR-родини тирозинкінази, як-то N-(3-хлор-4-флуорфеніл)-7-метокси-6-(3-)морфолінопропокси)хіназолін-4-амін (гефітініб, ZD1839), N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксіетокси)хіназолін-4-амін (ерлотиніб, OSI-774) та 6-акриламід-N-(3-хлор-4-флуорфеніл)-7-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін (CI 1033)), наприклад, інгібітори родини тромбоцит-похідного фактору росту та наприклад, інгібітори родини фактору росту гепатоциту;

(v) антіангіогенні засоби, як-то інгібітори дій васкулярного ендотеліального фактору росту, (наприклад, антивазкулярно-ендотеліальне антитіло фактору росту клітин бевацизумаб [Avastin™], сполуки, як-то розкриті в міжнародних заявках на патент WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 та WO 98/13354), та сполуки, що працюють за іншими механізмами (наприклад, ліномід, інгібітори функції інтегрину $\alpha v \beta 3$ та ангіостатин);

(vi) засоби васкулярного ураження, як-то комбретастатин A4, та сполуки, розкриті в міжнародних заявках на патент WO 99/02166, WO00/40529,

WO 00/41669, WO01/92224, WO02/04434 та WO02/08213;

(vii) антисенсове лікування, наприклад, спрямоване до цілей, описаних вище, як-то ISIS 2503, анти-рас антисенс;

(viii) підходи генної терапії, що охоплюють, наприклад, підходи до заміщення аберантних генів, як-то аберантний p53, аберантний BRCA1 або BRCA2, підходи GDEPT (ген-спрямована ферментна терапія проліками), як-то застосовуючи цитозиндеаміназу, тимідинкіназу або бактеріальний фермент нітроредуктазу, та підходи для підвищення толерантності пацієнта до хіміотерапії або радіотерапії, як-то генна терапія резистентності до багатьох ліків; та

(ix) підходи імнотерапії, що охоплюють, наприклад, підходи ex-vivo та in-vivo для підвищення імуногенності клітин пухлини пацієнта, як-то трансфекція цитокінами, як-то інтерлейкін 2, інтерлейкін 4, або фактором стимулювання колоній гранулоцитів-макрофагів, підходи до зменшення анергії Т-клітин, підходи із застосуванням трансфектованих імунних клітин, як-то цитокін-трансфектованих дендритних клітин, підходи із застосуванням цитокін-трансфектованих ліній клітин пухлин та підходи із застосуванням антиідіотипічних антитіл.

Скомпоновані у вигляді фіксованої дози композиції продуктів застосовують сполуку формули I у межах описаного тут діапазону дозування та інший фармацевтично активний засіб у межах апробованого діапазону його дозування. Послідовне застосування розглядають, коли комбінована композиція є неприйнятною.

Хоч сполука формули I є первинно важливою як терапевтичний засіб для застосування теплокровним тваринам (охоплюючи людей), вона також є корисною кожного разу, коли є потреба інгібувати дію металопротеїнази. Отже, вона є корисною як фармакологічний стандарт для застосування у розвитку нових біологічних тестів та в пошуку нових фармакологічних засобів.

Винахід подалі ілюстровано наступними необмежувальними прикладами.

Доречні вихідні матеріали є комерційно доступними або їх можна отримати будь-яким придатним способом, який описано в літературі, є відомим спеціалісту-хіміку або описано тут у прикладах. На додаток наступна таблиця показує деталі щодо інтермедіатів та їх відповідні номери реєстрації в Chemical Abstracts.

	Cemical Abstracts, Номери реєстрації
[(4S)-4-Метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл]метансульфонілхлорид	459818-50-9

Приклад 1

(5S)-5-метил-5-[(4-[4-(2,2,2-трифлуоретокси)фенокси]піперидин-1-іл)сульфоніл]метилімідазолідин-2,4-діон

До розчину 4-[4-(2,2,2-трифлуоретокси)фенокси]піперидин гідрохлориду (0,3 г) та діізопропілетиламіну (0,37 мл) в дихлорметані (100 мл) додавали [(4S)-4-метил-2,5-

діоксоімідазолідин-4-іл]метансульфонілхлорид (0,261 г). Отриманий розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин.

Реакційний розчин заздалегідь адсорбували прямо на оксиді силіцію та очищали хроматографією на колонці з оксидом силіцію та елюванням етилацетатом. Отриманий матеріал розтирали на

порошок, фільтрували та промивали диетилетером, що дає (5S)-5-метил-5-[(4-[4-(2,2,2-трифлуоретокси)феноксипіперидин-1-іл]сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон [0,33 г].

Спектр ЯМР: (DMCOd₆) 1,15 (s, 3H), 1,6 (s, 2H), 1,8 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 3,2-3,6 (m, 4H), 4,4 (m, 1H), 4,6-4,7 (m, 2H), 6,9 (m, 4H), 8,9 (s, 1H) 10,7 (широкий, 1H),

Мас-спектр: M-H⁺ 464.

Відповідний вихідний матеріал синтезували наступним чином;

До розчину 4-бензилоксифенолу (10 г), трет-бутил 4-гідрокси-1-піперидин карбоксилату (11 г) та трифенілфосфіну (19,7г), в дихлорметані (300мл) краплями додавали розчин діізопропілдіазодикарбоксилату (14,8 мл), в дихлорметані (15 мл), протягом 15 хвилин. Реакцію нагрівали з дефлегматором протягом 4 годин.

Розчинник видаляли. Залишок перемішували з 20% етилацетатом/ізогексаном (250мл) та відфільтровували трифенілфосфіноксид. Фільтрат випарювали та перерозчиняли в дихлорметані (100 мл) та заздалегідь адсорбували на оксиді силіцію. Очищення виконували, застосовуючи прокладку оксиду силіцію, застосовуючи градієнт елювання 2-20% етилацетат/ізогексан. Відокремлений матеріал розтирали на порошок з 10% диетилетером/ізогексаном (100мл), що дає трет-бутил 4-[4-(бензилокси)феноксипіперидин-1-карбоксилат (12,2g). Спектр ЯМР: (DMCOd₆) 1,4 (s, 9H), 1,5 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 4,4(m, 1H), 5,0 (s, 2H), 6,9 (m, 4H), 7,3-7,5 (m, 5H). Мас-спектр: M-H⁺ 284.

До 10% паладію на карбоні (0,75 г) під потоком аргону, додавали розчин трет-бутил 4-[4-(бензилокси)феноксипіперидин-1-карбоксилату (7,5 г) в етанолі (250 мл). Посудину очищали три рази аргоном перед уведенням до системи водню з балону. Реакцію енергійно перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин. Водень видаляли із системи та очищали три рази аргоном перед фільтруванням через прокладку целіту. Прокладку ретельно промивали. Фільтрат та промивну рідину комбінували та випарювали, тверду речовину розтирали на порошок з 20% диетилетером/ізогексаном, що дає трет-бутил-4-гідрокси-1-піперидинкарбоксилат (5,7 г) Спектр ЯМР: (CDCl₃) 1,5 (s, 9H), 1,7 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,7 (m, 2H), 4,3 (m, 1H), 4,8(s,1H), 6,7(m,4H).

До суспензії трет-бутил-4-гідрокси-1-піперидинкарбоксилату (4 г) та свіжерозмеленого калій карбонату (4,2 г) в ацетоні (200 мл) додавали чистий 2,2,2-трифлуоретилнонафлуорбутанульфонат (6,7 г) та дозволяли перемішуватися протягом 3 годин при навколишній температурі. Через 4 години додавали наонафлат (3,3 г) та температуру підвищували до температури нагрівання з дефлегматором протягом 18 годин.

Відфільтровували калій карбонат, залишок випарювали та розчиняли в етилацетаті (200 мл), промивали водою (100 мл) та насиченим розсолон (100 мл), сушили над магній сульфатом та випарювали, що дає сиру білу тверду речовину, яку очищали хроматографією на оксиді силіцію, елю-

ючи 20% етилацетатом/ізогексаном, що дає трет-бутил 4-[4-(2,2,2-

трифлуоретокси)феноксипіперидин-1-карбоксилат (3 г). Спектр ЯМР: (CDCl₃) 1,45 (s, 9H), 1,7 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,7 (m, 2H), 4,3 (m, 3H), 6,85 (m, 4H).

До трет-бутил 4-[4-(2,2,2-трифлуоретокси)феноксипіперидин-1-карбоксилату (3 г) додавали 4 молярний гідроген хлорид в 1,4-діоксані (50 мл), перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1 години. Розчинник видаляли та отриману тверду речовину розтирали на порошок та промивали двічі малою кількістю диетилетеру, що дає 4-[4-(2,2,2-трифлуоретокси)феноксипіперидин гідрохлоридну сіль (2,4 г). Спектр ЯМР: (DMCOd₆) 1,7 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 4,5 (m, 1H), 4,6 (m, 2H), 6,9 (m, 4H), 8,8 (широкий, 2H). Мас-спектр: M-H⁺ 276.

Приклад 2

(5S)-5-етил-5-[(4-[4-(2,2,2-трифлуоретокси)феноксипіперидин-1-іл]сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон [(4S)-4-етил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл]метансульфонілхлорид (WO 2004/024698) (869 мг) додавали до перемішувального розчину 4-[4-(2,2,2-трифлуоретокси)феноксипіперидин гідрохлориду (750 мг) та триетиламіну (1,68 мл) в дихлорметані (50 мл) та реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин. Розчинники видаляли у вакуумі та залишок перемішували у воді протягом 2 годин. Отриману тверду речовину відфільтровували, промивали водою, а тоді - етером та сушили, що дає заголовну сполуку (1,13 г); Спектр ЯМР: (DMCOd₆) 0,78 (t, 3H), 1,25 (m, 2H), 1,66 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,49 (d, 1H), 3,58 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,64 (q, 2H), 6,97 (m, 4H), 8,5 (s, 1H), 10,71 (s, 1H); Мас-спектр: M-H⁺ 478.

Приклад 3

5S-метил-5-[(4-[4-(1,1,2,2-тетратрифлуоретокси)феноксипіперидин-іл]сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон Діізопропілетиламін (0,35 мл) та (4S-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)метансульфонілхлорид (248 мг) додавали до суспензії 4-[4-(1,1,2,2-тетратрифлуоретокси)феноксипіперидину (300 мг) в дихлорметані (50 мл). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин. Тоді суміш заздалегідь адсорбували на гелі оксиду силіцію при зниженому тиску та очищали хроматографією на колонці з оксидом силіцію, елюючи етилацетатом. Тоді виділений продукт перекристалізовували з етанолу (5 мл) та фільтрували. Тоді тверду речовину перемішували в диетилетері, фільтрували та сушили під вакуумом, що дає заголовну сполуку як білу тверду речовину (245 мг); Спектр ЯМР: (DMCOd₆) 1,34 (s, 3H), 1,66-1,78 (m, 2H), 1,92-2,04 (m, 2H), 3,08-3,20 (m, 2H), 3,31-3,42 (m, 2H), 3,35 (d, 1H), 3,52 (d, 1H), 4,50-4,60 (m, 1H), 6,76 (tt, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,98 (s, 1H), 10,72 (s, 1H); Мас-спектр: M-H⁺ 482.

4-[4-(1,1,2,2-Тетратрифлуоретокси)феноксипіперидин отримували наступним чином:

діізопропілазодікарбоксилат (2,25 мл) додавали до розчину 4-(1,1,2,2-тетрафторетокси)фенолу (2,0 г), трет-бутил 4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (2,3 г) та трифенілфосфіну (3,5 г) в дихлорметані (30 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин, а тоді концентрували при зниженому тиску. Цю отриману суміш очищали хроматографією на колонці з оксидом силіцію, елюючи з градієнтом 0 - 15% етилацетат в гексані, що дає трет-бутил 4-[4-(1,1,2,2-тетрафторетокси)фенокси]піперидин-1-карбоксилат як ясно-зелену олію (3,3 г); Спектр ЯМР: (DMCOd₆) 1,39 (s, 9H), 1,43-1,57 (m, 2H), 1,82-1,95 (m, 2H), 3,09-3,24 (m, 2H), 3,56-3,70 (m, 2H), 4,47-4,59 (m, 1H), 6,73 (tt, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,16 (d, 2H).

4M HCl в діоксані (30мл) додавали до трет-бутил 4-[4-(1,1,2,2-тетрафторетокси)фенокси]піперидин-1-карбоксилату (3,3 г). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 30 хвилини. Тоді суміш концентрували при зниженому тиску та розтирали на порошок диетилетером. Отриманий осад відфільтровували, промивали диетилетером та сушили під вакуумом, що дає 4-[4-(1,1,2,2-тетрафторетокси)фенокси]піперидин як гідрохлоридну сіль (2,76 г); Спектр ЯМР: (DMCOd₆) 1,75-1,91 (m, 2H), 2,02-2,17 (m, 2H), 2,95-3,12 (m, 2H), 3,13-3,29 (m, 2H), 4,57-4,69 (m, 1H), 6,75 (tt, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 8,95 (bs, 2H); Мас-спектр: M+H⁺ 294.

Приклад 4

5S-етил-5-[(4-[4-(1,1,2,2-тетрафторетокси)фенокси]піперидин-1-іл)сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон

Діізопропілетиламін (0,35 мл) та (4S-етил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)метансульфонілхлорид (262 мг) додавали до суспензії 4-[4-(1,1,2,2-тетрафторетокси)фенокси]піперидину (300 мг) в дихлорметані (50 мл). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин. Тоді суміш заздалегідь адсорбували на гелі оксиду силіцію при зниженому тиску та очищали хроматографією на колонці з оксидом силіцію, елюючи етилацетатом. Тоді виділений продукт перекристалізовували з етанолу (5 мл) та фільтрували. Тоді тверду речовину перемішували в диетилетері, фільтрували та сушили під вакуумом, що дає заголовну сполуку як білу тверду речовину (250 мг); Спектр ЯМР. (DMCOd₆) 0,78 (t, 3H), 1,60-1,79 (m, 2H), 1,65 (q, 2H), 1,90-2,09 (m, 2H), 3,09-3,20 (m, 2H), 3,31-3,42 (m, 2H), 3,35 (d, 1H), 3,50 (d, 1H), 4,50-4,60 (m, 1H), 6,76 (tt, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,95 (s, 1H), 10,74 (s, 1H); Мас-спектр: M-H⁻ 496.

Приклад 5

(5S)-5-метил-5-[(4-[4-(пентатрифлуоретокси)фенокси]піперидин-1-іл)сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон

До розчину 4-[4-(пентатрифлуоретокси)фенокси]піперидин гідрохлориду (0,15 г) та діізопропілетиламіну (0,19 мл) в дихлорметані (100 мл) додавали [(4S)-4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл]метансульфонілхлорид

(0,12 г). Реакцію перемішували при і температурі навколишнього середовища протягом 18 годин.

Реакційний розчин прямо очищали, застосовуючи хроматографію на колонці, елюючи з градієнтом 1 - 5% метанол в дихлорметані. Отриманий матеріал розтирали на порошок з малим об'ємом 50% етанолу/диетилетеру. Отриману тверду речовину промивали диетилетером, фільтрували та сушили під вакуумом, що дає заголовну сполуку (0,18 г); Спектр ЯМР: (DMCOd₆) 1,0 (m, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,7 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 3,3-3,5 (m, 4H), 4,5 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 8,0 (s, 1H), 10,7 (s, 1H); Мас-спектр: M-H⁻ 500.

4-[4-

(пентатрифлуоретокси)фенокси]піперидин гідрохлорид, застосований як вихідний матеріал, отримували наступним чином:-

до розчину 4-(1,1,2,2-пентатрифлуоретокси)фенолу (6,5г), трет-бутил-4-гідрокси-1-піперидинкарбоксилату (6,3 г), трифенілфосфіну (11,2 г) в дихлорметані (400 мл) краплями додавали чистий діізопропілдіазодікарбоксилат (5,6 мл) протягом 5 хвилин. Тоді реакцію нагрівали до температури дефлегмації і тримали при дефлегмації протягом 18 годин.

Реакційний розчин заздалегідь адсорбували на оксиді силіцію та очищали застосовуючи хроматографію на колонці, елюючи 1:4 сумішшю етилацетату та ізогексану, що дає трет-бутил 4-[4-(пентатрифлуоретокси)фенокси]піперидин-1-карбоксилат (3,9 г) Спектр ЯМР: (CDCl₃) 1,2 (s, 9H), 1,5 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 4,6 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,25 (m, 2H); Мас-спектр: M-^tBu⁻ 354.

трет-бутил

4-[4-(пентатрифлуоретокси)фенокси]піперидин-1-карбоксилат (3,8 г) перемішували в 4,0 M HCl в 1,4-діоксані (50 мл) протягом 1 години. Розчинник видаляли, отриману тверду речовину розтирали на порошок з диетилетером (50 мл), фільтрували та промивали диетилетером (2x50 мл), що дає 4-[4-(пентатрифлуоретокси)фенокси]піперидин гідрохлорид як білу тверду речовину (2,9 г) ; Спектр ЯМР: (CDCl₃) 2,1 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 3,3 (m, 4H), 4,6(s, 1H), 6,9(m, 2H), 7,2 (m, 2H), 9,8 (широкий, 1H); Мас-спектр: M-H⁻ 312

Приклад 6

(5S)-5-етил-5-[(4-[4-(пентатрифлуоретокси)фенокси]піперидин-1-іл)сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон

До розчину 4-[4-(пентатрифлуоретокси)фенокси]піперидин гідрохлориду (0,17 г) та діізопропілетиламіну (0,19 мл) в дихлорметані (100 мл) додавали [(4S)-4-етил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл]метансульфонілхлорид (0,13 г). Реакцію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин.

Реакційний розчин очищали прямо застосовуючи хроматографію на колонці, елюючи з градієнтом 1 - 5% метанол у дихлорметані. Отриманий матеріал розтирали на порошок з малим об'ємом 50% етанолу/диетилетеру. Отриману тверду речовину промивали диетилетером, фільтрували та сушили під вакуумом, що дає заголовну сполуку (0,17 г); Спектр ЯМР: (DMCOd₆) 0,8 (m, 3H), 1,2 (s, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 3,1 (m,

2H), 3,3-3,5 (m, 4H), 4,6 (m, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,25 (m, 2H) 7,9 (s, 1H), 10,7 (s, 1H); Мас-спектр: M-H⁻ 514.

Приклад 7

5S-метил-5-[(4-{3,3,3-трифлуорпропокси)фенокси]піперидин-1-іл)сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон

Діізопропілетиламін (0,37 мл) та (4S-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)метансульфонілхлорид (117 мг) додавали до суспензії 4-[4-(3,3,3-трифлуорпропокси)фенокси]піперидин гідрохлориду (140 мг) в метиленхлориді (20 мл).

Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин. Реакція була незавершеною, тому додавали (4S-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)метансульфонілхлорид (50 мг). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 4 годин. Тоді суміш концентрували при зниженому тиску та очищали хроматографією на колонці з оксидом силіцію, елюючи з градієнтом 0 - 5% метанол у дихлорметані. Тоді виділений продукт очищали хроматографією на колонці з оксидом силіцію, елюючи з градієнтом 0 - 100% етилацетат в гексані, що дає заголовну сполуку як білу тверду речовину (90 мг); Спектр ЯМР: (DMCOd₆) 1,34 (s, 3H), 1,63-1,75 (m, 2H), 1,87-1,98 (m, 2H), 2,65-2,82 (m, 2H), 3,06-3,19 (m, 2H), 3,30-3,41 (m, 2H), 3,34 (d, 1H), 3,51 (d, 1H), 4,15 (t, 2H), 4,35-4,45 (m, 1H), 6,87-6,98 (m, 4H), 7,98 (s, 1H), 10,71 (s, 1H); Мас-з спектр: M-H⁻ 478.

Вихідний матеріал 4-[4-(3,3,3-трифлуорпропокси)фенокси]піперидину отримували наступним чином:

Діізопропілазодікарбоксилат (2,36 мл) додавали до розчину 4-(бензилокси)фенолу (2,0 г), трет-бутил-4-гідроксипіперидин-і-карбоксилату (2,41 г) та трифенілфосфіну (3,67г) в дихлорметані (30 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин і тоді концентрували при зниженому тиску. Цю отриману суміш очищали хроматографією на колонці з оксидом силіцію, елюючи з градієнтом 0 - 20% етилацетату в гексані, що дає трет-бутил 4-[4-(бензилокси)фенокси]піперидин-1-карбоксилат як світлу оранжеву олію (3,25 г); Спектр ЯМР: (CDCl₃) 1,47 (s, 9H), 1,65-1,77 (m, 2H), 1,83-1,93 (m, 2H), 3,24-3,34 (m, 2H), 3,65-3,76 (m, 2H), 4,27-4,35 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 6,80-6,93 (m, 4H), 7,28-7,45 (m, 5H); Мас-спектр: (M-^tBuOCO)+H⁺ 284.

10% паладій на карбоні (0,75 г, 50%w/w) додавали до розчину трет-бутил 4-[4-(бензилокси)фенокси]піперидин-1-карбоксилату (1,5 г) в етанолі (100 мл). Суміш вакуумували та очищали двічі воднем і тоді перемішували під атмосферою водню протягом 2 годин. Суміш фільтрували через целіт та прокладку фільтру промивали етанолом. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, що дає трет-бутил 4-(гідроксифенокси)піперидин-і-карбоксилат як коричневу тверду речовину (1,24 г); Спектр ЯМР: (CDCl₃) 1,47 (s, 9H), 1,65-1,76 (m, 2H), 1,82-1,93 (m, 2H), 3,23-3,33 (m, 2H), 3,65-3,76 (m, 2H), 4,25-4,34 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 6,70-6,85 (m, 4H).

Діізопропілазодікарбоксилат (0,97 мл) додавали до розчину трет-бутил 4-

(гідроксифенокси)піперидин-1-карбоксилату (1,2 г), 3,3,3-трифлуор-1-пропанолу (0,56 г) та трифенілфосфіну (1,5 г) в дихлорметані (15 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин і тоді концентрували при зниженому тиску. Цю отриману суміш очищали хроматографією на колонці з оксидом силіцію, елюючи з градієнтом 0 - 15% етилацетату в гексані, що дає трет-бутил 4-[4-(3,3,3-трифлуорпропокси)фенокси]піперидин-1-карбоксилат як білу тверду речовину (0,6 г); Спектр ЯМР: (CDCl₃) 1,47 (s, 9H), 1,66-1,77 (m, 2H), 1,83-1,94 (m, 2H), 2,52-2,66 (m, 2H), 3,24-3,34 (m, 2H), 3,65-3,75 (m, 2H), 4,11 (t, 2H), 4,27-4,37 (m, 1H), 6,78-6,89 (m, 4H); Мас-спектр: M+H⁺ 390 та (M-^tBuOCO)+H⁺ 290.

4M HCl в діоксані (10 мл) додавали до трет-бутил 4-[4-(3,3,3-трифлуорпропокси)фенокси]піперидин-1-карбоксилату (550 мг). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 10 хвилини. Тоді суміш концентрували при зниженому тиску та розтирали на порошок з диетилетером та перемішували протягом 10 хвилин. Отриманий осад відфільтровували та сушили під вакуумом, що дає 4-[4-(3,3,3-трифлуорпропокси)фенокси]піперидин як гідрохлоридну сіль (286 мг); Спектр ЯМР: (DMCOd₆) 1,76-1,88 (m, 2H), 2,01-2,12 (m, 2H), 2,66-2,82 (m, 2H), 2,97-3,10 (m, 2H), 3,14-3,27 (m, 2H), 4,15 (t, 2H), 4,46-4,56 (m, 1H), 6,87-6,98 (m, 4H), 9,03 (bs, 2H); Мас-спектр: M+H⁺ 290.

Приклад 8

5S-етил-5-[(4-{3,3,3-трифлуорпропокси)фенокси]піперидин-1-іл)сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон

Діізопропілетиламін (0,37 мл, 2,12 ммоль) та (4S-етил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)метансульфонілхлорид (124 мг, 0,52 ммоль) додавали до суспензії 4-[4-(3,3,3-трифлуорпропокси)фенокси]піперидин гідрохлориду (140 мг) в дихлорметані (20 мл). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин. Реакція була незавершеною, тому додавали (4S-етил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)метансульфонілхлорид (50 мг). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 4 годин. Тоді суміш концентрували при зниженому тиску та очищали хроматографією на колонці з оксидом силіцію, елюючи з градієнтом 0 - 5% метанолу в метиленхлориді. Тоді виділений продукт очищали хроматографією на колонці з оксидом силіцію, елюючи з градієнтом 0 - 100% етилацетату в гексані, що дає заголовну сполуку як білу тверду речовину (90 мг); Спектр ЯМР: (DMCOd₆) 0,78 (t, 3H), 1,60-1,65 (m, 2H), 1,65 (q, 2H), 1,88-1,98 (m, 2H), 2,66-2,81 (m, 2H), 3,06-3,16 (m, 2H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,33 (d, 1H), 3,49 (d, 1H), 4,15 (t, 2H), 4,36-4,45 (m, 1H), 6,87-6,97 (m, 4H), 7,95 (s, 1H), 10,73 (s, 1H); Мас-спектр: M-H⁻ 492.

Приклад 9

(5S)-5-Метил-5-[(4-{4-(2,2,3,3-тетрафлуорпропокси)фенокси]-піперидин-1-іл)сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон

[(4S)-4-Метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл]метансульфонілхлорид (0,453 г) додавали до розчину 4-{4-(2,2,3,3-тетрафлуорпропокси)фенокси]-піперидин гідрохлориду (0,69 г) в дихлорметані (25 мл) та триетиламіні (1,7 мл) при температурі навколишнього середовища. Перемішували протягом 16 годин та випарювали до сухого стану. Залишок очищали хроматографією на колонці (застосовуючи довжину хвилі λ 230 нм для виявлення сполуки), елюючи 0-10% метанолом та дихлорметаном. Отриманий твердий продукт сушили під вакуумом при 50°C, що дає заголовну сполуку (0,24 г). Спектр ЯМР (DMCOd₆) δ 10,7 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 6,95 (m, 4H), 6,6 (tt, 1H), 4,5 (m, 2H), 4,4 (m, 1H), 3,5 (d, 1H), 3,3 (m, 3H), 3,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,35 (s, 3H). Мас-спектр M-H⁺ 495,89

4-{4-(2,2,3,3-Тетрафлуорпропокси)фенокси]-піперидин гідрохлорид, застосований як вихідний матеріал, отримували наступним чином :-

2,2,3,3-тетрафлуорпропанол (2,64 г) додавали до суспензії натрій гідриду (1,08 г) в сухому етері (50 мл) при 0°C під атмосферою аргону. Перемішували при 0°C протягом 15 хвилин. Повільно додавали перфлуор-1-бутансульфоніл флуорид (12,08 г). Перемішували під дефлегматором протягом 3 годин, охолоджували та ретельно гасили H₂O. Двічі екстрагували етером. Комбіновані екстракти промивали насиченим розсолон, сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали, що дає 2,2,3,3-тетрафлуорпропіл-1,1,2,2,3,3,4,4,4- нонафлуорбутан-1-сульфонат як олію. Вихід 5,47 г. Спектр ЯМР: (CDCl₃) δ 5,9 (tt, 1H), 4,75 (t, 2H).

2,2,3,3-Тетрафлуорпропіл-1,1,2,2,3,3,4,4,4- нонафлуорбутан-1-сульфонат (4,84 г) розчиняли в ацетоні (50 мл). Додавали трет-бутил 4-(4-гідроксифенокси)піперидин-1-карбоксилат (1,71 г) та калій карбонат (2,42 г) та перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин. Відфільтровували нерозчинний матеріал та випарювали фільтрат до сухого стану, що дає олію. Очищали хроматографією на колонці, застосовуючи 0-25% етилацетат/ізогексан як елюент. Отримували трет-бутил-4-[4-(2,2,3,3-тетрафлуорпропокси)фенокси]піперидин-1-карбоксилат, 2,66 г як олію. Спектр ЯМР: (CDCl₃) δ 6,85 (m, 4H), 6,0 (tt, 1H), 4,6 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,7 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Трет-бутил-4-[4-(2,2,3,3-тетрафлуорпропокси)фенокси]піперидин-1-карбоксилат (2,66 г) розчиняли в 1,4-діоксані (25 мл) та додавали 4M HCl в 1,4-діоксані (9,75 мл). Перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин. Реакційну суміш випарювали до сухого стану, що дає білу тверду речовину. Тверду речовину розтирали на порошок з етером, виділяли та сушили під вакуумом при 50°C. Отримували з 4-{4-(2,2,3,3-тетрафлуорпропокси)фенокси]-піперидин гідрохлорид як тверду речовину 1,38 г Спектр ЯМР: (DMCOd₆) δ 9,0 (br, 1H), 7,0 (m, 4H), 6,65 (tt, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,4 (m, 1H), 3,2 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,8 (m, 2H). Мас-спектр M+H⁺ 308

Приклад 10

(5S)-5-етил-5-[(4-[4-(2,2,3,3-тетрафлуорпропокси)фенокси]-піперидин-1-іл]сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон

Аналогічну цій процедуру, описану в прикладі 9, застосовували для отримання заголовної сполуки, застосовуючи [(4S)-4-етил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл]метансульфонілхлорид, у тому ж охопленні. Вихід 136 мг. Спектр ЯМР: (DMCOd₆) δ 10,8(s, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,95 (m, 4H), 6,7 (tt, 1H), 4,5 (m, 2H), 4,4 (m, 1H), 3,5 (d, 1H), 3,3 (m, 3H), 3,1 (m, 2H), 1,9(01, 2H), 1,65 (m, 4H), 0,8 (t, 3H). Мас-спектр: M-H⁺ 510.

Приклад 11

(5S)-5-метил-5-[(4-[4-(2,2,3,3,3-пентафлуорпропокси)фенокси]-піперидин-1-іл]сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон

[(4S)-4-Метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл]метансульфонілхлорид (0,188 г) додавали до розчину 4-{4-(2,2,3,3,3-пентафлуорпропокси)фенокси]-піперидин гідрохлориду (0,30 г) в дихлорметані (10 мл) та триетиламіні (0,70 мл) при температурі навколишнього середовища. Перемішували протягом 16 годин та випарювали до сухого стану. Залишок очищали препаративною ВЕРХ (застосовуючи довжину хвилі λ 230 нм для виявлення сполуки), елюючи 0-95% ацетонітрилом, H₂O, + 0,2% трифлуороцтовою кислотою. Отримували твердий продукт, який сушили під вакуумом при 50°C, що дає заголовну сполуку (0,076 г). ЯМР: (DMCOd₆) δ 10,7 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,0 (m, 4H), 4,75 (t, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,5 (d, 1H), 3,3 (m, 3H), 3,1 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,35 (s, 3H). Мас-спектр: M-H⁺ 513.

4-{4-(2,2,3,3,3-Пентафлуорпропокси)фенокси]-піперидин гідрохлорид, застосований як вихідний матеріал, отримували наступним чином :-

2,2,3,3,3-пентафлуорпропанол (3,0 г) додавали до суспензії натрій гідриду (1,08 г) в сухому етері (50 мл) при 0°C під атмосферою аргону. Перемішували при 0°C протягом 15 хвилин. Повільно додавали перфлуор-1-бутансульфоніл флуорид (12,08 г). Перемішували під дефлегматором протягом 3 годин, охолоджували та ретельно гасили H₂O. Двічі екстрагували етером. Комбіновані екстракти промивали насиченим розсолон, сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали, що дає 2,2,3,3,3-пентафлуорпропіл-1,1,2,2,3,3,4,4,4-попафлуорбутан-1-сульфонат як олію. Вихід 7,9 г. ЯМР: (CDCl₃) δ 4,9 (m, 2H).

2,2,3,3,3-Пентафлуорпропіл-1,1,2,2,3,3,4,4,4- нонафлуорбутан-1-сульфонат (6,7 г) розчиняли в ацетоні (75 мл). Додавали трет-бутил 4-(4-гідроксифенокси)піперидин-1-карбоксилат (2,34 г) та калій карбонат (3,31 г). Перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин. Нерозчинний матеріал відфільтровували та фільтрат випарювали до сухого стану, що дає олію. Очищали хроматографією на колонці, застосовуючи 0-20% етилацетат/ізогексан як елюент. Отримували трет-бутил-4-[4-(2,2,3,3,3-пентафлуорпропокси)фенокси]піперидин-1-карбоксилат як олію, 0,81 г. Спектр ЯМР: (CDCl₃) δ 6,35 (m, 4H), 3,8 (m, 3H), 3,2 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 1,3 (m, 2H), 1,2 (m, 2H), 0,9 (s, 9H).

Трет-бутил-4-[4-(2,2,3,3,3-пентафлуорпропокси)фенокси]піперидин-1-

карбоксилат (0,81 г) розчиняли в 4М НСІ в 1,4-діоксані (10 мл). Перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин. Реакційну суміш випарювали до сухого стану, що дає білу тверду речовину. Тверду речовину розтирали на порошок з етером, виділяли та сушили під вакуумом при 50°C. Отримували 4-{4-(2,2,3,3,3-пентафлуорпропокси)фенокси}-піперидин гідрохлорид як тверду речовину 0,76 г. Спектр ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,0 (br, 1H), 7,0 (m, 4H), 4,7 (m, 2H), 4,5 (m, 1H), 3,2 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,8 (m, 2H). Мас-спектр $M+H^+$ 326

Приклад 12

(5S)-5-етил-5-[(4-[4-(2,2,3,3,3-пентафлуорпропокси)фенокси]-піперидин-1-іл)сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон.

Для отримання заголовної сполуки застосовували процедуру аналогічну описаній в прикладі 11, застосовуючи [(4S)-4-етил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл]метансульфонілхлорид, у тому ж охопленні. Вихід 0,85 г. Спектр ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,8 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,95 (m, 4H), 6,7 (tt, 1H), 4,5 (m, 2H), 4,4 (m, 1H), 3,5 (d, 1H), 3,3 (m, 3H), 3,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 0,8 (t, 3H).