



УКРАЇНА

(19) UA (11) 89801 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/506

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 35/00

A61P 9/10 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

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

(54) ПОХІДНІ ГІДАНТОЇНУ ЯК ІНГІБІТОРИ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ

1

2

(21) а200706363

(22) 14.12.2005

(24) 10.03.2010

(86) PCT/SE2005/001918, 14.12.2005

(31) 0403086-2

(32) 17.12.2004

(33) SE

(46) 10.03.2010, Бюл.№ 5, 2010 р.

(72) ГАБОС БАЛІНТ, SE, ЛУНДКВІСТ МІКАЕЛЬ,
SE, МУНК АФ РОЗЕНШЕЛЬД МАГНУС, SE, ША-
МОВСКИ ІГОР, SE, ЗЛАТОЇДСКІ ПАВОЛ, SE

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(56) WO 02074767 A1, 26.09.2002

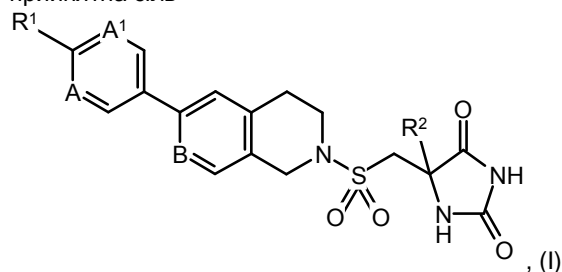
WO 2004024718 A1, 25.03.2004

WO 02074750 A1, 26.09.2002

WO 2004033632 A2, 22.04.2004

WO 2004024715 A1, 25.03.2004

WO 2004108086 A2, 16.12.2004

(57) 1. Сполука формули (I) або її фармацевтично
прийнята сіль

де

R¹ представляє Н, галоген, CF₃ або CH₂CN;R² представляє C₁-C₃алкіл; іА, А¹ і В, кожен незалежно, представляють СН або
N;2. Сполука за пунктом 1, де R¹ представляє хлор.3. Сполука за пунктом 1, де R¹ представляє CF₃.4. Сполука за будь-яким з пунктів 1-3, де R² пред-
ставляє метил або етил.5. Сполука за будь-яким з пунктів 1-4, де А і А¹,
кожен, представляють N.6. Сполука за пунктом 1, вибрана із групи, що
складається з:(5S)-5-метил-5-({[6-[2-(трифторметил)піримідин-5-
іл]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-
іл]сульфоніл}метил)імідазолідин-2,4-діон;(5S)-5-({[6-(4-хлорфеніл)-3,4-дигідроізохінолін-
2(1H)-іл]сульфоніл}метил)-5-метилімідазолідин-
2,4-діон;{4-[2-({[(4S)-4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-
іл]метил}сульфоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-
іл]феніл}ацетонітрил;(5S)-5-метил-5-({[6-піридин-3-іл-3,4-
дигідроізохінолін-2(1H)-
іл]сульфоніл}метил)імідазолідин-2,4-діон;(5S)-5-({[6(4-хлорфеніл)-3,4-дигідро-2,7-
нафтиридин-2(1H)-іл]сульфоніл}метил)-5-
метилімідазолідин-2,4-діон;

і її фармацевтично прийнятні солі.

7. Фармацевтична композиція, що містить сполуку
формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль
за будь-яким з пунктів 1-6 у комбінації з фармаце-
втично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем
або носієм.8. Застосування сполуки формули (I) або її фар-
мацевтично прийнятої солі за будь-яким з пунктів
1-6 у виробництві ліків для використання в ліку-
ванні обструктивного захворювання респіраторно-
го тракту.9. Застосування за пунктом 8, де обструктивна
хвороба респіраторного тракту - астма або хроніч-
на обструктивна легенева хвороба.

(13) C2

(11) 89801

(19) UA

10. Спосіб лікування обструктивного захворювання респіраторного тракту, в якому пацієнту вводять терапевтично ефективну кількість сполуки форму-

ли (I) або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пунктів 1-6.

Даний винахід відноситься до нових похідних гідантоїну, способів їх одержання, фармацевтичних композицій, що містять їх і використання в терапії. Металопротеїнази - суперсімейство протеїназ (ензимів), чия чисельність в останні роки різко зросла. Базуючись на структурному і функціональному аналізі, ці ензими були класифіковані в сімейства і підсімейства, як описано в N.M. Hooper (1994) FEBS Letters 354:1-6. Приклади металопротеїназ включають матричні металопротеїнази (MMPs) як наприклад, колагенази (MMP1, MMP8, MMP13), желатинази (MMP2, MMP9), стромелізини (MMP3, MMP10, MMP11), матрилізини (MMP7), металоеластази (MMP12), енамелізини (MMP19), MT-MMPs (MMP14, MMP15, MMP16, MMP17); репролізин або адамалізин або сімейство MDC, яке включає секретази і шедази, як наприклад TNF конвертуючі ензими, (ADAM10 і TACE); сімейство астацінів, яке включає ензими, як наприклад, проколаген продукувальні протеїнази (PCP); і інші металопротеїнази, як наприклад, агреканази, сімейство ендотелін-конвертуючих ензимів, і сімейство ангіотензин-конвертуючих ензимів.

Металопротеїнази, як вважається, є важливі в багатьох фізіологічних процесах хвороб, що залучені в відновлення тканин, як наприклад ембріональний розвиток, остеогенез і відновлення слизової матки протягом менструації. Це базується на здатності металопротеїнази розщеплювати широкий ряд матричних субстратів, як наприклад колаген, протеоглікан і фібронектин. Металопротеїнази, як також вважається, є важливі в продукуванні, або секреції, біологічно важливих клітинних медіаторів, як наприклад фактор некрозу пухлини (TNF); і посттрансляційній протеолітичній обробці або депонуванні біологічно важливих мембранних протеїнів, як наприклад, низько афінний рецептор IgE CD23 (повніший список див. N. M. Hooper et al., (1997) Biochem. J. 321:265-279).

Металопротеїнази пов'язані з багатьма захворюваннями або станами. Інгібування активності однієї або більше металопротеїназ, може бути бажане при цих захворюваннях або станах, наприклад: різні запальні і алергічні захворювання, як наприклад, запалення суглобів (особливо ревматоїдний артрит, остеоартрит і подагра), запалення шлунково-кишкового тракту (особливо запалення товстого кишечника, виразковий коліт і гастрит), запалення шкіри (особливо псоріаз, екзема, дерматит); метастазування пухлини або інвазія; захворювання, пов'язане з нерегульованою деградацією екстрацелюлярної матриці, як наприклад остеоартрит; кістково-резорбційне захворювання (як наприклад, остеопороз і хвороба Педжета); захворювання, пов'язані з аномальним ангіогенезом; посилене колагенове ремоделювання, пов'язане з діабетом, захворювання періодонту (як наприклад пінгвіт), виразка рогівки, виразка шкіри,

післяопераційні стани (як наприклад колоноанастомоз) і загоєння ран шкіри; демієлінізуючі захворювання центральної і периферичної нервової системи (як наприклад, розсіяний склероз); хвороба Альцгеймера; екстраклітинне матричне ремоделювання, що спостерігається при серцево-судинних захворюваннях, як наприклад, рестеноз і атеросклероз; астма; риніт; і хронічне обструктивне легеневе захворювання (ХОЛЗ(COPD)).

MMP12, також відома як макрофагальна еластаза або металоеластаза, спочатку була клонована у миші Shapiro et al [1992, Journal of Biological Chemistry 267: 4664 і людях в такій же групі в 1995]. MMP12 переважно експресується в активованих макрофагах і була виділена із альвеолярних макрофагів [Shapiro et al, 1993, Journal of Biological Chemistry, 268: 23824], також як і в пінистих клітинах в атеросклеротичних ушкодженнях [Matsumoto et al, 1998, Am. J. Pathol. 153: 109]. Мишача модель ХОЛЗ(COPD) базується на сенсibiliзації сигаретним димом протягом шести місяців, дві сигарети на день протягом шести днів на тиждень. У мишей дикого типу виявилася емфізема легенів після цієї обробки. Коли MMP12 тестували в цій моделі, вона не проявляла ніякої значної емфіземи, що вказує, що MMP12 - ключовий ензим в ХОЛЗ(COPD) патогенезі. Роль MMPs, як наприклад MMP12 в ХОЛЗ(COPD) (емфізема і бронхіт) обговорюється в Anderson and Shinagawa, 1999, Current Opinion in Anti-inflammatory and Immunomodulatory Investigational Drugs 1(1): 29-38. Недавно було виявлено, що, куріння збільшує макрофагальну інфільтрацію і експресію макрофагально похідну MMP-12 в бляшках Kangavari сонної артерії у людей Kangavari [Matetzky S, Fishbein MC et al., Circulation 102:(18). 36-39 Suppl. S, Oct 31, 2000].

MMP9 (Желатиназа B; 92kDa колагеназа тип IV; 92kDa желатиназа) - продукується протеїном, який спочатку очищували, потім клонували і аналізували послідовність, в 1989 [S.M. Wilhelm і (1989) інші J. Biol. Chem. 264 (29): 17213-17221; опублікований з помилкою в J. Biol. Chem. (1990) 265 (36): 22570]. Недавній огляд MMP9 забезпечує чудове джерело для детальної інформації і посилань щодо цієї протеази: T.H. Vu & Z. Werb (1998) (In : Matrix Metalloproteinases, 1998, edited by W.C. Parks & R.P. Mecham, pp. 115-148, Academic Press. ISBN 0-12-545090-7). Наступні положення здобуті із того огляду T.H. Vu & Z. Werb (1998).

Експресія MMP9 обмежена декількома типами клітин, зокрема: трофобласти, остеокласти, нейтрофіли і макрофаги. Проте, експресія може індукуватися в тих же самих клітинах і в інших типах клітин декількома медіаторами, зокрема експозицією клітин факторами росту або цитокинами. Останні - такі ж медіатори, що часто залучаються у ініціацію запальної відповіді. Як із іншими продукованими

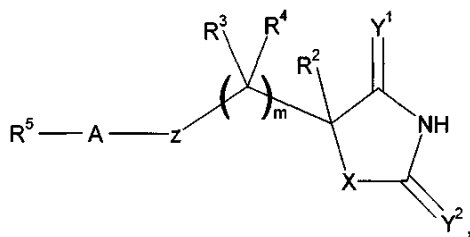
MMPs, MMP9 вивільняється як неактивний про-ензим, який послідовно розщеплюється до утворення ензиматично активного ензиму. Необхідні протеази для цієї активації *in vivo* не відомі. Баланс активного MMP9 проти неактивного ензиму, крім того, регулюється *in vivo* взаємодією з TIMP-1 (Тканинний Інгібітор Металопротеїнази -1), нативний протеїн. TIMP-1 зв'язується з С-термінальною областю MMP9, приводячи до інгібування каталітичного домена MMP9. Баланс індукованої експресії про-MMP9, розщеплювання про-до активного MMP9 і наявність TIMP-1 - складові визначення кількості каталітично активного MMP9, який присутній в локальному сайті. Протеолітично активна MMP9 руйнує субстрати, що включають желатин, еластин, і нативний тип IV і V колагену; не має ніякої активності проти нативного типу I колагену, протеогліканів або ламінінів.

Було зібрано більшість даних, що демонструють ролі MMP9 в різних фізіологічних і патологічних процесах. Фізіологічні ролі включають інвазію ембріональними трофобластами через матковий епітелій в ранніх стадіях ембріональної імплантації; деяку роль в рості і розвитку кісток; і міграцію запальних клітин з судинного русла в тканини.

Вивільнення MMP9, вимірюване використанням імуноензимних тестів, було значно посилене в рідинах і в АМ супернатантах від нелікованих астматиків, порівняно з іншими популяціями [Am. J. Resp. Cell & Mol. Biol., Nov 1997, 17 (5):583-591]. Також, збільшена експресія MMP9 спостерігалася при певних інших патологічних станах, таким чином демонструючи MMP9 в патогенезі захворювання, як наприклад, ХОЛЗ(COPD), артрит, метастази пухлин, хвороба Альцгеймера, розсіяний склероз, і розрив атеросклеротичної бляшки при атеросклерозі, що приводить до гострих коронарних станів, як наприклад, інфаркт міокарду.

Відомий цілий ряд інгібіторів металопротеїназ (див., наприклад, огляди інгібіторів MMP by Beckett R.P. and Whittaker M., 1998, Exp. Opin. Ther. Patents, 8(3):259-282; and by Whittaker M. et al, 1999, Chemical Reviews 99(9):2735-2776).

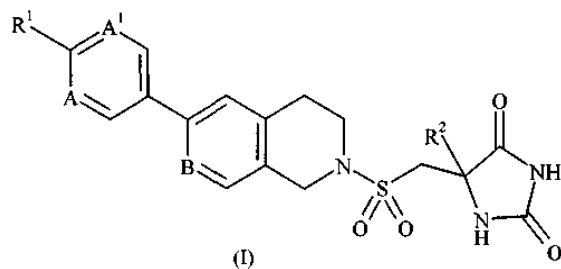
WO 02/074767 розкриває похідні гідантоїну формули



що є корисні як інгібітори MMP, особливо, як потужні інгібітори MMP12,

Ми зараз розкриваємо подальшу групу похідних гідантоїну, які є інгібіторами металопротеїнази і представляють особливий інтерес у інгібуванні MMPs, як наприклад, MMP12 і MMP9. Сполуки даного винаходу мають бажану потенцію, селективність і фармакокінетичні властивості. Сполуки даного винаходу знаходяться в межах генеричного діапазону WO 02/074767, але є типом, що не були наведені як конкретні приклади там.

Згідно з даним винаходом забезпечені сполуки формули (I)



де
R¹ представляє H, галоген, CF₃ або CH₂CN;
R² представляє C₁-C₃ алкіл; і
A, A¹ і B кожен незалежно представляють CH або N;
і її фармацевтично прийнятні солі.

Сполуки формули (I) можуть існувати в енантиомеричних формах. Зрозуміло, що всі енантиомери, діастереомери, рацемати і їх суміші є включеними в межі діапазону винаходу.

Сполуки формули (I) можуть також існувати в різних таутомерних формах. Всі можливі таутомерні форми і їх суміші є включеними в межі діапазону винаходу.

У одному втіленні, R¹ представляє хлор.

У одному втіленні, R¹ представляє CF₃.

У одному втіленні, R² представляє метил або етил. У одному втіленні, R² представляє метил.

У одному втіленні A і A¹ кожен представляють N. У іншому втіленні, A представляє N і A¹ представляє CH. У іншому втіленні A і A¹ кожен представляють CH.

У одному втіленні, B представляє N. У іншому втіленні, B представляє CH.

У одному втіленні, R¹ представляє CF₃; R² представляє метил або етил; A і A¹ кожен представляють N; і B представляє CH.

У одному втіленні, R¹ представляє CF₃; R² представляє метил або етил; A і A¹ кожен представляють N; і B представляє N.

У одному втіленні, R¹ представляє хлор; R² представляє метил або етил; A представляє N і A¹ представляє CH; і B представляє N.

У одному втіленні, R¹ представляє хлор; R² представляє метил або етил; A, A¹ і B кожен представляють CH.

За винятком інакше вказаного, термін "C₁-C₃ алкіл" означає тут лінійну або розгалужену ланцюгову алкільну групу, що має від 1 до 3 вуглецевих атомів. Приклади таких груп включають метил, етил, н-пропіл та і-пропіл.

За винятком інакше вказаного, термін "галоген" означає тут фтор, хлор, бром і йод.

Приклади сполук винаходу включають:

(5S)-5-метил-5-({[6-[2-(трифторметил) піримідин-5-іл]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]сульфоніл}метил)імідазолідин-2,4-діон;

(5S)-5-({[6-(4-хлорфеніл)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]сульфоніл}метил)-5-метилімідазолідин-2,4-діон;

{4-[2-({[(4S)-4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл]метил}сульфоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл]феніл}ацетонітрил;

(5S)-5-метил-5-({[(6-піридин-3-іл-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-

іл)сульфоніл]метил}імідазолідин-2,4-діон;

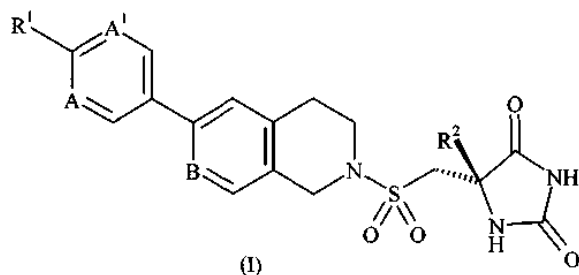
(5S)-5-({[6-(4-хлорфеніл)-3,4-дигідро-2,7-нафтиридин-2(1H)-іл]сульфоніл}метил)-5-метилімідазолідин-2,4-діон; і їх фармацевтично прийнятні солі.

Кожна ілюстраційна сполука представляє специфічний і незалежний аспект винаходу.

Сполуки формули (I) можуть існувати в енантіометричних формах. Тому, всі енантіомери, діастереомери, рацемати і їх суміші включені в межах діапазону винаходу. Різні оптичні ізомери можуть бути ізольовані розділенням рацемічної суміші сполук, використовуючи загальноприйнятні способи, наприклад, фракційну кристалізацію або HPLC (високо-ефективну рідинну хроматографію, ВЕРХ). Альтернативно оптичні ізомери, можуть бути одержані асиметричним синтезом або синтезом від оптично активних стартових речовин.

Коли оптичні ізомери існують серед сполук винаходу, ми розкриваємо всі індивідуальні оптично активні форми і комбінації їх як індивідуальні конкретні втілення винаходу, також як, і їх відповідні рацемати.

Переважно, сполуки формули (I) мають (5S) - стереохімію, як показано нижче:



Коли таутомери існують серед сполук винаходу, ми розкриваємо всі індивідуальні таутомерні форми і комбінації їх, як індивідуальні конкретні втілення винаходу.

Даний винахід включає сполуки формули (I) у формі солей. Прийнятні солі включають ті, що утворені з органічними або неорганічними кислотами, або органічними або неорганічними основами. Такі солі звичайно будуть фармацевтично прийнятними солями, хоча фармацевтично неприйнятні солі, можливо, є корисні в одержанні і очищенні певних сполук. Такі солі включають кислотно-адитивні солі, як наприклад гідрохлорид, гідробромід, цитрат, тозилат і малеат і солі, що утворені з фосфорною або сірчаною кислотою. У іншому аспекті прийнятні солі - основні солі, як наприклад, сіль лужного металу, наприклад, натрію або калію, сіль лужно-земельного металу, наприклад, кальцію або магнію, або органічна сіль аміну, наприклад, триетиламіні.

Солі сполук формули (I), можуть бути утворені реагуванням вільної основи або іншої її солі з одним або більше еквівалентами відповідної кислоти або основи.

Сполуки формули (I) є корисними, тому що вони виявляють фармакологічну активність на тваринах і, тому є потенційно корисними як фармацевтичні препарати. Зокрема, сполуки винаходу є інгібіторами металопротеїнази і, тому можуть використовуватися в лікуванні захворювань або станів, опосередкованих MMP12 та MMP9, як наприклад астма, риніт, хронічні обструктивні легеневі захворювання (ХОЛЗ(COPD)), артрит (як наприклад ревматоїдний артрит і остеоартрит), атеросклероз і рестеноз, рак, інвазія і метастази, захворювання, що включають деструкцію тканини, деструкцію заміненого суглоба стегна, захворювання періодонту, фіброзне захворювання, інфаркт і захворювання серця, фіброз печінки та нирок, ендометріоз, захворювання пов'язані з ослабленням екстрацелюлярної матриці, серцева недостатність, аневризми аорти, захворювання, пов'язані з ЦНС, як наприклад, хвороба Альцгеймера і розсіяний склероз, гематологічні розлади.

Взагалі, сполуки даного винаходу - потужні інгібітори MMP9 і MMP12. Сполуки даного винаходу також показують хорошу селективність щодо відносної відсутності інгібування різних інших MMP, як наприклад MMP14.

Відповідно, даний винахід забезпечує сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, як вище визначено, для використання в терапії.

У іншому аспекті, винахід забезпечує використання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як вище визначено, у виробництві ліків для використання в терапії.

У іншому аспекті, винахід забезпечує використання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як вище визначено, у виробництві ліків для використання в лікуванні захворювань або станів, при яких бажане інгібування MMP12 і MMP9.

У іншому аспекті, винахід забезпечує використання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як вище визначено, у виробництві ліків для використання в лікуванні запального захворювання.

У іншому аспекті, винахід забезпечує використання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як вище визначено, у виробництві ліків для використання в лікуванні обструктивного захворювання респіраторного тракту, як наприклад, астма або ХОЛЗ(COPD).

У іншому аспекті, винахід забезпечує використання сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, як вище визначено, у виробництві ліків для використання в лікуванні ревматоїдного артрити, остеоартрити, атеросклерозу, раку або розсіяного склерозу.

У контексті представленого винаходу, термін "терапія" також включає "профілактику" якщо немає протилежних конкретних показань. Терміни "терапевтичний" і "терапевтично" потрібно тлумачити відповідно.

Профілактика, як очікується, є особливо доречною для лікування людей, які перенесли попередній епізод, або мають підвищений ризик хвороби або стану. Люди з ризиком розвитку певного захворювання або стану, загалом включають тих, що мають сімейну історію захворювання або стану,

або тих, хто був ідентифікований генетичним тестом або скринінгом щодо особливої сприйнятливості до розвитку захворювання або стану.

Винахід далі забезпечує спосіб лікування захворювання або стану, при яких інгібування MMP12 і MMP9 є бажаним, який полягає в призначенні пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як вище визначено.

Винахід також забезпечує спосіб лікування обструктивного захворювання респіраторного тракту, наприклад, астми або ХОЛЗ(COPD), який полягає в призначенні пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як вище визначено.

Для вищевизначених терапевтичних використаннях призначене дозування буде, звичайно, змінюватися в залежності від використовуваної сполуки, шляху введення, бажаності ефекту лікування, і розпаду, який підлягає лікуванню. Щоденне дозування сполуки формули (I)/солі (активний інгредієнт) може знаходитися в межах від 0,001мг/кг до 75мг/кг, зокрема від 0,5мг/кг до 30мг/кг. Ця щоденна доза, може даватися в розділених дозах в міру необхідності. Звичайно, одиничні дозовані форми міститимуть приблизно 1-500 міліграм сполуки винаходу.

Сполуки формули (I) і її фармацевтично прийнятні солі, можуть використовуватися самостійно, але загалом призначатимуться у формі фармацевтичної композиції, в якій сполука/сіль (активний інгредієнт) формули (I) знаходиться в поєднанні з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм. Залежно від способу введення, фармацевтична композиція переважно містить від 0,05 до 99%ваг., переважніше від 0,10 до 70%ваг. активного інгредієнта, і, від 1 до 99,95%ваг., переважніше від 30 до 99,90%ваг. фармацевтично прийнятного ад'юванта, розріджувача або носія, всі вагові відсотки(%ваг.) базуються на загальній композиції. Загальноприйнятні процедури для вибору і одержання відповідних фармацевтичних композицій описано, наприклад, в фармацевтичні "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Тому, даний винахід також забезпечує фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, як вище визначено, в комбінації з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

Винахід надалі забезпечує спосіб одержання фармацевтичної композиції винаходу, який складається із змішування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як вище визначено, з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

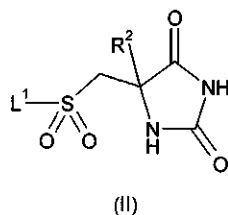
Фармацевтичні композиції цього винаходу для лікування захворювання або стану можуть призначатися стандартним способом, наприклад: пероральний, місцевий, парентеральний, буккальний, назальний, вагінальний або ректальний, або інгаляційний. Для цих цілей сполуки винаходу, можуть бути утворені засобами, відомими в галузі, у форму, наприклад, таблетки, капсули, водні або масляні розчини, суспензії, емульсії, креми, мазі, гелі,

назальні спреї, супозиторії, порошки або аерозолі для інгаляції, і для парентерального використання (включаючи внутрішньовенний, внутрішньом'язовий або інфузійний) стерильні водні або масляні розчини, або суспензії, або стерильні емульсії.

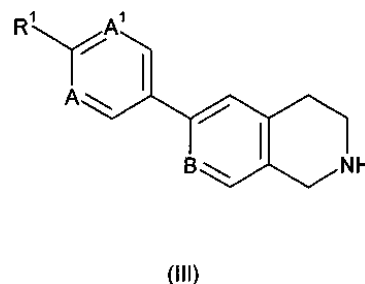
На додаток до сполук даного винаходу, фармацевтична композиція цього винаходу може також складатися або сумісно вводиться (одночасно або послідовно) з одним або більше фармакологічних агентів в лікуванні одного або більше захворювань або станів, посиляючись на вищевизначені, як наприклад продукт "Symbicort" (торгова марка).

Даний винахід надалі забезпечує спосіб одержання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як визначено вище, що включає:

a) реагування сполуки формули (II)

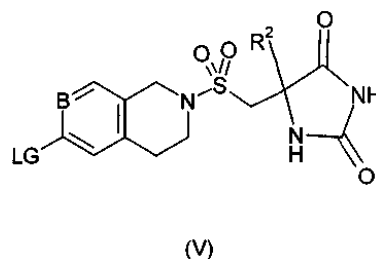


де R² є, як визначено у формулі (I) і L¹ представляє відхідну групу, з сполукою формули (III) (або її сіллю)

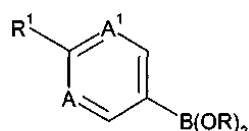


де R¹, A, A¹ і B є, як визначено у формулі (I); або

b) реагування сполуки формули (V)

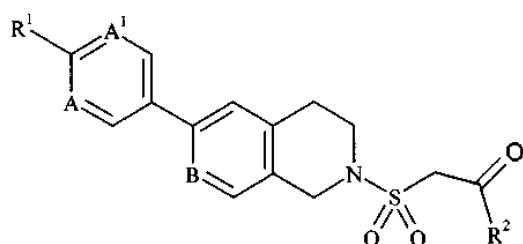


де R² і B є, як визначено у формулі (I) і LG - відхідна група; з похідною борної кислоти формули (XII)



(XII)

де R^1 , A і A^1 є, як визначено у формулі (I); або с) реагування сполуки формули (IX)



(IX)

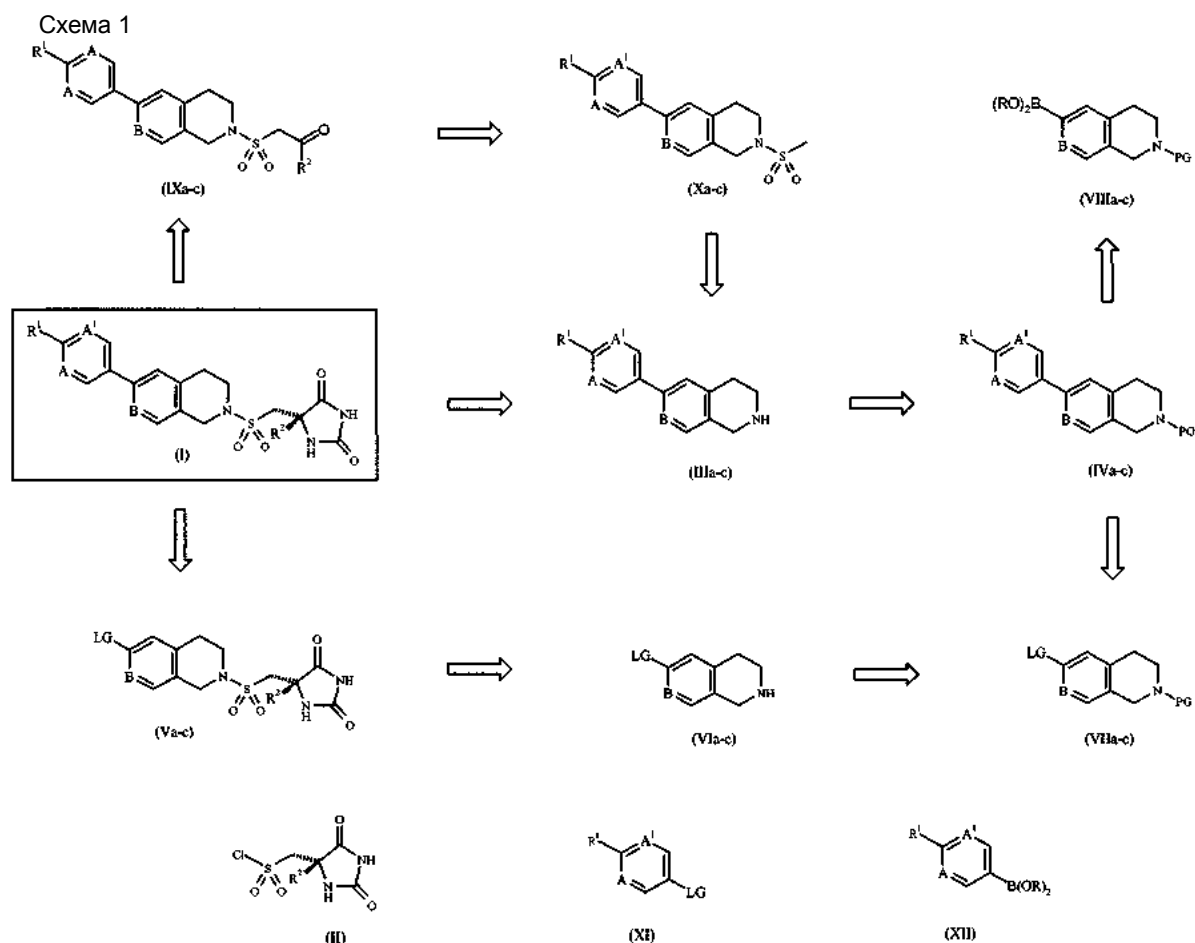
де R^1 , R^2 , A , A^1 і B є, як визначено у формулі (I); з карбонатом амонію і ціанідом калію; і, необов'язково, потім утворюючи її фармацевтично прийнятну сіль.

У згаданому вище способі (а), відповідні відхідні групи L^1 включають галоген, особливо хлор або трифторметилсульфонат. Реакцію переважно

здійснюють у відповідному розчиннику, необов'язково в присутності доданої основи, протягом відповідного періоду часу, звичайно 0,5-16 годин, при температурі навколишнього середовища до кипіння. Звичайно використовуються розчинники, як наприклад, *N,N*-диметилформамід, піридин, тетрагідрофуран, ацетонітрил, *N*-метилпіролідін або дихлорметан. Коли застосовують додаткову основу, вона може бути органічною основою, як наприклад, триетиламін, *N,N*-диізопропілетиламін, *N*-метилморфолін або піридин, або неорганічною основою, як наприклад, карбонат лужного металу. Реакція звичайно проводиться в температурі навколишнього середовища протягом 0,5-16 годин, або до тих пір, поки не досягнеться завершення реакції, що визначають хроматографічними або спектроскопічними способами. Реакції сульфонілгалоїдів з різними первинними і вторинними амінами добре відомі в літературі, і варіації умов будуть очевидні для фахівців.

Сульфонілхлориди формули (II), де L^1 представляє хлор і R^2 представляє Me, розкриті у WO 02/074767 і посиланнях, що цитуються там. Відповідні сполуки, де R^2 представляє C_1 - C_3 алкіл, можуть бути одержані, використовуючи аналогічні способи.

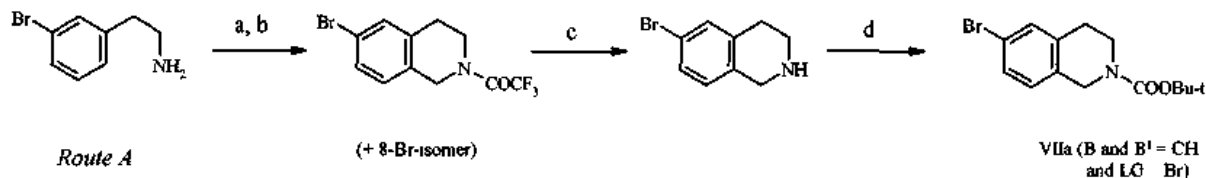
Прийнятні способи одержання сполук формули (I) описані в шляху ретромінезу в Схемі 1,



У Схемі 1, захисні групи (PG) можуть бути або карбаматами (наприклад трет-бутоксикарбамат), амідами (наприклад трифторацетил), або алкілами (наприклад трет-бутил або бензил). Відхідні групи (LG) можуть бути наступними: хлорид, бромід, йодид, або трифторметилсульфонат. У каталізованих паладієм сполученнях Suzuki можуть використовуватися або борна кислота, або пінаколборонати. Проміжна сполука (IVa-c) може бути одержана стандартним Suzuki контактуванням (Chem. Rev. 1995, 95, 2457) електрофільної сполуки (VIIa-c) і борного реактиву, або інакше, електрофільної сполуки (XI) і борного реактиву (VIIIa-c). Останній може бути одержаний від (VIIa-c) використанням стандартних умов Miyaura (J. Org. Chem. 1995, 60, 7508-7510). Зняття захисту (IVa-c) або хлоридом водню в метанолі (PG=трет-бутоксикарбоніл), або кип'ятінням 1-хлоретил хлорформат/киплячий метанол (PG=трет-бутил або бензил) (Synlett. 1993, 195-196) надає амін (IIIa-c) як гідрохлоридну сіль. Вільна основа може бути одержана обробкою (IIIa-c) основою і екстракцією з органічним розчинником, як наприклад етилацетат або толуол. Реагування (IIIa-c) або як солі, або основи у відповідному розчиннику (наприклад ацетонітрил, тетрагідрофуран, N-метилпіролідін або N,N-диметилформамід) з сульфоніл хлоридом (II) у присутності третинного аміну (наприклад триетиламін, піридин або N,N-диізопропілетиламін) протягом 0,5-16 годин надає сполуку формули (I).

Альтернативний шлях до сполук формули (I) - від проміжної сполуки (IIIa-c) через метансульфонамід (Ха-с) і кетон (IXa-с) був попередньо описаний (WO 02/074767). Стисло, обробка (IIIa-с) метансульфонілхлоридом і третинним аміном (наприклад триетиламін, піридин або N,N-диізопропілетиламін) у відповідному розчиннику (наприклад дихлорметан або тетрагідрофуран) приводить до метансульфонамиду (Ха-с), який в свою чергу може бути трансформований в кетон (IXa-с), використовуючи стандартні процедури. Нагрівання кетону (IXa-с) з карбонатом амонію і ціанідом калію в 50% водному етиловому спирті в герметичній пробірці при 80-90°C протягом 1-5 годин надає рацемічний підантоїн, який може бути розділений хіральною хроматографією (наприклад на OD-OH з 100% етиловим спиртом).

Схема 2

**Reagents**

a) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, Et_3N , -4°C b) $(\text{HCHO})_{\text{aq}}$, H_2SO_4 , HOAc , RT c) NaBH_4 , EtOH , RT or NH_3 (conc), EtOH , heat
d) $(t\text{-BuOCO})_2\text{O}$, Et_3N , DCM, RT

Переважно, проміжну сполуку (VIIa) 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін - синтезують шляхом А, показаним в Схемі 2. Цей шлях - реакція типу Friedel-

У третьому шляху, з проміжної сполуки (VIIa-c) знімають захист, як викладено вище, щоб одержати амін (VIa-c) як гідрохлоридну сіль. Вільна основа може бути ізольована обробкою основою і екстракцією органічним розчинником, наприклад етилацетатом або толуолом. Реагування (VIa-c) або як солі, або як основи у відповідному розчиннику (наприклад ацетонітрил, тетрагідрофуран, N-метилпіролідін або N,N-диметилформамід) з сульфонілхлоридом (II) у присутності третинного аміну (наприклад триетиламін, піридин або N,N-диізопропілетиламін) протягом 0,5-16 годин надає хіральний сульфонамід (Va-c). Останній може контактувати з борним реактивом, використовуючи стандартні умови Suzuki, щоб одержати сполуки формули (I).

Проміжні сполуки (VIIa-b) одержують загальноприйнятими шляхами, використовуючи наступні способи.

Проміжна сполука 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін (VIIa)

Способи для синтезу 1,2,3,4-тетрагідроізохінолінів добре відомі в літературі. Класичним шляхом є реакція Pomeranz-Fritz бензальдегідів з 3-діацеталь-захищеним аміноацетальдегідом (Org. React. 1951, 6, 191), що надає ядро ізохіноліну, котре під каталітичним відновленням надає 1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін. Інший шлях - реакція Bischler-Napieralski (Org. React. 1951, 6, 74) карбамату 2-фенілетанаміну з фосфорил хлоридом в киплячому толуолі або ксиліні. Відновлення одержаного циклічного бензаміду з гідридом літію-алюмінію в тетрагідрофурані (J. Med. Chem. 1987, 30(12), 2208-2216) або диборану в тетрагідрофурані (J. Med. Chem. 1980, 23(5), 506-511) надає 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін. Варіація реакції Bischler-Napieralski - синтез Pictet-Spengler (Org. React. 1951, 6, 151). У цій реакції амід, карбамати або сульфонаміди 2-фенілетанаміну нагрівають з параформальдегідом і сильними протонними кислотами (наприклад трифтороцтова кислота, сірчана кислота) або кислотами Люїса в розчиннику (наприклад, дихлорметан, толуол, мурашина кислота), щоб одержати 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін за одну стадію (Tetrahedron 2002, 58(8), 1471-1478).

Craft- N-[2-(3-бромфеніл)етил]-2,2,2-трифторацетамід з формальдегідом і сірчаною кислотою в оцтовій кислоті (Tetrahedron Lett. 1996,

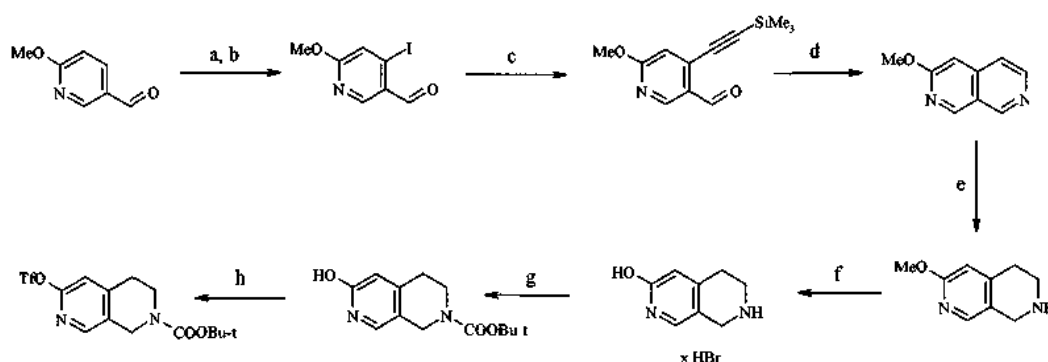
37(31), 5453-5456), що надає суміш 6-бром- і 8-бромізомер в співвідношенні 3 до 1. Заміна трифторацетамідної групи на ВОС-групу надає (VIIa). Регіоізмери зазвичай не відділяють на цій стадії.

Проміжна сполука 1,2,3,4-тетрагідро-2,7-нафтиридин (VII)

У контрасті щодо 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну, в літературі є швидше декілька прикладів способів синтезу 1,2,3,4-тетрагідро-2,7-нафтиридину. Один важливий спосіб, щоб одержати 1,2,3,4-тетрагідро-2,7-нафтиридин - регіоселективне каталітичне відновлення 2,7-нафтиридину (Eur. J. Med. Chem. Ther. 1996, 31(11), 875-888). Синтез 2,7-нафтиридину і деяких його похідних був описаний в літературі. Один класичний шлях включає декі-

лька стадій і розпочинається з кислотного каталізованого конденсації малонітрилу з діетил 1,3-ацетондикарбоксилатом (J. Chem. Soc. 1960, 3513-3515; see also J. Heterocycl. Chem. 1970, 7, 419-421). Злегка інший шлях до 2,7-нафтиридину включає окислення 4-форміл-2,7-нафтиридину, щоб одержати 2,7-нафтиридин-4-карбонову кислоту, з наступним декарбоксилюванням (Synthesis 1973, 46-47). Зовсім інший спосіб заснований на внутрішній реакції Diels-Alder N-(етоксикарбоніл)-N-(бут-3-ініл)аміно-метилпіразину, що надає суміш 1,2,3,4-тетрагідро-2,7-нафтиридин і 5,6,7,8-тетрагідро-1,7-нафтиридин після гідролізу карбаматної групи (WO 02/064574).

Схема 3
Route B



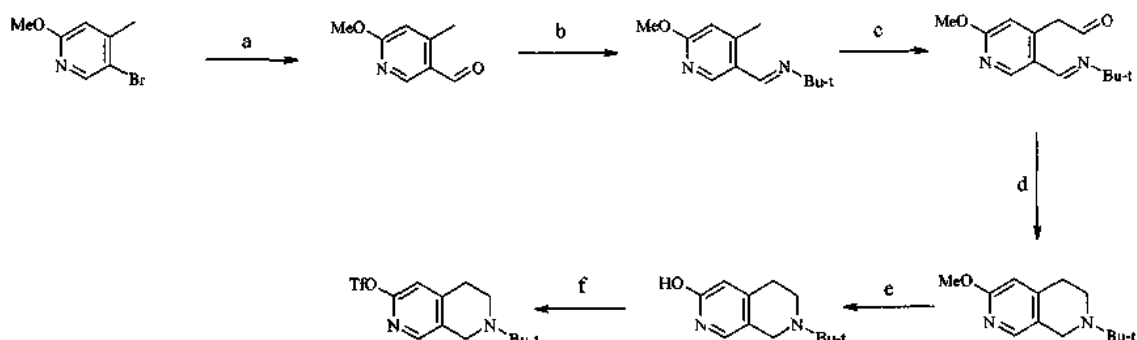
Reagents

- a) $\text{LiCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, THF, -70°C , b) $n\text{-BuLi}$ in hexanes, -70°C , then I_2 c) TMS-acetylene, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI , Et_3N , THF, 60°C
d) 7 M NH_3 , EtOH , 80°C e) H_2 , PtO_2 , HOAc f) 48% HBr (aq), 120°C g) $(\text{BOC})_2\text{O}$, Et_3N , H_2O , THF h) Tf_2O , PhMe , 30% K_3PO_4

Переважно, проміжна сполука 1,2,3,4-тетрагідро-2,7-нафтиридин (VIIb) може бути синтезована, як показано в Схемах 3 і 4. У шляху В, комерційно доступний 6-метоксинікотинальдегід послідовно обробляють літєвою сіллю $\text{N,N,N}'$ -триметилетилендіаміну, потім $n\text{-BuLi}$ в гексані і на завершення у йоді, щоб одержати 4-йод-6-метоксинікотинальдегід (cf. Tetrahedron Lett. 1993, 34(39), 6173-6176). Йодовану сполуку контактують з триметилсилілацетиленом за звичайних умов Sonagashira-Hagihara (Synthesis 1980, 627-630) і одержаний 6-метокси-4-

[(триметилсиліл)етиніл]нікотинальдегід конденсують з гідроксидом амонію в етиловому спирті, щоб одержати 3-метокси-2,7-нафтиридин (Synthesis 1999, 2, 306-311). Каталітичне регіоселективне відновлення (cf. Eur. J. Med. Chem. Ther. 1996, 31(11), 875-888) надає 6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро-2,7-нафтиридин. Деметилування і N-захист з ВОС-ангідридом і заключна обробка одержаного трет-бутил 6-гідрокси-3,4-дигідро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбоксилату з трифтороцтовим ангідридом в двохфазовій системі надає (VIIb).

Схема 4
Route C



Reagents

a) *n*-BuLi, THF, -70°C then DMF, -70°C to RT b) *t*-BuNH₂, DCM, 3 Å mol sieves c) Li-TMP, -20°C then DMF, 20 to -10°C
d) NaBH₃CN, MeOH, HOAc, RT e) 48% HBr (aq), reflux work-up with K₂CO₃ (aq) f) Tf₂O, pyridine +4°C

У шляху C, комерційно доступний 5-бром-2-метокси-4-метилпіридин в безводному тетрагідрофурані металізують з *n*-BuLi, а потім обробляють з *N,N*-диметилформамідом, щоб одержати 6-метокси-4-метилнікотинальдегід. Останній перетворюють на трет-бутилмін з трет-бутиламином в дихлорметані. Металізація з літій 2,2,6,6-тетраметилпіперидином (Li-TMP)) (cf. J. Org. Chem. 1993, 58, 2463-2467) і додавання *N,N*-диметилформаміду надає іміноацетальдегід, який відновлюють з ціаноборогідридом натрію в метанолі, щоб одержати 2-трет-бутил-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро-2,7-нафтиридин. Розщеплювання метильної групи нагріванням із 48% бромводневою кислотою і обробка трифтороцтовим ангідридом у присутності основи надає (VIIb) захищену, як трет-бутиламін.

Буде оцінено фахівцями, що в способах даного винаходу певні потенційно реактивні функціональні групи, як наприклад, гідроксильні або аміногрупи в стартових реагентах або проміжних сполуках, можуть вимагати захисту відповідними захисними групами. Тому, одержання сполук винаходу може включати на різних стадіях додавання і видалення однієї або більше захисних груп.

Відповідні захисні групи і деталі способів додавання і видалення таких груп описані в 'Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) and 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3rd edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Сполуки винаходу і проміжні сполуки крім того, можуть бути виділені із реакційних сумішей і, якщо необхідно, крім того очищені, використовуючи стандартні способи.

Даний винахід буде, крім того, пояснений поясненням на наступні ілюстративні приклади.

Загальні Способи

¹H ЯМР і ¹³C ЯМР спектри були записані на приладі Varian Inova 400МГц або Varian Mercury-VX 300МГц. Центральні піки хлороформу-*d* (δ_H 7,27ppm), диметилсульфоксиду-*d*₆ (δ_H 2,50ppm), ацетонітрилу-*d*₃ (δ_H 1,95ppm) або метанолу-*d*₄ (γ_{од} 3,31ppm) використовувалися як внутрішні еталони. Колонкову хроматографію виконували, використовуючи силікагель (0,040-0,063мм, Merck) з легким надлишком тиску (0,2-0,4бар), застосовуваним до колонки. Колонка Kromasil KR-100-5-C₁₈ (250×20мм, Nobel Akzo) і суміш ацетонітрил/вода з 0,1% ТФК при швидкості потоку 10мл/хв використовувалася для препаративної ВЕРХ (високо-ефективної рідинної хроматографії, ВЕРХ). За винятком заявленого інакше, стартові речовини були комерційно доступні. Всі розчинники і комерційні реактиви були лабораторної марки і використовувалися як одержано. Органічні фази від екстракцій висушували над безводним сульфатом натрію, якщо не вказано інакше. Органічні фази або розчини були сконцентровані ротаційним випаровуванням. Виходи не були оптимізовані.

Наступний спосіб використовувався для аналізу LC-MS:

Прилад Agilent 1100; колонка Waters Symmetry 2,1×30мм; Мас АРСІ; Швидкість потоку 0,7мл/хв; Довжина хвилі 254 або 220нм; Розчинник А: вода+0,1% ТФК; Розчинник В: ацетонітрил+0,1% ТФК; Градієнт 15-95% /В 2,7хв., 95% В 0,3хв.

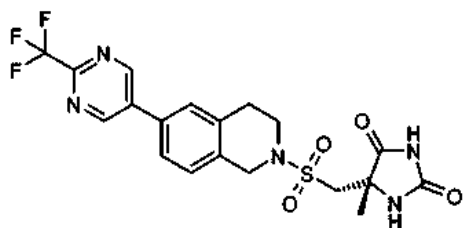
Наступний спосіб використовувався для аналізу GC-MS:

Прилад Hewlett Packard 5890 Серія II; Колонка Agilent HP-5 (30m×0,32мм ID); Масселективний детектор Hewlett Packard Серія 5971; Тиск 55kPa He; Програма сушильної шафи 100°C (3 хвилини) до 300°C, 25°C/хв.

Абревіації

BOC-ангідрид	ди-трет-бутил бікарбонат
n-BuLi	n-бутил літію
DCM	дихлорметан
DIPEA	N,N-диізопропілетиламін
DMF	N,N-диметилформамід
DMSO	диметилсульфоксид
EtOAc	етилацетат
EtOH	етиловий спирт
GC-MS	газова хроматографія- масспектрометрія
LDA	діізопропіламід літію
MeOH	метанол
LC-MS	рідка хроматографія- маспектроскопія
PdCl ₂ × dppe	1,1'-біс(дифенілфосфін)ферроцен паладію(II) дихлориду
RT	кімнатна температура, звичайно 20-22°C
TEA	триетиламін
THF	тетрагідрофуран
TBME	метиловий ефір трет-бутилу
TFK	трифтороцтова кислота
Triflic ангідрид	трифторметансульфоновий ангідрид (Tf ₂ O)

Приклад 1 (5S)-5-метил-5-([6-[2-(трифторметил)піримідин-5-іл]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]сульфоніл)метилімідазолідин-2,4-діон



[(4S)-4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл]метансульфоніл хлорид (0,0295г, 0,13ммоль) в збезводненому THF (0,60мл) додавали по краплях до перемішаного розчину 6-[2-(трифторметил)піримідин-5-іл]-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну (0,039г, 0,14ммоль), DIPEA (0,034мл, 0,20ммоль) і збезводненого THF (0,60мл) при температурі крижаної ванни. Після завершення додавання, розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, а поміщали в насичений сольовий розчин і двічі екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином, висушували, фільтрували і концентрували, щоб одержати сирий продукт. Очищення препаративною HPLC(високо-ефективною рідинною хроматографією, ВЕРХ) надало 0,050г (76%) названої сполуки як білої твердої речовини.

LC-MS m/z 470 (M+1);

¹H ЯМР (CD₃CN) δ 9,19 (с, 2H), 8,51 (ш с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,61 (дд, 1H), 7,36 (д, 1H), 6,33 (ш с, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,57 (т, 2H), 3,52 (д, 1H), 3,42 (д, 1H), 3,04 (т, 2H) і 1,48 (с, 3H) ppm.

Стартові речовини були одержані, як вказано нижче:

6-[2-(Трифторметил)піримідин-5-іл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

трет-Бутил 6-[2-(трифторметил)піримідин-5-іл]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилат (0,051г, 0,13ммоль) перемішували в TFK (1,0мл) і DCM (1,0мл) при кімнатній температурі (RT) протягом ночі, потім концентрували двічі, другий раз з додаванням толуолу (5мл), щоб одержати трифторацетатну сіль.

LC-MS m/z 280 (M+1);

¹H ЯМР (CD₃CN) δ 9,25 (с, 2H), 7,73 (м, 2H), 7,44 (д, 1H), 4,45 (с, 2H), 3,56 (т, 2H) і 3,24 (т, 2H) ppm.

Сирий продукт поміщали в 1M розчину карбонату натрію (10мл) і двічі екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином, висушували, фільтрували і концентрували, щоб одержати 0,039г (100%) названого продукту як білої твердої речовини.

2-(Трифторметил)піримідин-5-ілтрифторметансульфонат

Трифторметансульфоновий ангідрид (13,9г, 85ммоль) в сухому DCM (70мл) додавали повільно до крижаного розчину 2-(трифторметил)піримідин-5-олу (13,9, 85ммоль) (US 4,558,039), DIPEA (16мл, 93ммоль) і збезводненого DCM (260мл) при такій швидкості, що температура утримувалася між 4°C і 6°C. Після завершення додавання розчину перемішували протягом 2,5год. при 4°C, а потім дозволяли стати теплим до кімнатної температури. Додавали воду (50мл) і 1M фосфорної кислоти (4,5мл) і фази промивали і відділяли. Органічну фазу промивали послідовно водою і насиченим бікарбонатом натрію, висушували, фільтрували і ретельно концентрували ротаційним випаровуванням (тиск 300-400мбар). Темно-червоне масло очищували колонковою хроматографією з EtOAc-гептани (1:8 через 1:4) як елюент, щоб одержати 22,5г (90%) названого продукту як незабарвлене масло, що кристалізується на холоді. Альтернативно, продукт міг би бути очищений дистиляцією, b.p. 75-77°C/10мбар.

¹HЯМР (CDCl₃) δ 8,90 (с, 2H) ppm.

трет-Бутил 6-[2-(трифторметил)піримідин-5-іл]-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилат

Суміш 4:1 (0,10г, 0,28ммоль) трет-бутилу 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилат і трет-бутил 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилату, 2-(трифторметил)піримідин-5-іл трифторметансульфонату (0,083г, 0,28ммоль), $\text{PdCl}_2 \times \text{dppf}$ (0,0048г), 2M карбонату натрію (1,1мл), толуолу (4,0мл) і EtOH (1,0мл) очищували із сухим аргонем протягом десяти хвилин, потім нагрівали в герметичній пробірці протягом 6год при 81°C. Чорний розчин фільтрували через скловату, поміщали в насичений сольовий розчин і двічі промивали EtOAc. Комбіновані органічні фази висушували, фільтрували і концентрували з кремнієм (5г). Колонкова хроматографія з EtOAc-гептани (1:8 через 1:5) надала 0,051г (48%) названого продукту як білої твердої речовини.

LC-MS m/z 380 (M+1);

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9,06 (с, 2H), 7,44 (дд, 1H), 7,38 (ш с, 1H), 7,30 (д, 1H), 4,66 (с, 2H), 3,71 (т, 2H), 2,95 (т, 2H), і 1,51 (с, 9H) ppm.

трет-бутил 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилат

Суміш 3:1 (0,49г, 1,6ммоль) трет-бутил 6-бром-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилату і трет-бутил 8-бром-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилату, біс(пінаcolato)диборану (0,45г, 1,8ммоль), $\text{PdCl}_2 \times \text{dppf}$ (0,039г, 0,048ммоль), ацетат калію (0,48г, 4,8ммоль) і DMF (8,0мл) нагрівали при 81°C протягом ночі. Розчинник випаровували, залишок поміщали в насичений сольовий розчин і двічі промивали EtOAc. Органічну фазу висушували, фільтрували і концентрували. Колонкова хроматографія з EtOAc-гептани (1:10 через 1:4) надала 0,24г 4:1 суміші названого продукту і трет-бутил 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилату.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,62 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,13 (д, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,64 (т, 2H), 2,85 (т, 2H), 1,50 (с, 9H) і 1,35 (с, 12H) ppm (6-ізомер).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,69 (д, 1H), 7,24-7,14 (м, 2H), 4,88 (с, 2H), 3,64 (т, 2H), 2,85 (т, 2H), 1,50 (с, 9H) і 1,35 (с, 12H) ppm (8-ізомер).

трет-бутил 6-бром-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилат

6-Бром-2-(трифторацетил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін одержували в дві стадії із [2-(3-бромфеніл)етилу]аміну (4,0г, 20ммоль), послідовною процедурою Stokker (Tetrahedron Lett. 1996, 37(31), 5453-5456). Колонкова хроматографія з EtOAc-гептани (1:10 через 1:6) надала 2,3г (7,5ммоль) 3:1 суміш 6-бром-2-(трифторацетил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін і 8-бром-2-(трифторацетил)-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,62 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,13 (д, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,64 (т, 2H), 2,85 (т, 2H) і 1,50 (с, 9H) і 1,35 (с, 12H) ppm (6-ізомер).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,69 (д, 1H), 7,24-7,14 (м, 2H), 4,88 (с, 2H), 3,64 (т, 2H), 2,85 (т, 2H) і 1,50 (с, 9H) і 1,35 (с, 12H) ppm (8-ізомер).

Згадану вище речовину перемішували з абсолютом EtOH (100мл) і 25% гідроксидом амонію

(10мл) при 60°C протягом 4год. Додавали більше 25% гідроксиду амонію (15мл) і безперервно перемішували при кімнатній температурі (RT) протягом ночі. Леткі речовини випаровували, щоб залишити сирий амін як білу тверду речовину.

LC-MS m/z 212, 214 (M+1).

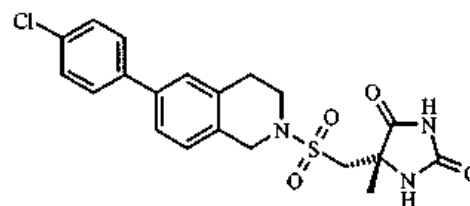
Додавали сухий THF (50мл) і DIPEA (1,3мл, 7,5ммоль), потім VOC-ангідрид (1,8г, 8,2ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі (RT) протягом ночі. Леткі речовини випаровували і залишок поміщали у воду. pH був скоректований до 2 з 1M фосфорною кислотою і продукт двічі екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином, злегка залуженим насиченим бікарбонатом натрію, висушували, фільтрували і концентрували. Сирий продукт очищували колонковою хроматографією з EtOAc-гептани (1:50 через 1:20), щоб одержати 2,24г (96%) 3:1 суміш названого продукту і трет-бутилу 8-бром-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилату.

LC-MS m/z 256, 258 (M-56);

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,31 (дд, 1H), 7,30 (ш с, 1H), 6,98 (д, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,63 (т, 2H), 2,81 (т, 2H) і 1,50 (с, 9H) ppm (6-ізомер).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,42 (дд, 1H), 7,12-7,01 (м, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,64 (т, 2H), 2,84 (т, 2H) і 1,51 (с, 9H) ppm (8-ізомер).

Приклад 2 (5S)-5-([6-(4-Хлорфеніл)-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]сульфоніл)метил-5-метилімідазолідин-2,4-діон



(5S)-5-([6-Бром-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]сульфоніл)метил-5-метилімідазолідин-2,4-діон (0,016г, 0,040ммоль), 4-хлорфенілборна кислота (0,0072г, 0,045ммоль), $\text{PdCl}_2 \times \text{dppf}$ (0,0030г), 2M карбонату натрію (0,15мл), толуолу (0,80мл) і EtOH (0,20мл) перемішували в герметичній ампулі при 95°C протягом 17год. Розчинник випаровували і залишок поміщали у воду. Розчини підкислювали 10% HOAc до pH 6, а потім двічі екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні фази промивали сольовим насиченим розчином бікарбонатом натрію, висушували, фільтрували і концентрували, щоб одержати сирий продукт.

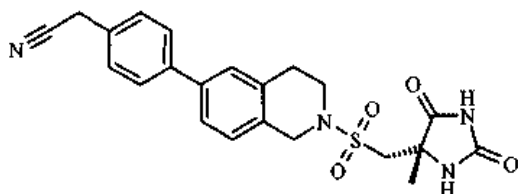
LC-MS m/z 434 (M+1)

Очищення препаративною HPLC(високо-ефективною рідинною хроматографією, ВЕРХ) надало 0,0080г (46%) названої сполуки як білої твердої речовини.

^1H ЯМР (CD_3CN) δ 8,53 (ш с, 1H), 7,62 (м, 2H), 7,46 (м, 4H), 7,23 (д, 1H), 6,34 (ш с, 1H), 4,45 (с, 2H), 3,53 (м, 2H), 3,49 (д, 1H), 3,39 (д, 1H), 2,99 (м, 2H) і 1,46 (с, 3H) ppm.

Сполуки Прикладів 3 і 4 були одержані, використовуючи загальний спосіб Прикладу 2.

Приклад 3 {4-[2-((4S)-4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)метил]сульфоніл}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл]феніл]ацетонітрил

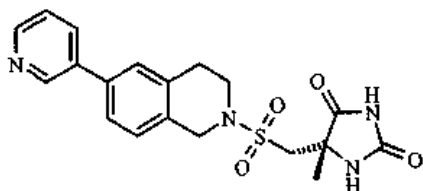


Біла тверда речовина.

LC-MS m/z 439 (M+1);

¹H ЯМР (CD₃CN) δ 8,61 (ш с, 1 H), 7,65 (м, 2H), 7,48 (м, 2H), 7,43 (м, 2H), 7,23 (д, 1H), 6,38 (ш с, 1H), 4,46 (с, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,53 (м, 2H), 3,50 (д, 1H), 3,40 (д, 1H), 3,00 (м, 2H) і 1,46 (с, 3H) ppm.

Приклад 4 (5S)-5-метил-5-([6-піридин-3-іл-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]сульфоніл)метил]імідазолідин-2,4-діон



Біла тверда речовина.

LC-MS m/z 401 (M+1);

¹H ЯМР (CD₃CN) δ 8,98 (ш с, 1H), 8,71 (м, 1H), 8,54 (д, 2H), 7,89 (м, 1H), 7,56 (м, 2H), 7,34 (м, 1H), 6,34 (ш с, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,55 (м, 2H), 3,52 (д, 1H), 3,41 (д, 1H), 3,03 (м, 2H) і 1,47 (с, 3H) ppm.

Стартову речовину одержували як вказано нижче:

(5S)-5-([6-Бром-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]сульфоніл)метил]-5-метилімідазолідин-2,4-діон

Суміш 3:1 (0,44г, 1,4ммоль) 6-бром-2-(трифторацетил)-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну і 8-бром-2-(трифторацетил)-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну (одержаного згідно Tetrahedron Lett. 1996, 37(31), 5453-5456) перемішували в етиловому спирті (10мл), що містить декілька крапель 25% гідроксиду амонію при кімнатній температурі. Після 2,5год., розчин концентрували, розчиняли в збездвоному THF (1,0мл) під аргоном і охолоджували у крижаній ванні. Додавали DIPEA (0,41мл, 2,4ммоль), потім розчин [(4S)-4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл]метансульфоніл хлориду (0,27г, 1,2ммоль) і збездвонений THF (1,0мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі (RT) протягом 1H, а потім концентрували. Сирий продукт поміщали у воду і двічі екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином, висушували, фільтрували і концентрували, щоб одержати 0,55г суміш (5S)-5-([6-бром-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]сульфоніл)метил]-5-метилімідазолідин-2,4-діону і (5S)-5-([8-бром-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]сульфоніл)метил]-5-метилімідазолідин-2,4-діон. Регіоізомери відділяли препаративною HPLC(високо-ефективною рідинною хроматографією, ВЕРХ).

(5S)-5-([8-Бром-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]сульфоніл)метил]-5-метилімідазолідин-2,4-діон (перше елюювання)

Вихід: 0,13г білої твердої речовини.

LC-MS m/z 402/404 (M+1), 419/421 (M+18);

¹H ЯМР (CO₃CN) δ 8,48(шс, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,21 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 6,31 (ш с, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,48 (м, 4H), 2,95 (м, 2H) і 1,46 (с, 3H) ppm.

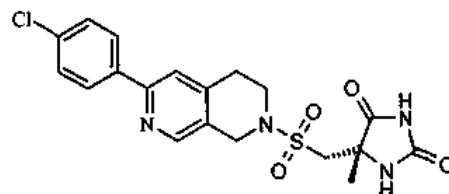
(5S)-5-([6-Бром-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл]сульфоніл)метил]-5-метилімідазолідин-2,4-діон (друге елюювання)

Вихід: 0,25г білої твердої речовини.

LC-MS m/z 402/404 (M+1), 419/421 (M+18);

¹H ЯМР (CD₃CN) δ 8,47 (ш с, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,08 (м, 1H), 6,29 (ш с, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,48 (м, 2H), 3,47 (д, 1H), 3,37 (д, 1H), 2,92 (м, 2H) і 1,45 (с, 3H) ppm.

Приклад 5 (5S)-5-([6-(4-Хлорфеніл)-3,4-дигідро-2,7-нафтиридин-2(1H)-іл]сульфоніл)метил]-5-метилімідазолідин-2,4-діон



[(4S)-4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл]метансульфоніл хлорид (0,086г, 0,38ммоль) в безводному NMP (0,50мл) додавали по краплях до перемішаного розчину 6-(4-хлорфеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-2,7-нафтиридину (0,046г, 0,19ммоль), DIPEA (0,066мл, 0,38ммоль) і безводного NMP (1,5мл) при кімнатній температурі. Після завершення додавання, розчин перемішували при кімнатній температурі (RT) 1,5H, потім розбавляли водою (1мл) і очищували препаративною HPLC(високо-ефективною рідинною хроматографією, ВЕРХ), до одержання 0,0070г (8%) названої сполуки як білої твердої речовини.

LC-MS m/z 435, 436 (M+1),

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,8 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,10 (д, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,54 (д, 2H), 4,45 (с, 2H), 3,61 (д, 1H), 3,48 (д, 1H), 3,47 (т, 2H), 2,98 (т, 2H) і 1,34 (с, 3H) ppm

Стартові речовини були одержані як вказано нижче:

6-(4-Хлорфеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-2,7-нафтиридин

трет-Бутил

6-

{[(трифторметил)сульфоніл]окси}-3,4-дигідро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбоксилат (0,69г, 1,8ммоль), 4-хлорфенілборна кислота (0,39г, 2,5ммоль), PdCl₂ × dppf (0,050г), насичений розчин карбонату натрію (2мл), EtOH (4мл) і толуол (4мл) перемішували при 80°C протягом 6год. Розчин охолоджували до кімнатної температури, додавали воду (10мл) і екстрагували з EtOAc (25мл). Комбіновані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином, висушували, фільтрували і концентрували. Очищення колонковою хроматографією з EtOAc-гептані (1:1), як елюент, надало 0,065г (10%) трет-бутил 6-(4-хлорфеніл)-3,4-дигідро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбоксилату.

LC-MS m/z 345 (M+1).

Цей матеріал розчиняли в MeOH (2мл) і повільно додавали ацетилхлорид (0,2мл). Після перемішування при 40°C протягом ночі, розчин концентрували, залишок додавали в 1М гідроксиду натрію (10мл) і екстрагували з EtOAc-ефір(1:1) (4×30мл). Комбіновані органічні фази висушували, фільтрували і концентрували до одержання 0,046г (100%) сирової названої сполуки.

LC-MS m/z 245 (M+1).

трет-Бутил 6-
{[(трифторметил)сульфоніл]окси}-3,4-дигідро-2,7-
нафтиридин-2(1H)-карбоксилат

Сирий 3-метокси-2,7-нафтиридин (одержаний із 4,4ммоль 6-метокси-4-[(триметилсиліл)етиніл]нікотинальдегід) гідрогенізували (тиск 30psi) при кімнатній температурі над PtO₂ (приблизно 0,1г) в HOAc (25мл) протягом 2,5год. Розчин фільтрували через Celite фільтр і прозорий фільтрат концентрували сублімаційною сушкою, щоб одержати сирий 6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро-2,7-нафтиридин, як ацетатну сіль.

LC-MS m/z 165 (M+1).

Цей матеріал був повторно кип'ятили в 48% бромводневій кислоті протягом 10год. Леткі речовини випаровували і залишок сушили під вакуумом при 45°C, щоб одержати приблизно 0,70г сирового гідроброміду 5,6,7,8-тетрагідро-2,7-нафтиридин-3-олу.

LC-MS m/z 151 (M+1).

Цей матеріал (приблизно 4,8ммоль) розчиняли у воді (13мл) і обробляли THF (33мл), Et₃N (0,85мл, 6,0ммоль) і VOC-ангідридом (1,6г, 7,3ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування при такій же температурі протягом 6год. розчин концентрували до однієї третини його оригінального об'єму і залишок поміщали у воду і екстрагували тричі з EtOAc. Комбіновані органічні фази висушували, фільтрували і концентрували до одержання 0,80г (67% сирового продукту) трет-бутил 6-гідрокси-3,4-дигідро-2,7-нафтиридин-2(1H) - карбоксилату як білої твердої речовини.

LC-MS m/z 251 (M+1), 195 (M-55).

Цей матеріал (приблизно 5,4ммоль) розчиняли в двохфазній системі толуолу (20мл) і 30% водного трикалієвого ортофосфату (20мл) і обробляли трифторметансульфоновим ангідридом (1,6мл, 6,8ммоль) при 4°C [Org. Lett. 2002, 4(26), 4717-4718]. Крижану ванну вилучали і безперервно перемішували протягом 2год. при кімнатній температурі, після чого дві фази відділяли. Водну фазу промивали однократно з толуолом. Комбіновані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином, висушували і концентрували. Очищення колонковою хроматографією з EtOAc-гептани (2:1), як елюент надало 0,45г (17% вихід) названого продукту.

LC-MS m/z 383 (M+1), 283 (M-99).

3-Метокси-2,7-нафтиридин

До перемішаного розчину N,N,N'-триметилетилендіаміну (1,9мл, 15ммоль) в безводному THF (65мл) під аргоном при -70°C повільно додавали 1,6М n-BuLi в гексані (9,0мл, 14ммоль). Після перемішування при -70°C протягом 15 хвилин, 6-метокси-нікотинальдегід (1,3г, 9,8ммоль) додавали по краплях. Після завершення додаван-

ня, безперервно перемішували при -70°C ще 15 хвилин. Потім додавали по краплях 1,6М n-BuLi в гексані (10мл, 16ммоль) і, безперервно перемішували при -45°C протягом 4год. Розчин охолоджували до -70°C, а потім розчин йоду (3,0г, 12ммоль) і безводного THF (25мл) додавали по краплях. Після завершення додавання, безперервно перемішували при -70°C протягом 30 хвилин, а потім при кімнатній температурі (RT) на протязі 3год. Сирий продукт поміщали в ефір (40мл) і послідовно промивали насиченим розчином хлористого амонію (2×40мл) і 5% тіосульфатом натрію (2×20мл). Органічну фазу висушували, фільтрували і концентрували. Очищення колонковою хроматографією з EtOAc-гептани (1:1), як елюент надало 0,41г (15% вихід) 4-йод-6-метоксинікотинальдегіду.

LC-MS m/z 264 (M+1);

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 9,95 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,32 (с, 1H) і 3,98 (с, 3H) ppm.

4-Йод-6-метоксинікотинальдегід (0,41г, 1,6ммоль), триметилсилілацетилен (0,35мл, 2,8ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (каталітична кількість), CuI (каталітична кількість), TEA (2мл) і THF (10мл) перемішували при 60°C 2год. Леткі речовини випаровували і залишок поміщали у воду і екстрагували з ефіром. Органічну фазу висушували, фільтрували і концентрували. Очищення колонковою хроматографією з EtOAc-гептани (1:3), як елюент, надало 0,25г (68% вихід) 6-метокси-4-[(триметилсиліл)етиніл]нікотинальдегіду.

LC-MS m/z 234 (M+1);

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 10,4 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,03 (с, 3H) і 0,30 (с, 9H) ppm.

6-Метокси-4-

[(триметилсиліл)етиніл]нікотинальдегід (0,25г, 1,1ммоль) і 7М аміаку в MeOH (5мл) перемішували в герметичній ампулі при 80°C протягом ночі. Розчин концентрували, поміщали в насичений розчин карбонату натрію і екстрагували з ефіром. Органічну фазу висушували, фільтрували і концентрували до одержання 0,20г названого продукту.

GC-MS m/z 160 (M);

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 9,41 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,03 (с, 1H) і 4,12 (с, 3H) ppm.

Фармакологічний Приклад

MMP12

Каталітичний домен людської рекомбінантної MMP12 може бути експресований і очищений, як описано by Parkar A.A. et al, (2000), Protein Expression and Purification, 10, 152. Очищений ензим може використовуватися, щоб контролювати інгібітори активності, вказані нижче: MMP12 (заключна концентрація 50нг/мл) інкубували протягом 60 хвилин при кімнатній температурі з синтетичним субстратом Mca-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH₂ (10μM) в тестовому буфері (0,1М буфер "Tris-HCl" (торгова марка), pH 7,3, що містить 0,1М NaCl, 20mM CaCl₂, 0,020mM ZnCl₂ і 0,05% (вага/об) "Brij 35" (торгова марка) детергент) у присутності (10 концентрацій) або відсутності інгібіторів. Активність визначали вимірюванням флуоресценції при λ_{ex} 320nm і λ_{em} 405nm. Відсоток інгібування розраховували, як вказано нижче:

% інгібування дорівнює $[\text{Флуоресценція}_{\text{плюс інгібітор}} - \text{Флуоресценція}_{\text{фон}}] / [\text{Флуоресценція}_{\text{мінус інгібітор}} - \text{Флуоресценція}_{\text{фон}}]$.

MMP8

Очищений про-MMP8, придбаний від Calbiochem. Ензим (при 10μг/мл) активували п-аміно-феніл-ртуті ацетатом (APMA) при 1мМ протягом 2,5 год. 35°C. Активованій ензим може використовуватися, щоб контролювати інгібітори активності, як вказано нижче: MMP8 (200нг/мл) інкубували протягом 90 хвилин при 35°C (80% H₂O) з синтетичним субстратом Mca-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH₂ (12,5μM) в тестовому буфері (0,1М буфер "Tris-HCl" (торгова марка), pH 7,5, що містить 0,1М NaCl, 30мМ CaCl₂, 0,040мМ ZnCl₂ і 0,05% (вага/об) "Brij 35" (торгова марка) детергента) у присутності (10 концентрацій) або відсутності інгібіторів. Активність визначали вимірюванням флуоресценції при λ_{ех} 320нм і λ_{ем} 405нм. Відсоток інгібування розраховували, як вказано нижче:

% інгібування дорівнює $[\text{Флуоресценція}_{\text{плюс інгібітор}} - \text{Флуоресценція}_{\text{фон}}] / [\text{Флуоресценція}_{\text{мінус інгібітор}} - \text{Флуоресценція}_{\text{фон}}]$.

MMP9

Каталітичний домен людської рекомбінантної MMP9 був експресований, а потім очищений цинк-хелатною колонковою хроматографією, наступною гідроксамат-афінною колонковою хроматографією. Ензим може використовуватися, щоб контролювати інгібітори активності, як вказано нижче: MMP9 (5нг/мл) інкубували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі з синтетичним субстратом Mca-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH₂ (5μM) в тестовому буфері (0,1М буфер "Tris-HCl" (торгова марка), pH 7,3, що містить 0,1М NaCl, 20мМ CaCl₂, 0,020мМ ZnCl₂ і 0,05% (вага/об) "Brij 35" (торгова марка) детергент) у присутності (10 концентрацій) або відсутності інгібіторів. Активність визначали вимірюванням флуоресценції при λ_{ех} 320нм і λ_{ем} 405нм. Відсоток інгібування розраховували, як вказано нижче:

% інгібування дорівнює $[\text{Флуоресценція}_{\text{плюс інгібітор}} - \text{Флуоресценція}_{\text{фон}}] / [\text{Флуоресценція}_{\text{мінус інгібітор}} - \text{Флуоресценція}_{\text{фон}}]$.

MMP14

Каталітичний домен людської рекомбінантної MMP12, може бути експресований і очищений, як описано by Parkar A.A. et al, (2000), Protein Expression and Purification, 20, 152. Очищений ензим може використовуватися, щоб контролювати інгібітори активності вказані нижче: MMP14 (заключна концентрація 10нг/мл) інкубували протягом

60 хвилин при кімнатній температурі з синтетичним субстратом Mca-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH₂ (10μM) в тестовому буфері (0,1М буфер "Tris-HCl" (торгова марка), pH 7,5, що містить 0,1М NaCl, 20мМ CaCl₂, 0,020мМ ZnCl₂ і 0,05% (вага/об) "Brij 35" (торгова марка) детергент) у присутності (5 концентрацій) або відсутності інгібіторів. Активність визначали вимірюванням флуоресценції при λ_{ех} 320нм і λ_{ем} 405нм. Відсоток інгібування розраховували, як вказано нижче:

% інгібування дорівнює $[\text{Флуоресценція}_{\text{плюс інгібітор}} - \text{Флуоресценція}_{\text{фон}}] / [\text{Флуоресценція}_{\text{мінус інгібітор}} - \text{Флуоресценція}_{\text{фон}}]$.

Для протоколу тестування інших матричних металопротеїназ, включно MMP9, використовували експресований і очищений про-MMP, описаний, наприклад, C. Graham Knight et al., (1992) FEBS Lett., 296(3), 263-266.

MMP19

Каталітичний домен людської рекомбінантної MMP19, може бути експресований і очищений, як описано by Parkar A.A. et al, (2000), Protein Expression and Purification, 20, 152. Очищений ензим може використовуватися, щоб контролювати інгібітори активності вказані нижче: MMP19 (заключна концентрація 40нг/мл) інкубували протягом 120 хвилин при 35°C із синтетичним субстратом Mca-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH₂ (5μM) в тестовому буфері (0,1М буфер "Tris-HCl" (торгова марка), pH 7,5, що містить 0,1М NaCl, 20мМ CaCl₂, 0,020мМ ZnCl₂ і 0,05% (вага/об) "Brij 35" (торгова марка) детергент) у присутності (5 концентрацій) або відсутності інгібіторів. Активність визначали вимірюванням флуоресценції при λ_{ех} 320нм і λ_{ем} 405нм. Відсоток інгібування розраховували, як вказано нижче:

% інгібування дорівнює $[\text{Флуоресценція}_{\text{плюс інгібітор}} - \text{Флуоресценція}_{\text{фон}}] / [\text{Флуоресценція}_{\text{мінус інгібітор}} - \text{Флуоресценція}_{\text{фон}}]$.

Наступна таблиця показує дані вибору сполук даного винаходу.

Таблиця

Сполука	hMMP12 IC ₅₀ (нМ)	hMMP9 IC ₅₀ (нМ)	hMMP14 IC ₅₀ (нМ)
Приклад 1	10,4	29,3	>10000
Приклад 2	1,4	3,5	415
Приклад 5	7	8,3	1990