



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75828 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 29/00

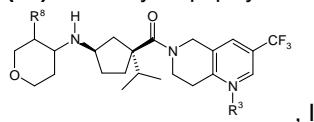
A61P 37/04 (2006.01)

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

(54) ТЕТРАГІДРОПІРАНІЛЦИКЛОПЕНТИЛТЕТРАГІДРОПІРИДОПІРИДИНОВІ МОДУЛЯТОРИ АКТИВНОСТІ ХЕМОКІНОВОГО РЕЦЕПТОРА, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РОЗЛАДУ АБО ЗАХВОРЮВАННЯ (ВАРІАНТИ)

1

- (21) 20041109704
(22) 25.04.2003
(24) 15.05.2006
(86) PCT/US03/13042, 25.04.2003
(31) 60/376,291
(32) 29.04.2002
(33) US
(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.
(72) Дзіао Річард, US, Морріелло Грегорі, US, Янг Ліху, US, Мойєс Крістофер, GB
(73) МЕРК ЕНД КО., ІНК., US, МЕРК ШАРП ЕНД ДОМЕ ЛІМІТЕД, GB
(56) WO 02070523 A, 12.09.2002
US 2002012664 A1, 31.01.2002
L. BORING, J. GOSLING, M. CLEARY, I.F. CHARO:
NATURE, vol. 394, 1998, pp. 894-897
(57) 1. Сполука формули I



де:

R³ є киснем або відсутній;R⁸ вибирають з:

- (a) водню,
(b) C₁₋₃алкілу, який є незаміщеним або заміщений 1-6 атомами фтору,
(c) -O-C₁₋₃алкілу,
(d) фтору і
(e) гідрокси;

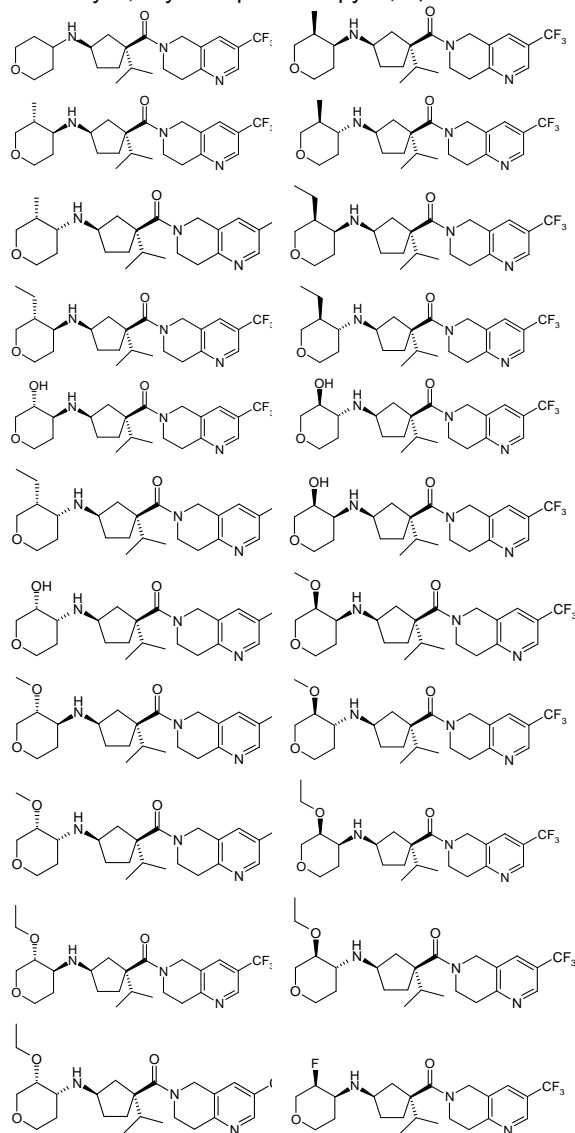
і її фармацевтично прийнятні солі і окремі діастереомери.

2. Сполука за п.1, в якій R³ відсутній.3. Сполука за п.1, в якій R³ є киснем.4. Сполука за п.1, в якій R⁸ вибирають з:

- (a) водню,
(b) трифторметилу,
(c) метилу,
(d) метокси,
(e) етокси,
(f) етиллу,
(g) фтору і
(h) гідрокси.

2

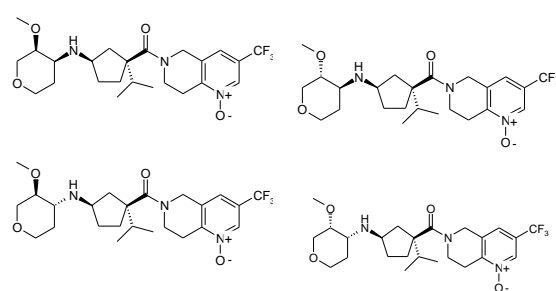
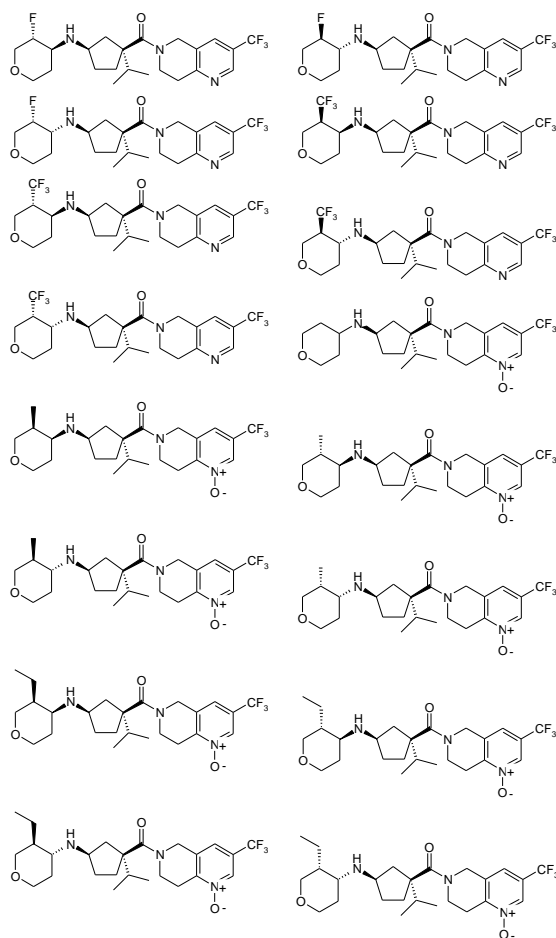
5. Сполука, яку вибирають з групи, що включає:



(13) C2

(11) 75828

(19) UA



і їх фармацевтично прийнятні солі і окремі діастереомери.

6. Фармацевтична композиція, яка містить інертний носій і сполуку за п.1.

7. Спосіб модулювання активності рецептора хемокіну у ссавців, при якому здійснюють введення ефективної кількості сполуки за п.1.

8. Спосіб одержання лікарського засобу для модулювання активності рецептора хемокіну у людини і тварин, при якому здійснюють об'єднання сполуки за п.1 з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

9. Спосіб лікування, поліпшення, контролю або зниження ризику запального та імунорегляторного розладу або захворювання, при якому здійснюють введення пацієнту ефективної кількості сполуки за п.1.

10. Спосіб лікування, поліпшення, контролю або зниження ризику ревматоїдного артриту, при якому здійснюють введення пацієнту ефективної кількості сполуки за п.1.

Хемокіни являють собою сімейство невеликих (70-120 амінокислот), прозапальних цитокінів з могутньою хемотактичною дією. Хемокіни являють собою хемотактичні цитокіни, які виділяються широким спектром клітин для залучення різних клітин, таких як моноцити, макрофаги, Т клітини, еозинофіли, базофіли і нейтрофіли до місць запалення [описано в Schall, Cytokine, 3, 165-183 (1991) і Murphy, Rev. Immun., 12, 593-633 (1994)]. Ці молекули спочатку були визначені чотирма збереженими цистеїнами і діляться на дві підродини на основі розташування першої цистеїнової пари. У сімействі CXC-хемокінів, яке включає IL-8, GRO α , NAP-2 і IP-10, ці два цистеїни розділені однією амінокислою, в той час як в сімействі CC-хемокінів, яке включає RANTES, MCP-1, MCP-2, MCP-3, MIP-1 α , MIP-1 β і еотаксин, ці два залишки є сусідніми.

Хемокіни секретуються широким спектром клітин і зв'язуються зі специфічними рецепторами, зв'язаними з G-білком (GPCR) [описано в Horuk, Trends Pharm. Sci., 15, 159-165 (1994)], присутніми в лейкоцитах та інших клітинах. Такі рецептори хемокіну утворюють підродину GPCR, яка в цей час складається з п'ятнадцяти охарактеризованих членів і деякої кількості окремих членів. На відміну від рецепторів для різномірних хемоатрактантів, таких як C5a, fMLP, PAF і LTB₄, рецептори хемокіну більш селективно експресуються на підмножині

лейкоцитів. Таким чином, утворення специфічних хемокінів забезпечує механізм для поповнення певних підмножин лейкоцитів.

При зв'язуванні зі своїми спорідненими лігандами, рецептори хемокіну перетворюють внутрішньоклітинний сигнал через пов'язаний з ним тривимірний G білок, що приводить до швидкого збільшення концентрації внутрішньоклітинного кальцію. Існує, принаймні, сім рецепторів хемокіну людини, які зв'язуються або реагують на β -хемокіни за наступною характерною схемою: CCR-1 (або "CKR-1" або "CC-CKR-1") [MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-3, RANTES] (Ben-Barruch, et al., J. Biol. Chem., 270, 22123-22128 (1995); Beote, et al., Cell, 72, 415-425 (1993)); CCR-2A і CCR-2B (або "CKR-2A"/"CKR-2A" або "CC-CKR-2A"/"CC-CKR-2A") [MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4]; CCR-3 (або "CKR-3" або "CC-CKR-3") [Еотаксин, Еотаксин 2, RANTES, MCP-2, MCP-3] (Rollins, et al., Blood, 90, 908-928 (1997)); CCR-4 (або "CKR-4" або "CC-CKR-4") [MIP-1 α , RANTES, MCP-1] (Rollins, et al., Blood, 90, 908-928 (1997)); CCR-5 (або "CKR-5" або "CC-CKR-5") [MIP-1 α , RANTES, MIP-1 β] (Sanson, et al., Biochemistry, 35, 3362-3367 (1996)); і антиген групи крові Даффі [RANTES, MCP-1] (Chaudhun, et al., J. Biol. Chem., 269, 7835-7838 (1994)). β -хемокіни включають еотаксин, MIP («запальний білок макрофагу»), MCP («білок хемоатрактант моноциту») і RANTES («регульований при активації, експресо-

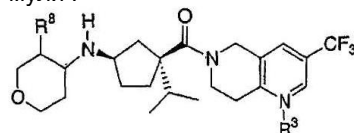
ваний і секретований нормальними Т») серед інших цитокінів.

Рецептори хемокіну, такі як CCR-1, CCR-2, CCR-2A, CCR-2B, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CXCR-3, CXCR-4, вважаються важливими медіаторами запальних та імунорегуляторних захворювань і розладів, включаючи астму, риніт і алергічні захворювання, а також аутоімунних патологій, таких як ревматоїдний артрит і атеросклероз. Вважається, що люди, які є гомозиготними для делеції 32-основної пари в гені CCR-5, менш сприйнятливі до ревматоїдного артриту [Gomez, et al., *Arthritis & Rheumatism*, 42, 989-992 (1999)]. Огляд ролі еозінофілів в алергічному запаленні представлений [Kita, H., et al., у *J. Exp. Med.* 183, 2421-2426 (1996)]. Загальний огляд ролі хемокінів в алергічному запаленні представлений [Lugster, A.D., у *New England J. Med.*, 338(7), 426-445 (1998)]. Підмножина хемокинів являє собою могутні хемоатрактанти для моноцитів і макрофагів. Найбільш охарактеризованими з них є MCP-1 (білок хемоатрактант моноциту-1), первинним рецептором якого є CCR². MCP-1 виробляється в багатьох типах клітин у відповідь на запальну стимуляцію у різних видів, включаючи гризунів і людину, і стимулює хемотаксис в моноцитах і підмножині лімфоцитів. Зокрема, вироблення MCP-1 співвідноситься з інфільтрацією моноцитів і макрофагів в місце запалення. Делеція або MCP-1, або CCR² гомогенною рекомбінацією у мишей дає значне ослаблення поповнення моноцитів у відповідь на ін'єкцію тіогліколяту та інфекцію *Listeria monocytogenes* [Lu et al., *J. Exp. Med.* 187, 601-608 (1998); Kurihara et al., *J. Exp. Med.*, 186, 1757-1762 (1997); Boring et al., *J. Clin. Invest.*, 100, 2552-2561 (1997); Kuziel et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 12053-12058 (1997)]. Більш того ці тварини показують знижену інфільтрацію моноцитів в гранулематозні пошкодження, викликані ін'єкцією шистосомалу або мікобактеріальних антигенів [Boring et al., *J. Clin. Invest.*, 100, 2552-2561 (1997); Warmington et al., *Am. J. Pathol.* 154, 1407-1416 (1999)]. Ці дані підтверджують, що викликана MCP-1 активація CCR² грає основну роль у поповненні моноцитів в місцях запалення, і що антагонізм цієї активності дасть значне придушення імунної відповіді з одержанням терапевтичної користі при імунозапальних і аутоімунних захворюваннях. Отже, агенти, які модулюють рецептори хемокіну, такі як рецептор CCR-2, будуть корисні при таких розладах і захворюваннях. Крім того, поповнення моноцитів в запалених пошкодженнях стінок судин є основним компонентом патогенезу і утворення атерогенних бляшок. MCP-1 виробляється і секретується ендотеліальними клітинами і клітинами інтимальних гладких м'язів після пошкодження стінки судини при гіперхолестеринемічних станах. Моноцити, що поповнюються в місці пошкодження, інфільтруються в стінку судини і диференціюються в піністі клітини у відповідь на виділення MCP-1. Деякі групи продемонстрували, що розмір пошкодження аорти, вміст макрофагів і некроз ослаблені у MCP-1 -/- або CCR²-/- мишей, обернено схрещених з APO-E -/-, LDL-R -/- або Apo B трансгенними мишами, які одержують їжу з високим рівнем жиру [Boring et al., *Nature*, 394, 894-897 (1998); Gosling et

al., *J. Clin. Invest.* 103, 773-778 (1999)]. Таким чином, антагоністи CCR² можуть інгібувати утворення атеросклеротичних пошкоджень і патологічного розвитку за допомогою зменшення поповнення моноцитів і диференціації в стінку артерії.

Даний винахід представляє сполуки, які є модуляторами активності рецептора хемокіну, і корисні для профілактики або лікування певних запальних і імунорегуляторних розладів і захворювань, алергічних захворювань, атонічних станів, включаючи алергічний риніт, дерматит, кон'юнктивіт і астму, а також аутоімунних патологій, таких як ревматоїдний артрит і атеросклероз. Даний винахід також представляє фармацевтичні композиції, що містять такі сполуки, і застосування даних сполук і композицій для профілактики і лікування таких захворювань, в які залучені рецептори хемокіну.

Даний винахід відноситься до сполук формули I



де:

R³ є киснем або відсутній;

R^a вибирають з:

- (a) водню,
 - (b) C₁₋₃алкілу, який є незаміщеним або заміщений 1-6 атомами фтору,
 - (c) - O-C₁₋₃алкілу,
 - (d) фтору і
 - (e) гідрокси;
- і їх фармацевтично прийнятних солей і окремих діастереомерів.

В одному з варіантів даного винаходу R³ відсутній.

В одному з варіантів даного винаходу R³ є воднем.

В даному винаході переважно, коли R вибирають з:

- (a) водню,
- (b) трифторметилу,
- (c) метилу,
- (d) метокси,
- (e) етокси,
- (f) етилу,
- (g) фтору і
- (h) гідрокси.

Приклади сполук відповідно до даного винаходу включають ті сполуки, які представлені у прикладах і їх фармацевтично прийнятні солі і окремі діастереомери.

Сполуки відповідно до даного винаходу мають, принаймні, два асиметричних центри в положеннях 1 і 3 циклопентильного кільця, один асиметричний центр в положенні 4 морфолінового кільця і, необов'язково, один асиметричний центр в положенні 3 морфолінового кільця. Додаткові асиметричні центри можуть бути присутніми в залежності від природи різних замісників в молекулі. Кожний такий асиметричний центр буде незалежно давати два оптичних ізомери, і мається на увазі, що всі можливі оптичні ізомери і діастереомери в сумішах і як чисті або частково очищені сполуки

включені в об'єм даного винаходу. Незалежний синтез діастереомерів і енантіомерів або їх хроматографічне розділення можуть бути проведені методами, відомими в даній галузі техніки, відповідною модифікацією методики, описаною нижче. Їх абсолютна стереохімія може бути визначена рентгенівською кристалографією кристалічних продуктів або кристалічних проміжних сполук, які одержують, за необхідності, з реагентом, що містить асиметричний центр відомої абсолютної конфігурації.

Як зрозуміло фахівцям в даній галузі техніки, C₁-залкіл включає групу, що має 1, 2 або 3 атоми вуглецю в лінійному або розгалуженому розташуванні, так, що C₁-залкіл включає метил, етил, н-пропіл та ізопропіл.

Фраза «фармацевтично прийнятні» відноситься до сполук, матеріалів, композицій і/або дозованих форм, які, з точки зору медицини, підходять для застосування в контакт з тканинами людини і тварин без зайвої токсичності, пошкодження, алергічної реакції або інших проблем або ускладнень, і мають розумне співвідношення користь/ризик. В даному описі термін «фармацевтично прийнятні солі» відноситься до похідних, в яких вихідну сполуку модифікують перетворенням в її кислотну або основну сіль. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, але не обмежені ними, мінеральні або органічні кислотні солі основних залишків, таких як аміни; лужні або органічні солі кислих залишків, таких як карбонові кислоти; і подібні. Фармацевтично прийнятні солі включають звичайні нетоксичні солі або четвертинні амонієві солі вихідної сполуки, утворені, наприклад, з нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Наприклад, такі звичайні нетоксичні солі включають солі, одержані з неорганічних кислот, таких як хлористоводнева, бромистоводнева, сірчана, сульфамінова, фосфорна, азотна і подібна; і солі, одержані з органічних кислот, таких як оцтова, пропіонова, янтарна, гліколева, стеаринова, молочна, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, памова, малеїнова, гідроксималеїнова, фенілоцтова, глутамінова, бензойна, саліцилова, сульфанілінова, 2-ацетоксibenзойна, фумарова, толуолсульфонова, метансульфонова, етандисульфонова, щавлева, ізетіонова і подібні.

Фармацевтично прийнятні солі відповідно до даного винаходу можуть бути одержані з вихідних сполук, які містять основну або кислотну групу, звичайними хімічними методами. Звичайно такі солі можуть бути одержані взаємодією вільної кислоти або основної форми вказаних сполук зі стехіометричною кількістю відповідної основи або кислоти у воді або органічному розчиннику, або в суміші обох; переважно в неводному середовищі, такому як простий ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил. Відповідні солі описані, [наприклад, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, стор.1418].

Визначені сполуки відповідно до даного винаходу включають сполуки, які вибирають з групи, що включає: сполуки, вказані в заголовках прикладів; і їх фармацевтично прийнятні солі і окремі діастереомери.

Сполуки відповідно до даного винаходу корисні в способі модулювання активності рецептора хемокіну у пацієнта, за необхідності такої модуляції, де спосіб включає введення ефективної кількості сполуки. Даний винахід призначений для застосування наступних сполук як модуляторів активності рецептора хемокіну. Зокрема, ці сполуки корисні як модулятори рецепторів хемокіну, зокрема, CCR-2.

Застосування сполук відповідно до даного винаходу як модуляторів активності рецептора хемокіну може бути продемонстроване методом, відомим в даній галузі техніки, таким як дослідження зв'язування хемокіну, [описані Van Riper, et al., в J. Exp. Med., 177, 851-865 (1993)], які можуть бути легко адаптовані для вимірювання зв'язування CCR-2.

Спорідненість рецептора в дослідженні на зв'язування CCR-2 визначають вимірюванням інгібування ¹²⁵I-MCP-1 до ендогенного рецептора CCR-2 в різних клітинах, включаючи моноцити, клітини THP-1, або після гетерологічної експресії клонованого рецептора в еукаріотні клітини. Клітини суспендують у зв'язувальному буфері (50mM HEPES, pH7,2, 5mM MgCl₂, 1mM CaCl₂ і 0,50% BSA) і додають до сполуки, що тестується, або ДМСО і ¹²⁵I-MCP-1 при кімнатній температурі протягом 1 години для зв'язування. Потім клітини збирають на фільтри GBF, промивають 25mM HEPES буфером, що містить 500mM NaCl, і розраховують клітини, пов'язані з ¹²⁵I-MCP-1.

У хемотаксичному дослідженні, хемотаксис проводять із застосуванням РВМС, збідненого Т-клітинами з цільної венозної крові або лейкофоре-зної крові, і очищають центрифугуванням Фіколл-Гіпак з подальшим розетингом з обробленими нейрамінідазом еритроцитами овець. Після виділення клітини промивають HBSS, що містить 0,1мг/мл BSA, і суспендують при 1×10⁷клітин/мл. Клітини мітять в темряві флуоресцентом з 2мкМ Calciен-AM (молекулярні проби) протягом 30 хвилин при температурі 37°C. Мічені клітини двічі промивають і суспендують при 5×10⁶клітин/мл в RPMI 1640 з L-глутаміном (без червоного фенолу), що містить 0,1мг/мл BSA. MCP-1 (Petrotech) при 10нг/мл розводять в тому ж середовищі або тільки середовище додають на дно ямок (27мкл). У верхню частину фільтра додають моноцити (150000 клітин) (30мкл) з подальшим 15 хвилинним попереднім інкубуванням з ДМСО або з різними концентраціями сполуки, що тестується. У рівних концентраціях сполуки, що тестується, або ДМСО додають на дно ямок для запобігання розбавленню дифузії. Після 60хв. інкубації при температурі 37°C, 5% CO₂, фільтр видаляють і верхню частину промивають HBSS, що містить 0,1мг/мл BSA для видалення клітин, які не перейшли на фільтр. Спонтанну міграцію (хемокінез) визначають за відсутності хемоатрактанту.

Зокрема, сполуки з представлених нижче прикладів володіють активністю при зв'язуванні з CCR-2 рецептором у вказаному вище дослідженні, звичайно з IC₅₀ приблизно нижче 1мкМ. Такі результати показують активність, властиву сполукам при застосуванні їх як модуляторів активності рецептора хемокіну.

Рецептори хемокіну ссавців являють собою мішень для втручання або стимулювання функції еозинофілу і/або лімфоцитів у ссавців, таких як людина. Сполуки, які інгібують або стимулюють функцію рецептора хемокіну, особливо корисні для модулювання функції еозинофілу і/або лімфоциту для терапевтичних цілей. Отже, сполуки, які інгібують або стимулюють функцію рецептора хемокіну, можуть бути корисні для лікування, профілактики, поліпшення, контролю або зниження ризику широкого спектра запальних і імунорегуляторних розладів і захворювань, алергічних захворювань, атонічних станів, включаючи алергічний риніт, дерматит, кон'юнктивіт і астму, а також аутоімунних патологій, таких як ревматоїдний артрит і атеросклероз. Наприклад, сполука миттевої дії, яка інгібує одну або більше функцій рецептора хемокіну ссавця (наприклад, рецептора хемокіну людини), може вводитись для інгібування (наприклад, зниження або профілактики) запалення. В результаті інгібується один або більше запальних процесів, таких як еміграція лейкоцитів, хемотаксис, екзоцитоз (наприклад, ферментів, гістаміну) або виділення медіатора запалення.

В доповнення до приматів, таких як людина, метод відповідно до даного винаходу може застосовуватись для лікування різних інших ссавців. Наприклад, можна лікувати ссавців, що включають, але не обмежені ними, корів, овець, кіз, коней, собак, кішок, морських свинок, щурів або інших коров'ячих, овечих, конячих, собачих, котячих, щурячих або мишачих видів. Однак метод також може застосовуватись до інших видів, таких як пернаті (наприклад, кури).

Захворювання і стани, пов'язані із запаленням та інфекцією, можуть лікуватись із застосуванням сполук відповідно до даного винаходу. У переважному варіанті захворюванням або станом є таке, в якому дія лімфоцитів інгібується або стимулюється для модулювання запальної реакції.

Захворювання і стани людини та інших видів, які можуть лікуватись інгібіторами функції рецептора хемокіну, включають, але не обмежені ними: запальні або алергічні захворювання і стани, включаючи респіраторні алергічні захворювання, такі як астма, особливо бронхіальна астма, алергічний риніт, гіперчутливість легень, гіперчутливий пульмоніт, еозинофільна пневмонія (наприклад, синдром Леффлера, хронічна еозинофільна пневмонія), гіперчутливість уповільненого типу, проміжна хвороба легень (ПХЛ) (наприклад, ідіопатичний фіброз легень або ПХЛ, пов'язана з ревматоїдним артритом, системний червоний вовчак, анкілозуючий спондиліт, системний склероз, синдром Сйоргена, поліміозит або дерматомиозит); система анафілаксія або реакція гіперчутливості, алергії до лікарських засобів (наприклад, до пеніциліну, цефалоспоринов), алергія до укусів комах; аутоімунні захворювання, такі як ревматоїдний артрит, псоріазний артрит, розсіяний склероз, системний червоний вовчак, бульбоспінальний параліч, дитячий початковий діабет; гломерулонефрит, аутоімунний тиреоїдит, хвороба Беккета; відторгнення трансплантату (наприклад, при трансплантації), включаючи відторгнення алотранспланту або реакцію «трансплантат проти хазяїна»; запальні

хвороби кишечника, такі як хвороба Крона і виразковий коліт; спондилоартропатії; склеродерма; псоріаз (включаючи псоріаз, медіований Т-клітинами) і запальні шкірні хвороби, такі як дерматит, екзема, атопічний дерматит, алергічний контактний дерматит, кропивниця; васкуліт (наприклад, некротизований, 1Нкірний і гіперчутливий васкуліт); еозинофільний міозит, еозинофільний фасцит; рак шкіри або органів з інфільтрацією лейкоцитів. Інші захворювання або стани, при яких можуть лікуватись небажані інгібовані запальні реакції, включають, але не обмежені ними, реперфузійні пошкодження, атеросклероз, певні гематологічні злоякісні утворення, викликана цитокином токсична реакція (наприклад, септичний шок, ендотоксичний шок), поліміозит, дерматомиозит.

Захворювання або стани людей або інших видів, які можуть лікуватись модуляторами дії рецептора хемокіну, включають, але не обмежені ними: імундепресію, таку як у пацієнтів з синдромом імунodefіциту, таким як СНІД або інші вірусні інфекції, у пацієнтів, що приймають променеве лікування, хіміотерапію, терапію для аутоімунних захворювань або лікарську терапію (наприклад, терапію кортикостероїдами), які викликають імундепресію; імундепресію внаслідок природженого дефіциту функції рецептора або інших причин; та інфекційні захворювання, такі як паразитичні захворювання, включаючи, але, не обмежуючись ними, гельмінтні інфекції, такі як нематоди (круглі черв'яки), (Trichuriasis, Enterobiasis, Ascariasis, Hookworm, Strongyloidiasis, Trichinosis, Filariasis), трематоди (плоскі черв'яки) (Schistosomiasis, Clonorchiasis), цестоди (стрічкові черв'яки) (Echinococcosis, Taeniasis saginata, Cysticercosis), вісцеральні черв'яки, мігрени від вісцеральних личинок (наприклад, Toxocara), еозинофільні гастроентерити (наприклад, Anisaki sp., Phocanema sp.) і мігрени від шкірних личинок (Ancylostoma braziliense, Ancylostoma caninum). Крім того, лікування вказаних вище запальних, алергічних і аутоімунних захворювань може проводитись для промоторів функції рецептора хемокіну, якщо вони забезпечують доставку достатньої кількості сполук для припинення експресії рецептора в клітинах через індукування інтерналізації рецептора хемокіну, або доставку сполуки способом, який додає неправильний напрям міграції клітин.

Сполуки відповідно до даного винаходу корисні для лікування, профілактики, поліпшення, контролю або зниження ризику широкого спектра запальних та імунорегуляторних розладів і захворювань, алергічних станів, атонічних станів, а також аутоімунних патологій. У певному варіанті, даний винахід відноситься до застосування сполук відповідно до даного винаходу для лікування, профілактики, поліпшення, контролю або зниження ризику аутоімунних захворювань, таких як ревматоїдний артрит або псоріазний артрит.

В іншому варіанті, даний винахід може застосовуватись для оцінки передбачуваних специфічних агоністів або антагоністів рецепторів хемокіну, включаючи CCR-2. Отже, даний винахід відноситься до застосування таких сполук для одержання і проведення скринінгових досліджень сполук, які модулюють активність рецепторів

хемокіну. Наприклад, сполуки відповідно до даного винаходу корисні для виділення мутантів рецептора, які є чудовими інструментами для скринінгу більш могутніх сполук. Більш того, сполуки відповідно до даного винаходу корисні для встановлення або визначення місця зв'язування інших сполук з рецепторами хемокіну, наприклад, за допомогою конкурентного інгібування. Сполуки відповідно до даного винаходу також корисні для оцінки передбачуваних специфічних модуляторів рецепторів хемокіну, включаючи CCR-2. Як визнано в даній галузі техніки, всебічний оцінці специфічних агоністів і антагоністів вказаних вище рецепторів хемокіну перешкоджає відсутність доступності не-пептидних (метаболічно стійких) сполук з високою спорідненістю зв'язування до таких рецепторів. Таким чином, сполуки відповідно до даного винаходу є комерційними продуктами, які можуть продаватися в цих цілях.

Даний винахід також відноситься до способу одержання медикаменту для модулювання активності рецептора хемокіну у людини і тварин, що включає об'єднання сполуки відповідно до даного винаходу з фармацевтичним носієм або розріджувачем.

Даний винахід також відноситься до застосування даних сполук для лікування, профілактики, поліпшення, контролю або зниження ризику інфекції ретровірусом, зокрема, вірусом герпеса або вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), або лікування і затримання настання подальших патологічних станів, таких як СНІД. Лікування СНІД або профілактика або лікування інфекції ВІЛ визначено як таке, що включає, але не обмежене ними, лікування широкого спектра станів ВІЛ інфекцій: СНІД, СПК (СНІД-пов'язаний комплекс), симптоматичний і безсимптомний, і гострий або потенційний контакт з ВІЛ. Наприклад, сполуки відповідно до даного винаходу корисні для лікування інфекції ВІЛ після передбачуваного контакту з ВІЛ через, наприклад, переливання крові, трансплантації органів, обміну рідинами тіла, укусів, випадкових уколів голкою або контакту з кров'ю пацієнта під час хірургічних операцій.

У переважному варіанті даного винаходу сполука відповідно до даного винаходу може застосовуватись у способі інгібування зв'язування хемокіну з рецептором хемокіну, таким як CCR-2 клітини мішені, який включає взаємодію клітини мішені з кількістю сполуки, яка є ефективною для інгібування зв'язування хемокіну з рецептором хемокіну.

Об'єктом лікування у вказаному вище способі є ссавець, переважно людина, чоловічої або жіночої статі, для якої бажано модулювання активності рецептора хемокіну. «Модулювання» в даному контексті має на увазі антагонізм, агонізм, частковий антагонізм, обернений агонізм і/або частковий агонізм. У переважному варіанті даного винаходу модулювання відноситься до антагонізму відносно активності рецептора хемокіну. Термін «терапевтично ефективна кількість» означає таку кількість сполуки відповідно до даного винаходу, яка викликає біологічну або медичну реакцію тканини, системи, тварини або людини, яка очікується дослідником, ветеринаром, лікарем або іншим клініцистом.

Термін «композиція», що використовується в даному описі, відноситься до продукту, який містить певні інгредієнти в певних кількостях, а також до будь-якого продукту, який одержують, прямо або опосередковано, з поєднання певних інгредієнтів у певних кількостях. Під «фармацевтично прийнятним» розуміють носій, розріджувач або ексципієнт, який повинен бути сумісний з іншими інгредієнтами препаративної форми, і не завдавати шкоди пацієнту. Під термінами «введення» і/або «сполука, що вводиться» розуміють забезпечення сполукою відповідно до даного винаходу пацієнта за необхідності лікування. У цьому випадку термін «лікування» означає як лікування, так і профілактику або профілактичну терапію вказаних вище станів.

Комбінована терапія для модулювання активності рецептора хемокіну для лікування, профілактики, поліпшення, контролю або зниження ризику запальних і імунорегуляторних розладів і захворювань, включаючи астму і алергічні хвороби, а також аутоімунні патології, такі як ревматоїдний артрит і атеросклероз, і патології, вказані вище, ілюструється поєднанням сполук відповідно до даного винаходу та інших сполук, які відомі для таких цілей.

Наприклад, при лікуванні, профілактиці, поліпшенні, контролі або зниженні ризику запалення, сполука даного винаходу може застосовуватись в поєднанні з протизапальними або анальгезуючими агентами, такими як агоніст опіату, інгібітор ліпоксигенази, такий як інгібітор 5-ліпоксигенази, інгібітор циклооксигенази, такий як інгібітор циклооксигенази-2, інгібітор інтерлейкіну, такий як інгібітор інтерлейкіну-1, антагоніст NMDA, інгібітор оксиду азоту або інгібітор синтезу оксиду азоту, нестероїдний протизапальний засіб або цитокін-переважний протизапальний засіб, наприклад, зі сполукою, такою як ацетамінофен, аспірин, кодеїн, ембрен, фентаніл, ібупрофен, індометацин, кеторолак, морфін, напроксен, фенацетин, піроксикам, стероїдний анальгетик, суфентаніл, санліндак, тенідап і подібні. Також, сполуки відповідно до даного винаходу можуть вводиться із знеболюючими; потенціюючими засобами, такими як кофеїн, антагоністом H₂, симетиконом, гідроксидом алюмінію або магнію; протизастійним засобом, таким як фенілефрин, фенілпропаноламін, псевдофедрин, оксиметазолін, ефінефрин, нафазолін, ксилометанолін, пропілгексендрин або ліво-дезоксифедрин; засобом проти кашлю, таким як кодеїн, гідроксон, караміфен, карбетапентан або декстрометопан; сечогінним; і седативним або неседативним антигістаміном.

Також сполуки відповідно до даного винаходу можуть застосовуватись в поєднанні з іншими лікарськими засобами, які застосовуються для лікування/профілактики/придушення або зменшення інтенсивності симптомів захворювань або станів, для яких корисні сполуки відповідно до даного винаходу. Такі інші лікарські засоби можуть вводиться способом і в кількості, що застосовується звичайно, одночасно або послідовно зі сполукою відповідно до даного винаходу. Якщо сполуку відповідно до даного винаходу застосовують одночасно з одним або декількома лікарськими засобами,

переважно застосовувати фармацевтичну композицію, що містить такі інші лікарські засоби в доповнення до сполуки відповідно до даного винаходу. Отже, фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу являють собою такі композиції, які також містять один або декілька інших активних інгредієнтів, в доповнення до сполуки відповідно до даного винаходу.

Приклади інших активних інгредієнтів, які можуть об'єднуватись зі сполукою відповідно до даного винаходу, і вводиться окремо або в тій же фармацевтичній композиції, включають, але не обмежені ними: (a) антагоністи VLA-4, такі як [описано в US 5510332, WO 95/15973, WO 96/01644, WO 96/06108, WO 96/20216, WO 96/22966, WO 96/31206, WO 96/40781, WO 97/03094, WO 97/02289, WO 98/42656, WO 98/53814, WO 98/53817, WO 98/53818, WO 98/54207 і WO 98/58902], (b) стероїди, такі як беклометазон, метилпреднізолон, бетаметазон, преднізолон, дексаметазон і гідрокортизон; (c) імунодепресанти, такі як циклоспорин, такролімус, рапаміцин та інші імунодепресанти типу FK-506; (d) антигістаміни (антагоністи H1-гістаміну), такі як бромфенірамін, хлорфенірамін, дексхлорфенірамін, трипролідін, клемастин, дифенгідрамін, дифенілпіралін, трипеленамін, гідроксизин, метдилазин, прометазин, тримепразин, азатадин, ципрогептадин, антазолін, фенірамін, піриламін, астемізол, терфенадин, лоратадин, дезлоратадин, цетиризин, фексофенадин, дезкарбоетоксипоратадин і подібні; (e) нестероїдні протиастиматики, такі як β 2-агоністи (тербуталін, метапротеренол, фенотерол, ізоетарин, альбутерол, бітолерол і пірбутерол), теофілін, кромолін натрію, атропін, іпратропію бромід, антагоністи лейкотриєну (зафірлукаст, монтелукаст, пранлукаст, іралукаст, побілукаст, SKB-106, 203), інгібітори біосинтезу лейкотриєну (зилеутон, BAY-1005); (f) нестероїдні протизапальні засоби (NSAID), такі як похідні пропіонової кислоти (альмінопрофен, беноксапрофен, буклоксова кислота, капрофен, фенбуфен, фенпрофен, флупрофен, флурбіпрофен, ібупрофен, індопрофен, кетопрофен, міропрофен, напроксен, оксaproзин, піпрофен, пранпрофен, супрофен, тіарофенова кислота і тіоксапрофен), похідні оцтової кислоти (індометацин, ацеметацин, алклофенак, кліданак, диклофенак, афенклофенак, фенклозова кислота, фентіазак, фуорофенак, ібуфенак, ізоксепак, окспінак, зуліндак, тіопінак, толметин, зидометацин і зомепірак), похідні фенамінової кислоти (флуфенамінова кислота, меклофенамінова кислота, мекфенамінова кислота, ніфлумінова кислота і толфенамінова кислота), похідні біфенілкарбонової кислоти (дифлунізал і флуфенізал), оксиками (ізоксикам, піроксикам, судоксикам і теноксикам), саліцилати (ацетилсаліцилова кислота, сульфазалазин) і піразолони (апазон, безпіперилон, фепразон, мофebutазон, оксифенбутазон, фенілбутазон); (g) інгібітори циклооксигенази-2 (COX-2); (h) інгібітори фосфодіестерази типу IV (PDE-IV); (i) інші антагоністи рецепторів хемокінів, особливо CCR-1, CCR-2, CCR-3, CXCR-3 і CCR-5; (j) агенти, понижувальні холестерин, такі як інгібітори HMG-CoA редуктази (ловастатин, симвастатин і правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин та інші

статини), секвестраTM (холестирамін і колестипол), інгібітори абсорбції холестерину (езитиміб), похідні нікотинової і фенофібрової кислоти (гемфіброзил, клофібрат, фенофібрат і бензафібрат) і пробукол; (k) протидіабетичні агенти, такі як інсулін, сульфонілсечовини, бігуаніди (метформін), інгібітори аглюкозидази (акарбоза) і глітазони (троглітазон і піоглітазон); (l) препарати інтерферону бета (інтерферон бета-1 α , інтерферон бета-1 β); (m) інші сполуки, такі як 5-аміносаліцилова кислота і її проліки, антиметаболіти, такі як азатіоприн і 6-меркаптопурин і цитотоксичні хіміотерапевтичні агенти для лікування ракових захворювань.

Масове співвідношення сполуки відповідно до даного винаходу до другого активного інгредієнта може варіюватись і залежить від ефективної дози кожного інгредієнта. Загалом, застосовується ефективна доза кожного інгредієнта. Таким чином, наприклад, якщо сполуку відповідно до даного винаходу об'єднують з NSAID, масове співвідношення сполуки відповідно до даного винаходу до NSAID звичайно варіюється від близько 1000:1 до близько 1:1000, переважно від близько 200:1 до 1:200. Поєднання сполуки відповідно до даного винаходу та інших активних інгредієнтів звичайно також знаходиться у вказаних вище межах, але в кожному випадку повинна застосовуватись ефективна доза кожного інгредієнта. У таких комбінаціях сполуки відповідно до даного винаходу та іншого активного інгредієнта можуть вводиться окремо або в поєднанні. Крім того, введення одного елемента може здійснюватись перед, під час або після введення іншого агента (агентів).

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть вводиться пероральним, парентеральним шляхами (наприклад, внутрішньом'язовим, внутрішньочеревинним, внутрішньовенним, інтрецеребровентрикулярним шляхами, інтрацистернальними ін'єкціями або інфузіями, підшкірним ін'єкціями або імплантатами), інгаляцією, інтраназальним, ректальним, вагінальним, під'язиковим або місцевими шляхами введення і можуть бути сформульовані, по одному або разом, у відповідні стандартні лікарські форми, що містять звичайні, нетоксичні, фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти і наповнювачі, відповідні для кожного шляху введення. Крім лікування теплокровних тварин, таких як миші, щури, коні, худоба, вівці, собаки, кішки, мавпи і т.д., сполуки відповідно до даного винаходу є ефективними для лікування людей.

Фармацевтичні композиції для введення сполук відповідно до даного винаходу можуть бути у зручних стандартних лікарських формах і можуть бути одержані будь-яким методом, добре відомим в галузі фармацевтики. Всі методи включають стадію об'єднання активного інгредієнта з носієм, який складається з одного або декількох додаткових інгредієнтів. Загалом, фармацевтичні композиції одержують однорідним і ретельним з'єднанням активного інгредієнта з рідким носієм або тонкоподрібненим твердим носієм, або обома, і потім, за необхідності, формуванням продукту в бажану лікарську форму. У фармацевтичній композиції активна сполука міститься в кількості, достатній для одержання бажаного ефекту в наявному процесі або стані захворювання. У даному

контексті термін "композиція" відноситься до продукту, що містить певні інгредієнти в певних кількостях, а також до будь-якого продукту, який одержують прямо або опосередковано, з поєднання певних інгредієнтів в певних кількостях.

Фармацевтичні композиції, що містять активний інгредієнт, можуть бути у формі, відповідній для перорального застосування, наприклад, у вигляді таблеток, пастилок, водних або масляних суспензій, диспергованих порошків або гранул, емульсій, жорстких або м'яких капсул, або сиропів або еліксирів. Композиції, призначені для перорального застосування, можуть бути одержані будь-яким методом, відомим в галузі одержання фармацевтичних композицій, і такі композиції можуть містити один або більше агентів, вибраних з групи, що складається з підсолоджувачів, смакових агентів, барвників і консервантів, для одержання фармацевтично чудових і смачних композицій. Таблетки містять активний інгредієнт в "суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними ексципієнтами, які підходять для одержання таблеток. Ці ексципієнти можуть бути, наприклад, інертними розріджувачами, такими як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; гранулюючими і розпушуючими агентами, наприклад, кукурудзяним крохмалем або альгіновою кислотою; зв'язувальними агентами, наприклад, крохмалем, желатином або акацією, і зм'ягчувальними агентами, наприклад, стеаратом магнію, стеариновою кислотою або тальком. Таблетки можуть не мати оболонки або можуть бути покриті відомими методами для того, щоб відкласти розкладання і абсорбцію в шлунково-кишковому тракті і, тим самим, забезпечити пролонговану дію протягом більш тривалого періоду. Наприклад, як уповільнююча речовина може застосовуватись така як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат. Вони також можуть бути покриті із застосуванням методик, [описаних в патентах США 4256108, 4166452 і 4265874], з одержанням, осмотичних терапевтичних таблеток для вивільнення, що контролюється.

Композиції для перорального застосування можуть бути представлені в твердих желатинових капсулах, в яких активні інгредієнти змішані з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або в м'яких желатинових капсулах, в яких активні інгредієнти змішані з водним або масляним середовищем, наприклад, арахісовою олією, рідким парафіном або оливковою олією. Водні суспензії містять активні матеріали в суміші з ексципієнтами, відповідними для одержання водних суспензій. Такі ексципієнти включають суспендуючі агенти, наприклад, натрійкарбоксиметилцелюлозу, метилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантову смолу і аравійську камедь; диспергуючі або зм'ягчувальні агенти являють собою природні фосфатиди, наприклад, лецитин або продукти конденсації алкіленоксиду і жирних кислот, наприклад, поліоксіетиленстеарат, або продукти конденсації етиленоксиду і довголанцюгових аліфатичних спиртів, наприклад, гептадекаетиленоксицетанол, або продукти конденсації етиленоксиду і часткових

ефірів, одержаних з жирних кислот і гекситолу, такі як поліоксіетилен сорбітолмоноолеат, або продукти конденсації етиленоксиду і часткових ефірів, одержаної з жирних кислот і ангідридів гекситолу, наприклад; поліетиленсорбітанмоноолеат. Водні суспензії також можуть містити один або більше консервант, наприклад, етил або н-пропіл, н-гідроксибензоат, один або більше барвник, один або більше смаковий агент, один або більше підсолоджувач, такий як сахароза або сахарин. Масляні суспензії можуть бути одержані суспендуванням активного інгредієнта в олії, наприклад, арахісовій олії, оливковій олії, конопляній олії або кокосовій олії, або в мінеральному маслі, такому як рідкий парафін. Масляні суспензії можуть містити загущувальний агент, наприклад, бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Для одержання приємних пероральних композицій можуть бути додані підсолоджувачі, такі, як описано вище, і смакові агенти. Ці композиції можуть зберігатись за допомогою додавання антиокислювача, такого як аскорбінова кислота. Дисперговані порошки і гранули, відповідні для одержання водної суспензії додаванням води, містять активний інгредієнт в суміші з диспергуючим або зволожуючим агентом, суспендуючим агентом і одним або більше консервантами. Відповідні диспергуючі або зволожуючі агенти і суспендуючі агенти представлені тими, які вказані вище. Також можуть бути присутніми додаткові наповнювачами, такі як підсолоджувачі, смакові агенти і барвники. Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу також можуть бути у вигляді емульсійного масла у воді. Масляна фаза може являти собою олію, наприклад, оливкову олію або арахісову олію, або мінеральне масло, наприклад, рідкий парафін або їх суміш. Відповідні емульгуючі агенти можуть бути природними смолами, наприклад, аравійською камеддю або трагакантом, природними фосфатиди, наприклад, соєвими бобами, лецитином і складними ефірами або частковими ефірами, одержаними з жирних кислот і ангідридів гекситолу, наприклад, моноолеатом сорбітану, і продуктами конденсації вказаних часткових ефірів і етиленоксиду, наприклад, поліоксіетиленсорбітанмоноолеатом. Емульсії також можуть містити підсолоджувачі і смакові агенти, наприклад, гліцерин, пропіленгліколь, сорбіт або сахарозу. Такі композиції також можуть містити беззаспокійливі засоби, консерванти і смакові агенти і барвники.

Фармацевтичні композиції можуть бути у вигляді стерильних водних або масляних суспензій для ін'єкцій. Ці суспензії можуть бути одержані відповідно до методів, відомих в даній галузі, із застосуванням відповідних диспергуючих або зм'ягчувальних агентів і суспендуючих агентів, які вказані вище. Стерильні лікарські форми для ін'єкцій також можуть бути стерильними розчинами або суспензіями для ін'єкцій в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, в розчині 1,3-бутандіолу. Серед прийнятних носіїв і розчинників, які можуть застосовуватись, можна відмітити воду, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, як розчинник або суспендує середовище можуть застосовуватись стерильні, жирні масла. Для цієї

мети може застосовуватись будь-яке м'яке жирне масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, для одержання форм для ін'єкцій можуть застосовуватись жирні кислоти, такі як олеїнова кислота. Сполуки відповідно до даного винаходу також вводяться у вигляді супозиторіїв для ректального введення лікарського засобу. Такі композиції можуть бути одержані змішуванням лікарського засобу з відповідним подразнювальним ексципієнтом, який є твердим при звичайних температурах, але рідким при ректальній температурі і, отже, плавиться в прямій кишці для вивільнення лікарського засобу. Такими матеріалами є кокосова олія і поліетиленгліколи. Для місцевого застосування використовують креми, мазі, желе, розчини або суспензії, і т.д., що містять сполуки відповідно до даного винаходу. (Для цілей даного винаходу композиції для місцевого застосування включають полоскання для рота і полоскання для горла).

Фармацевтичні композиції і спосіб відповідно до даного винаходу можуть також включати інші терапевтично активні сполуки, як указано вище, які звичайно застосовують для лікування вказаних патологічних станів. При лікуванні, профілактиці, поліпшенні, контролі і зниженні ризику станів, які вимагають модулювання рецептора хемокіну, відповідне дозування звичайно складає від близько 0,01 до 500мг на кілограма маси тіла пацієнта на день і може вводиться однією або декількома дозами. Переважно, рівень дозування складає від близько 0,1 до 250мг/кг на день, більш переважно від близько 0,5 до близько 100мг/кг на день. Відповідні дози складають від близько 0,01 до 250мг/кг на день, від близько 0,05 до 100мг/кг на день, від близько 0,1 до 50мг/кг на день. У цьому інтервалі доза може становити 0,05-0,5, 0,5-5 або 5-50мг/кг на день. Для перорального введення композиції переважно мають форму таблеток, що містять 1,0-1000 міліграм активного інгредієнта, переважно 2,0-500, більш переважно 3,0-200, особливо 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 і 1000 міліграм активного інгредієнта для доведення дози в залежності від пацієнта, що піддається лікуванню. Сполуки можуть вводиться в режимі від 1 до 4 разів на день, переважно один або два рази на день.

Повинно бути зрозуміло, що певний рівень дозування і частота дозування для будь-якого конкретного пацієнта може варіюватись і залежить від множини факторів, включаючи активність певної сполуки, що застосовується, метаболічну стійкість і тривалість дії даної сполуки, віку, маси тіла, загального стану здоров'я, статі, дієти, способу і часу введення, 1Нвидкості вивільнення, комбінації лікарського засобу, тяжкості певного стану і терапії, що приймається пацієнтом.

Декілька способів одержання сполуки відповідно до даного винаходу проілюстровані в представлених нижче прикладах. Сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути одержані модифікацією методик, описаних у прикладах. Вихідні речовини одержують відомими методами або як показано у прикладах. Представлені нижче приклади дані для ілюстрації і не обмежують винахід,

що розкривається. Нижче представлені приклади методів одержання сполук, що використовуються у представлених нижче прикладах, або які можуть бути замісниками сполук, представлених у прикладах, які можуть не бути комерційно доступними.

Концентрування розчинів звичайно здійснюють на роторному випарнику при зниженому тиску. Флеш-хроматографію проводять на силікагелі (230-400меш). РХСТ - рідинну хроматографію середнього тиску, проводять в нерухомій фазі силікагелю, якщо не указано інакше. ЯМР спектр одержують в розчині $CDCl_3$, якщо не указано інакше. Константи взаємодії (J) дані в герцах (Гц). Аббревіатури: діетиловий ефір (ефір), триетиламін (TEA), N,N-діізопропілетиламін (DIEA), насичений водний (нас), кімнатна температура (кт), години (год.), хвилини (хв.).

У деяких випадках порядок проведення представлених нижче реакцій може бути змінений, щоб сприяти реакції або уникнути небажаних продуктів реакції. Приклади представлені тільки для ілюстрації і не обмежують винахід, що розкривається.

Нижче представлені приклади методик одержання сполук, що використовуються у представлених нижче прикладах, або які можуть бути замісниками сполук, представлених у прикладах, які можуть не бути комерційно доступними.

Проміжна сполука 1



Проміжну сполуку 1 одержують за методикою, [описаною в J. Am. Chem. Soc, 1991, 113,2079-2089].

Проміжна сполука 2



До розчину тетрагідро-4Н-піран-4-ону (5,0г, 50ммоль) і гексаметилфосфораміду (8,70мл) в тетрагідрофурани (150мл) повільно додають розчин діізопропіламіду літію (31,25мл, 3М розчин) в 125мл тетрагідрофурани при температурі $-78^{\circ}C$. Реакційну суміш перемішують протягом 5хв. і потім додають етиліодид (16,0мл, 200ммоль). Суміш поступово нагрівають до температури $0^{\circ}C$ протягом більше 2год. Реакційну суміш гасять насиченим розчином NH_4Cl і потім екстрагують простим ефіром (4x100мл). Ефірний шар промивають насиченим розчином солі, сушать (безводний сульфат магнію), концентрують і очищають флеш-хроматографією на колонці, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (4:1) з одержанням проміжної сполуки 2 (1,20г, 20%).

Проміжна сполука 3



Стадія А

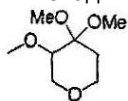


До суміші 5,6-дигідро-4-метокси-2Н-пірану (10,0г, 87,5ммоль) в метанолі (200мл.) при температурі $0^{\circ}C$ краплями додають розчин 3-хлорпероксибензойної кислоти (30,2г, 175ммоль) в

метанолі (50мл) через додаткову лійку. Одержаний розчин перемішують протягом 5год., даючи йому нагріватись до кімнатної температури. Метанол видаляють при зниженому тиску з одержанням білої твердої речовини. Речовину розчиняють в 500мл дихлорметану і охолоджують до температури 0°C. До суміші, що енергійно перемішується, порціями додають надлишок твердого гідроксиду кальцію (50-60г). Після перемішування протягом ще 30хв. суміш фільтрують через шар целюліти і фільтрат випаровують при зниженому тиску з одержанням 11,62г (82%) бажаного продукту у вигляді прозорої олії.

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 3,88-3,80 (м, 2H), 3,73-3,68 (м, 2H), 3,54-3,48 (м, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,27 (с, 3H), 2,00-1,93 (м, 1H), 1,82-1,77 (м, 1H).

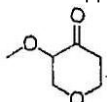
Стадія В



До охолодженого (0°C) розчину продукту зі стадії А, проміжної сполуки 3 (9,40г, 58,0ммоль) в тетрагідрофурані (200 мл) в атмосфері азоту повільно додають NaNH (2,32г, 58,0ммоль) і одержану суспензію перемішують протягом 1год. при температурі 0°C. Потім до суспензії через шприц додають йодметан (7,22мл, 116ммоль) і одержану суміш перемішують протягом ночі, даючи їй нагріватись до кімнатної температури. Реакцію гасять насиченим розчином хлориду амонію (200мл) і органічний шар потім видаляють, використовуючи ділильну лійку. Водний шар екстрагують простим ефіром (3×150мл) і всі органічні шари об'єднують, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і випаровують у вакуумі. Очищення проводять флеш-хроматографією на колонці, використовуючи градієнтне елювання сумішшю 10-60% простий ефір/гексан з одержанням 8,46г (83%) бажаного продукту у вигляді прозорої олії.

¹H ЯМР(500МГц, CDCl₃) δ 3,98 (дд, J=2,5, 12,4Гц, 1H), 3,77 (ддд, J=3,5, 7,1, 10,8Гц, 1H), 3,57 (дд, J=1,4, 12,4Гц, 1H), 3,50 (дд, J=2,5, 11,7Гц, 1H), 3,46 (с, 3H), 3,25 (с, 3H), 3,22 (с, 3H), 3,22-3,20 (м, 1H), 1,96 (ддд, J=4,7, 11,8, 16,5Гц, 1H), 1,75 (уш.дд, a=1,7, 14,2Гц, 1H).

Стадія С

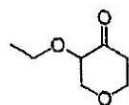


Розчин продукту зі стадії В, проміжної сполуки 3 (3,0г, 17,04ммоль) в суміші тетрагідрофуран/вода (60мл/10мл) обробляють концентрованою хлористоводневою кислотою (6мл) і одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Суміш концентрують у вакуумі для видалення тетрагідрофурану і потім водний шар екстрагують простим ефіром (6×50 мл). Органічні шари об'єднують, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і випаровують при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки 24 (1,75г, 79%) у вигляді прозорої олії.

¹H ЯМР(500МГц, CDCl₃) δ 4,23 (ддд, J=1,2, 11,4, 12,4Гц, 1H), 4,15-4,09 (м, 1H), 3,82 (дд,

J=5,95, 8,7Гц, 1H), 3,74 (ддд, J=5,5, 8,5, 13,6Гц, 1H), 3,56 (дд, J=8,8, 11,3Гц, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,61 (арр дд, J=5,0, 8,9Гц, 2H).

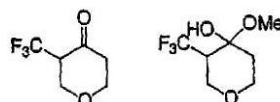
Проміжна сполука 4



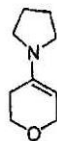
До суміші 5,6-дигідро-4-метокси-2H-пірану (0,5г, 4ммоль) в суміші ацетонітрил/вода (15мл, 1:1) при кімнатній температурі додають біс(тетрафторборат) 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-діазоніабіцикло[2.2.2]октану (1,5г, 4,4ммоль, SELECTFLUOR™) однією порцією і одержану реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі до завершення реакції. Потім додають твердий NaCl і реакційну суміш екстрагують простим ефіром (4×50мл). Ефірний шар сушать (безводний сульфат магнію) і концентрують з одержанням 0,34г (65%) вказаної в заголовку сполуки, яка не вимагає подальшого очищення.

¹H ЯМР(500МГц, CDCl₃) δ 4,95 (м, -1H), 4,4-4,21 (м, 2H), 3,72-3,65 (м, 2H), 2,75 (м, 2H).

Проміжна сполука 6

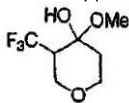


Стадія А



Суміш тетаргідро-4H-піран-4-ону (10,0г, 100ммоль) і піролідину (11г, 150ммоль) перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Надлишок піролідину видаляють у вакуумі і залишок сушать протягом ночі у високому вакуумі. Енамін одержують у вигляді жовтої рідини (14,7г), яку використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Стадія В



Енамін, одержаний на стадії А, проміжну сполуку 6 (1,54г, 10ммоль) і 4-N,N-диметилпіридин (1,22г) обробляють N,N-диметилформамідом (25мл). Суміш охолоджують до температури 0°C і додають твердий трифторметансульфонат 5-(трифторметил)добензотіофенію (4,0г, 10ммоль). Одержану суміш перемішують при температурі 0°C протягом 1год., потім гасять 30мл концентрованої водної HCl. Одержану суміш перемішують протягом 2год. і потім екстрагують простим ефіром (4×70мл). Об'єднані ефірні шари промивають водою (50мл) і насиченим розчином солі (50мл), сушать над Na₂SO₄, фільтрують і випаровують. Залишок очищають на силікагелі (елюент: 10% ефір/гексан) з одержанням двох компонентів. Більш полярний компонент (200мг) є бажаним продуктом. ¹H-ЯМР показав, що продукт може існувати у формі напівкеталю.

^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3) δ 4,43-3,38 (м, 5H), 3,24, 3,18 (сс, 3H) 2,52 (м, 1H), 1,82 (м, 1H).

Менш полярний продукт (100мг) підтверджують* як альфа-альфа'-дитрифторметилтетрагідро-4Н-піран-4-он.

^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3) δ 4,59 (дд, 2H), 3,24, 3,80 (т, $J=1,3$ Гц, 2H), 3,42 (м, 2H).

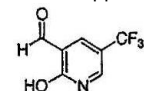
Проміжна сполука 7



До розчину 5-трифторметил-2-піридиналю (51г, 310ммоль) і ацетату натрію (26,2г, 319ммоль) в крижаній оцтовій кислоті (200мл) додають бром (16,7мл, 325ммоль) і одержану суміш нагрівають до температури 80°C протягом 2,5год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і потім випаровують при зниженому тиску. Залишок нейтралізують насиченим NaHCO_3 розчином і екстрагують етилацетатом (3×200мл). Органічні шари об'єднують, сушать над MgSO_4 , фільтрують і випаровують у вакуумі з одержанням 74,45г (98%) неочищеного продукту.

^1H ЯМР(400МГц, CDCl_3) δ 8,04 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,89 (м, 1H).

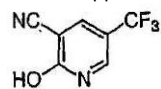
Стадія В



В атмосфері азоту заміщений піридин, описаний на стадії А, проміжну сполуку 7 (48,8г, 202ммоль) додають невеликими порціями до суспензії NaH (8,9г, 220ммоль) в безводному тетрагідрофурані (500мл). Після завершення додавання проміжної сполуки реакційну суміш охолоджують до температури -78°C і обробляють трет-бутиллітієм (260мл, 444ммоль), який додають краплями через шприц. Після перемішування протягом 5хв. повільно додають N,N -диметилформамід (50мл, 707ммоль) для підтримки температури розчину нижче -50°C. Одержану суміш потім перемішують протягом 10год., даючи їй нагріватись до кімнатної температури. Суміш гасять 2н HCl і потім розбавляють етилацетатом (1000мл). Органічний шар відділяють, промивають насиченим розчином солі, сушать над MgSO_4 і випаровують у вакуумі. Бажаний продукт осаджують з етилацетату і гексану і фільтрують з одержанням світло-коричневої твердої речовини (28,55г, 74%).

^1H ЯМР(500МГц, CD_3OD) δ 10,13 (с, 1H), 8,21 (с, 2H).

Стадія С

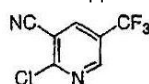


Суміш проміжної сполуки зі стадії В, проміжної сполуки 7 (18г, 95ммоль), формиату натрію (7,1г, 110ммоль), гідрохлориду гідроксиламіну (7,3г, 110ммоль) і мурашиної кислоти (150мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. і потім нагрівають до температури кипіння зі зворотно-

ним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують і дають вистояватись при кімнатній температурі протягом 7 днів. Реакційну суміш виливають у воду і екстрагують етилацетатом (3х). Об'єднані органічні шари промивають водою (2х), насиченим NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі з одержанням бажаного продукту у вигляді коричневого порошку (17,84г, 90%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,37 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,19 (кв, $J=0,7$ Гц, 0,3Гц, 1H).

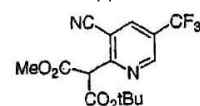
Стадія D



До суміші оксихлориду фосфору (13,4мл, 144ммоль) і хіноліну (8,7мл, 73ммоль) додають продукт зі стадії С, проміжну сполуку 8 (24,6г, 131ммоль) і одержану суміш нагрівають до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 3год. Реакційну суміш охолоджують до температури 100°C перед повільним додаванням води (70мл). Потім суміш охолоджують до кімнатної температури і обережно нейтралізують насиченим NaHCO_3 розчином. Водний шар екстрагують етилацетатом (3х) і органічні шари об'єднують, сушать над MgSO_4 , фільтрують і випаровують у вакуумі. Неочищений продукт очищають флеш-хроматографією з одержанням (23,5г, 87%) бажаної сполуки.

^1H ЯМР(500МГц, CDCl_3) δ 8,88 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,26 (д, $J=2,5$ Гц, 1H).

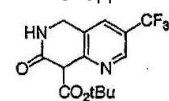
Стадія Е



До суспензії NaH (7,8г, 200ммоль) в тетрагідрофурані (100мл) в атмосфері азоту краплями додають розчин трет-бутилметилмалонату (20мл, 120ммоль) в безводному тетрагідрофурані (100мл) через шприц. Реакційну суміш перемішують протягом 0,5год., потім повільно додають розчин проміжної сполуки, одержаної на стадії D, проміжну сполуку 8 (20,1г, 97,6ммоль) в тетрагідрофурані (200мл), через шприц. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, потім гасять насиченим розчином NH_4Cl . Органічний шар відділяють і водний шар екстрагують етилацетатом (3х). Об'єднані органічні шари промивають водою (3х), сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і випаровують у вакуумі. Флеш-хроматографія дає 31,76г (95%) чистого бажаного продукту.

^1H ЯМР(500МГц, CDCl_3) δ 9,03 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,25 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 1,52 (с, 9H).

Стадія F

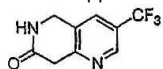


Суспензію Ni Ренея (1г) і продукту зі стадії Е, проміжну сполуку 7 (18,2г, 52,9ммоль) в етанолі (130мл) вміщують на апарат Парра і гідрують при 40ф/д² H_2 протягом ночі. Суспензію фільтрують через целіт і фільтрат випаровують у вакуумі з

одержанням 16,35г (98%) неочищеного продукту.

^1H ЯМР(500МГц, CDCl_3) δ 8,83 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 4,83 (д, $J=16\text{Гц}$, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,49 (д, $J=16\text{Гц}$, 1H), 1,45 (с, 9H).

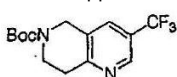
Стадія G



До суміші продукту зі стадії J, проміжної сполуки 7 (16г, 51ммоль) в-дихлорметані (60мл) додають ТФОК (30мл) і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 0,5год. Розчин випаровують при зниженому тиску і залишок розчиняють в дихлорметані. Суміш нейтралізують повільним додаванням розчину насиченого бікарбонату натрію і органічний шар видаляють. Водний шар екстрагують дихлорметаном (4х) і об'єднані органічні шари сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і випаровують у вакуумі з одержання 10,42г (95%) бажаного продукту.

^1H ЯМР(500МГц, CDCl_3) δ 8,81 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 4,63 (с, 2H), 3,90 (с, 2H).

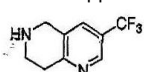
Стадія H



До розчину продукту зі стадії G, проміжної сполуки 7 (18,0г, 83,3ммоль) в тетрагідрофурані (50 мл) додають 1,0М борану в тетрагідрофурані (417мл, 420ммоль) і одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин випаровують при зниженому тиску і залишок обробляють розчином 1% HCl /метанол. Одержану суміш нагрівають до температури 50°C протягом ночі для розкладання комплексу борану. Обробку кислим метанолом повторюють двічі для того, щоб пересвідчитися у видаленні комплексу борану. Розчин такого неочищеного продукту (83,3ммоль, приблизно 100% перетворення) і діізопропілетиламіну (43мл, 250ммоль) в дихлорметані обробляють ди-трет-бутилдикарбонатом (35,4г, 167ммоль) і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою і насиченим розчином солі. Водні шари об'єднують і знову промивають дихлорметаном (2х). Потім об'єднані органічні шари сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і випаровують досуха. Неочищений продукт очищають флеш-хроматографією і РХСТ з одержанням (11,89г, 47%) у вигляді жовтої твердої речовини.

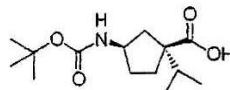
^1H ЯМР(500МГц, CDCl_3) δ 8,69 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 4,67 (с, 2H), 3,79 (т, $J=6,0\text{Гц}$, 2H), 3,08 (т, $J=5,5\text{Гц}$, 2H), 1,51 (с, 9H).

Стадія I



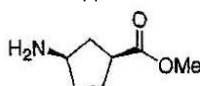
Продукт, описаний на стадії H, проміжну сполуку 8 (11,89г) обробляють розчином 4н HCl в діоксані. Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. і потім випаровують у вакуумі з одержанням проміжної сполуки 8 (10,85г, 99%) у вигляді жовтого порошку. РХ-МС для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2$ розраховано 202,07, знайдено $[\text{M}+\text{H}]^+$ 203,0.

Проміжна сполука 8



Методика A

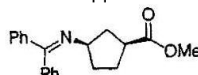
Стадія A



Суміш (1S)-(+)-2-азабікло[2.2.1]гепт-5-ен-3-ону (10,3г, 94,4ммоль) в етилацетаті (200мл) і 10% Pd/C (0,5г) гідрують при кімнатній температурі. Через 24 години реакційну суміш фільтрують і випаровують, залишаючи менше 10,4г (100%) продукту, який вміщують в 250мл метанолу і HCl (12М, 6мл). Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі доти, доки реакція не завершиться (72год.). Випаровування метанолу з подальшим сушінням у високому вакуумі дає вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (16,0г, 96%).

^1H ЯМР (500МГц, D_2O): δ 3,70 (с, 3H), 3,01 (м, 1H), 2,38 (м, 1H), 2,16-1,73 (м, 6H).

Стадія B

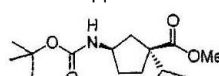


До суспензії проміжної сполуки зі стадії A (10,2г, 56,8ммоль) в сухому дихлорметані (200мл) додають бензофенонімін (10,2г, 56,8ммоль) при кімнатній температурі і одержану суміш перемішують протягом 24год. Реакційну суміш фільтрують і фільтрат випаровують з одержанням жовтого масла, яке розтирають з простим ефіром (100мл), фільтрують і випаровують. Цю операцію повторюють двічі, щоб пересвідчитися, що продукт не містить домішки хлориду амонію.

Одержану олію ретельно сушать у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки (18,03г, >100%) і вона не вимагає подальшого очищення.

^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): δ 7,5-7,18 (м, 10H), 3,75 (м, 1H), 3,7 (с, 3H), 2,78 (м, 1H), 2,26-1,71 (м, 6H).

Стадія C

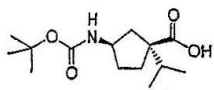


До розчину діізопропіламіду літію (одержаного з діізопропіламіну (7,7г, 76ммоль) і н-бутиллітію (30,4мл, 2,5М в гексані, 76ммоль) в тетрагідрофурані (120мл) при температурі -78°C додають простий ефір зі стадії B (18,0г, 56,8ммоль). Одержаний розчин червоного кольору перемішують протягом 20хв., потім гасять 2-йодпропаном (14,9г, 88ммоль). Реакційну суміш поступово нагрівають протягом 3 годин до температури 0°C і таку температуру підтримують протягом ще 3 годин. Реакцію гасять водою і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою, насиченим розчином солі, сушать (безводний сульфат магнію) і концентрують з одержанням олії. До розчину неочищеної основи Шиффа (20,0г) в тетрагідрофурані (100мл) додають HCl (5,0мл, 12М). Одержану реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3год. Після видалення всіх

летких речовин гідрохлоридну сіль вміщують в дихлорметан (250мл), додають насичений розчин бікарбонату натрію (250мл) і ди-трет-бутилдикарбонат (26,0г, 1,4екв.). Одержану суміш відділяють і промивають водою, насиченим розчином солі, сушать (безводний сульфат магнію) і концентрують з одержанням олії. Очищення флеш-хроматографією на колонці (елюент: гексан/етилацетат 19:1) дає бажаний продукт (4,91г, 30%).

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 4,79 (уш., 1H), 4,01 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,18-1,60 (м, 6H), 1,44 (с, 9H), 0,87 (д, J=6, 9Гц, 3H), 0,86 (д, J=6,9Гц, 3H).

Стадія D

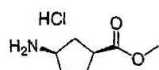


До розчину складного ефіру зі стадії C (4,91г, 17; 2ммоль) в метанолі (100мл) додають розчин LiOH (3,6г, 85ммоль) у воді (20мл) і тетрагідрофурані (10мл). Одержану суміш нагрівають до температури 80°C до завершення реакції (18год). Метанол видаляють у вакуумі і неочищений продукт вміщують в суміш вода/етилацетат (200мл, 1:4) і охолоджують до температури 0°C. Кислотність суміші доводять до pH6. Шар етилацетату відділяють, промивають водою, насиченим розчином солі, сушать (безводний сульфат магнію) і концентрують з одержанням олії. Очищення флеш-хроматографією на колонці (елюент: гексан/етилацетат 1:1+2% AcOH) дає проміжну сполуку 8 (3,9г, 84%).

¹H ЯМР(500МГц, CDCl₃): 11,36 (уш., 1H), 6,49 (уш., 1H), 4,83 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,30-1,55 (м, 6H), 1,46 (с, 9H), 0,94 (д, J=6,9Гц, 3H), 0,933 (д, J=6,9Гц, 3H).

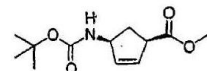
Методика B

Стадія A



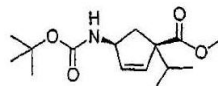
Комерційно доступну (1R,4S)-4-аміноциклопент-2-ен-1-карбонову кислоту перетворюють в гідрохлорид метилового ефіру класичним методом.

Стадія B



До суспензії аміну зі стадії A (6,31г, 35,5ммоль) в ацетоні (40мл), воді (20мл) порціями додають твердий NaHCO₃ (6,6г, 78ммоль). Через 5хв. додають розчин ди-трет-бутилдикарбонату (8,5г, 39ммоль) в ацетоні (60мл) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі. Через 3год. ацетон видаляють у вакуумі і залишок розділяють між простим ефіром (500мл) і насиченим водним розчином NaHCO₃ (120мл). Ефірний шар додатково промивають водним розчином NaHCO₃ (1×100мл), насиченим розчином солі (1×100мл), сушать над безводним Na₂SO₄, концентрують і очищають флеш-хроматографією (15% етилацетат/гексан) з одержанням продукту (7,25г, 85%).

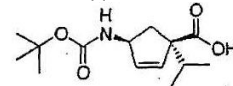
Стадія C



До розчину біс(триметилсиліл)аміду літію (10,4г, 62,1ммоль) в тетрагідрофурані (100мл) додають розчин проміжної сполуки зі стадії B (6,71г, 27,8ммоль) в тетрагідрофурані (10мл) протягом 10хв. при температурі -78°C. Одержаний розчин перемішують при температурі -78°C протягом 30хв., потім додають однією порцією ізопропілідид (3,3мл, 33ммоль). Реакційну суміш нагрівають до температури -25°C і цю температуру підтримують протягом ночі. Потім реакцію гасять насиченим водним розчином NH₄Cl (250мл). Органічний шар відділяють і водний шар далі екстрагують діетиловим ефіром (3×100мл). Об'єднані органічні шари потім промивають насиченим розчином солі (1×100мл), сушать над безводним Na₂SO₄, фільтрують, концентрують і очищають флеш-хроматографією (5-10% етилацетат/гексан) з одержанням продукту (5,66г, 72%) у вигляді прозорої олії (цис/транс=4,3/1).

¹H ЯМР(500МГц, CDCl₃) цис-ізомер: δ 5,79 (с, 2H), 4,75 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,28-2,20 (м, 2H), 2,0 (дд, J=15, 4Гц, 1H), 1,45 (с, 9H), 0,85 (д, J=6, 6Гц, 3H), 0,81 (д, J=7Гц, 3H).

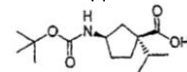
Стадія D



До розчину продукту зі стадії C (1,6г, 5,7ммоль) в тетрагідрофурані (50мл), метанолі (50мл) і воді (10мл) додають моногідрат LiOH (400мг) і реакційну суміш нагрівають до температури кипіння зі зворотним холодильником доти, доки ТШХ не покаже завершення реакції. Органічні розчинники видаляють у вакуумі і водний шар промивають простим ефіром (1х) і потім повільно підкисляють концентрованою HCl до досягнення pH4. Одержану суспензію екстрагують CH₂Cl₂ (3х). Об'єднані органічні шари сушать над безводним MgSO₄, фільтрують і концентрують з одержанням продукту у вигляді суміші двох цис/транс/ізомерів (1,5г) у вигляді пінистої твердої жовтої речовини. Цю тверду речовину розчиняють в етилацетаті (2мл) при нагріванні і розбавляють гексаном (50мл) з одержанням прозорого розчину. Розчин охолоджують до кімнатної температури протягом 1год. і потім витримують при температурі -25°C в холодильнику протягом ночі. Транс-ізомер кристалізується разом з деякою кількістю бажаного цис-ізомеру (500 мг всі). Маточний розчин збирають і концентрують з одержанням вказаної в заголовку сполуки (1г, 66%, тільки цис-ізомер).

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) цис-ізомер: δ 5,80 (м, 2H), 4,80 (м, 1H), 2,40-2,20 (м, 2H), 2,15-2,0 (м, 1H), 1,5 (м, 9H), 1,0-0,8 (м, 3H).

Стадія E

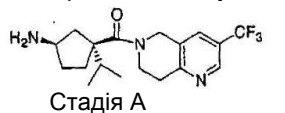


До розчину продукту зі стадії D (1г) в етанолі (30мл) додають 10% Pd/C (100мг) і одержану суміш перемішують в апараті Парра при тиску 50ф Н₂ протягом ночі. Суміш фільтрують через целіт і концентрують у вакуумі з одержанням вказаної в

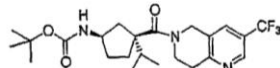
заголовку сполуки (1г, 99%).

^1H ЯМР(500МГц, CDCl_3): 11,36 (уш., 1H), 6,49 (уш., 1H), 4,83 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,30-1,55 (м, 6H), 1,46 (с, 9H), 0,94 (д, $J=6,9\text{Гц}$, 3H), 0,933 (д, $J=6,9\text{Гц}$, 3H).

Проміжна сполука 9



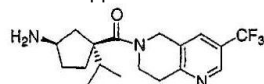
Стадія А



Проміжну сполуку 8 (4,6г, 16ммоль) і проміжну сполуку 11 (4,0г, 14ммоль) спочатку сушать азеотропною перегонкою з толуолом (3×50мл) і вміщують у високий вакуум на 30хв. В атмосфері азоту послідовно додають 4-диметиламінопіридин (1,08г, 8,60ммоль), безводний дихлорметан (40мл) і діізопропілетиламін (7,0мл, 40ммоль). Після перетворення проміжної сполуки 8 в розчин додають гексафторфосфат бром-трис-піролідинофосфонію (6,80г, 14,3ммоль), з негайним додаванням ще діізопропілетиламіну (7,0мл, 40ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і потім гасять насиченим NaHCO_3 . Водний шар знову промивають дихлорметаном (3×50мл) і органічні шари об'єднують, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і випаровують у вакуумі. Неочищений продукт очищають флеш-хроматографією на колонці (ступінчастий градієнт 0-60% етилацетат/гексан) з одержанням продукту (4,80г, 74%) у вигляді жовтої піни.

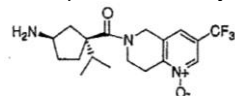
^1H ЯМР(500МГц, CDCl_3) δ 8,72 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 4,88 (уш.д, $J=17,0\text{Гц}$, 1H), 4,78 (д, $J=17,6\text{Гц}$, 1H), 4,04-3,84 (м, 2H), 3,52 (уш.с, 1H), 3,12 (уш.т, $J=5$, 6Гц, 1H), 2,32-2,06 (м, 3H), 1,98-1,70 (м, 4H), 1,64-1,54 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 0,92-0,82 (м, 6H). РХ-МС для $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ розраховано 4555,24, знайдено $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456,2.

Стадія В

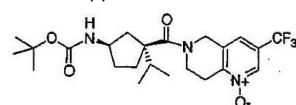


Продукт зі стадії В, проміжну сполуку 19 (1,2г, 2,6ммоль) розчиняють з 4н HCl в діоксані (50мл) і одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Реакційну суміш випаровують у вакуумі з одержанням продукту (904мг, 97%) у вигляді білого порошку. РХ-МС для $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ розраховано 355,20, знайдено $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356,2.

Проміжна сполука 10



Стадія А

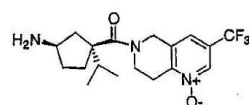


До розчину продукту, описаного на стадії А, проміжної сполуки 19 (2,0г, 4,4ммоль) в дихлорметані (80мл) додають 3-хлорпероксибензойну кислоту (2,11г, 8,83ммоль) і одержаний розчин пере-

мішують протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш охолоджують до температури 0°C і, при енергійному перемішуванні, порціями додають твердий гідроксид кальцію (близько 6г). Суспензію перемішують протягом ще 30хв., потім фільтрують через целіт для видалення всіх твердих речовин. Фільтрат випаровують у вакуумі і залишок очищають РХСТ (градієнтне елюювання 40-100% етилацетат/гексан) з одержанням 1,32г (64%) бажаної сполуки.

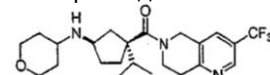
^1H ЯМР(500МГц, CDCl_3) δ 8,46 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 4,88 (уш.д, $J=17,2\text{Гц}$, 1H), 4,78 (д, $J=17,7\text{Гц}$, 1H), 4,05-3,84 (м, 2H), 3,12 (уш.с, 1H), 2,34-2,06 (м, 3H), 1,88-1,70 (м, 4H), 1,62-1,54 (м, 1H), 1,43 (с, 9H), 0,90-0,85 (м, 6H). РХ-МС для $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ розраховано 471,20, знайдено $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472,2.

Стадія В



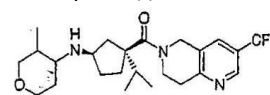
Продукт зі стадії В, проміжну сполуку 20 (1,32г, 2,82ммоль) розчиняють в 4н HCl в діоксані (50мл) і одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Реакційну суміш випаровують у вакуумі з одержанням продукту (1,10г, 98%) у вигляді білого порошку. РХ-МС для $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ розраховано 371,20, знайдено $[\text{M}+\text{H}]^+$ 372,2.

Приклад 1



Розчин проміжної сполуки 9 (980мг, 2,08ммоль), тетрагідро-4Н-піран-4-ону (320мг, 3,13ммоль), діізопропілетиламіну (1,10мл, 6,24ммоль) і дроблених молекулярних сит (4А, 500мг) в дихлорметані (50мл) обробляють триацетоксиборгідридом натрію (2,20г, 10,4ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасять насиченим розчином бікарбонату натрію (50мл) і розбавляють 25мл дихлорметану. Органічний шар відділяють і водний шар промивають дихлорметаном (2×25мл). Органічні шари об'єднують, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і випаровують при зниженому тиску. Неочищений продукт очищають ВЕРХ з оберненою фазою з одержанням сполуки Прикладу 1 (915мг, 86,0%). РХ-МС для $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ розраховано 439,24, знайдено $[\text{M}+\text{H}]^+$ 440,2.

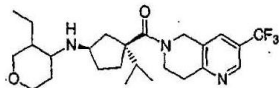
Приклад 2



Розчин проміжної сполуки 9 (304мг, 0,712ммоль), проміжної сполуки 1 (160мг, 1,42ммоль), діізопропілетиламіну (370мкл, 2,14ммоль) і дроблених молекулярних сит (4А, 150мг) в дихлорметані (25мл) обробляють триацетоксиборгідридом натрію (755мг, 3,56ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасять насиченим розчином бікарбонату натрію (25мл) і розбавляють 25мл дихлорметану. Органічний шар відділяють і водний шар промивають дихлорметаном (2×20мл). Органічні шари об'єднують, сушать над безводним сульфо-

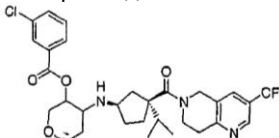
том натрію, фільтрують і випаровують при зниженому тиску. Залишок очищають препаративною ТШХ (елюент: 0,5% NH_4OH /5% метанол/94,5% CH_2Cl_2) з одержанням 239мг (74%) кінцевого продукту у вигляді суміші діастереомерів. Цис- і транс-рацемати відносно піранового кільця розділяють ВЕРХ на колонці з Preparative ChiralCel OD (елюент: 5% етанол/95% гексан). Цис- рацемат далі відділяють на колонці з Preparative ChiralCel AD (елюент: 5% етанол/95% гексан). РХ-МС для $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ розраховано 453,26, знайдено $[\text{M}+\text{H}]^+$ 52 454,30.

Приклад 3



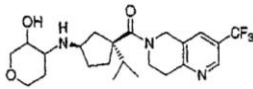
Продукт одержують за методикою прикладу 2 за виключенням того, що проміжну сполуку 1 замінюють проміжною сполукою 2. Очищення препаративною ТШХ (елюент: 0,5% NH_4OH /5% метанол/94,5% CH_2Cl_2) дає 203мг (92%) у вигляді суміш чотирьох діастереомерів. Окремі ізомери одержують очищенням ВЕРХ на колонці з Preparative ChiralCel OD, елюючи 5% етанол/95% гексаном при швидкості потоку 9мл/хв. РХ-МС для $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ розраховано 467,28, знайдено $[\text{M}+\text{H}]^+$ 468,3 для всіх 4 ізомерів.

Приклад 4



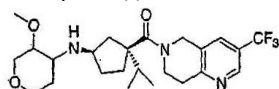
Продукт одержують за методикою прикладу 2 за винятком того, що проміжну сполуку 1 замінюють проміжною сполукою 5. Очищення дає 312мг (88%) продукту у вигляді суміші чотирьох діастереомерів. РХ-МС для $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4$ розраховано 593,23, знайдено $[\text{M}+\text{H}]^+$ 594,3.

Приклад 5



До розчину продукту, описаного в прикладі 4 (286мг, 0,482ммоль), в метанолі додають 0,5М розчин метоксиду натрію в метанолі (1,2мл, 0,58ммоль) і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. Після завершення реакції суміш випаровують у вакуумі і очищають препаративною ТШХ (елюент: 1,0% NH_4OH /10% метанол/89% CH_2Cl_2) з одержанням сполуки прикладу 21 (201мг, 91,6%) у вигляді суміші чотирьох діастереомерів. РХ-МС для $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ розраховано 455,24, знайдено $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456,25.

Приклад 6



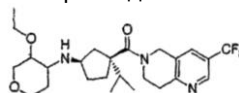
Розчин проміжної сполуки 9 (500мг, 1,17ммоль), проміжної сполуки 3 (458мг, 3,51ммоль), діізопропілетиламіну (407мкл, 2,34ммоль) і дроблених молекулярних сит (4А, 250мг) в дихлорметані (25мл) обробляють триацетоксиборгидридом натрію (1,24г, 5,85ммоль) і пе-

ремішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасять насиченим розчином бікарбонату натрію (25мл) і розбавляють 25мл дихлорметану. Органічний шар відділяють і водний шар промивають дихлорметаном (2×20мл). Органічні шари об'єднують, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і випаровують при зниженому тиску. Залишок очищають препаративною ТШХ (елюент: 1,0% NH_4OH /10% метанол/89% CH_2Cl_2) з одержанням 210мг (86%) кінцевого продукту у вигляді суміші чотирьох діастереомерів. Окремі ізомери одержують ВЕРХ на колонці з Preparative ChiralCel OD, елюючи 20% етанолом і 80% гексаном при швидкості потоку 9 мл/хв. РХ-МС для $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ розраховано 469,21, знайдено $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470,2 для всіх 4 ізомерів.

3-й ізомер з колонки ChiralCel OD: ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3) δ 8,72 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 4,87 (уш.д, J=17,2Гц, 1H), 4,75 (д, J=17,4Гц, 1H), 4,12 (дд, J=3,1, 12,4Гц, 1H), 3,99-3,86 (м, 3H), 3,47-3,39 (м, 1H), 3,41 (с, накладення, 3H), 3,35-3,30 (м, 2H), 3,20-3,08 (м, 3H), 2,87-2,80 (м, 1H), 2,62-2,54 (м, 1H), 2,16-2,02 (м, 2H), 1,95 (уш.с, 1H), 1,88-1,81 (м, 1H), 1,78-1,57 (м, 6H), 1,41-1,32 (м, 1H), 0,96 (д, J=6,7Гц, 3H), 0,84 (д, J=6,6Гц, 3H).

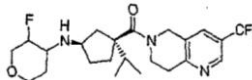
4-й ізомер з колонки ChiralCel OD: ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3) δ 8,72 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 4,87 (уш.д, J=17,6Гц, 1H), 4,75 (д, J=17,5Гц, 1H), 4,10 (дд, J=3,1, 12,3Гц, 1H), 3,99-3,88 (м, 3H), 3,46-3,39 (м, 1H), 3,41 (с, накладення, 3H), 3,35-3,30 (м, 2H), 3,17-3,09 (м, 3H), 2,86-2,80 (м, 1H), 2,64-2,55 (м, 1H), 2,16-2,10 (м, 1H), 2,05 (уш.с, 1H), 1,95-1,82 (м, 2H), 1,76-1,55 (м, 6H), 1,33-1,24 (м, 1H), 0,95 (д, J=6,7Гц, 3H), 0,83 (д, J=6,6Гц, 3H).

Приклад 7



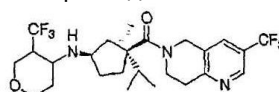
Продукт одержують за методикою прикладу 2 за винятком того, що проміжну сполуку 1 замінюють проміжною сполукою 4. Окремі ізомери одержують очищенням ВЕРХ на колонці з Preparative ChiralCel OD, елюючи 15% етанолом і 85% гексаном при швидкості потоку 9мл/хв. РХ-МС для $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ розраховано 483,23, знайдено $[\text{M}+\text{H}]^+$ 484,2 для всіх 4 ізомерів.

Приклад 8



Продукт одержують за методикою прикладу 2 за винятком того, що проміжну сполуку 1 замінюють проміжною сполукою 5. РХ-МС для $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ розраховано 457,23, знайдено $[\text{M}+\text{H}]^+$ 458,2 для всіх 4 ізомерів.

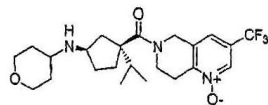
Приклад 9



Продукт одержують за методикою прикладу 2 за винятком того, що проміжну сполуку 1 замінюють проміжною сполукою 6. Окремі ізомери одержують очищенням ВЕРХ на колонці з Preparative ChiralCel OD, елюючи 5% етанолом і 95% гексаном при швидкості потоку 9мл/хв. РХ-МС для

$C_{24}H_{31}F_6N_3O_2$ розраховано 507,23, знайдено $[M+H]^+$ 508,2 для всіх 4 ізомерів.

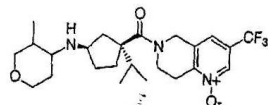
Приклад 10



Розчин проміжної сполуки 10 (641мг, 1,60ммоль), тетрагідро-4Н-піран-4-ону (220мг, 2,24ммоль), діізопропілетиламіну (279мкл, 1,60ммоль) і дроблених молекулярних сит (4А, 320мг) в дихлорметані (20мл) обробляють триацетоксиборгідрідом натрію (1,70г, 8,00ммоль) і перемішують при кімнатній температурі не більше 5год. Реакцію гасять насиченим розчином бікарбонату натрію (50мл) і розбавляють 30мл дихлорметану. Органічний шар відділяють і водний шар промивають дихлорметаном (2×30мл). Органічні шари об'єднують, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і випаровують при зниженому тиску. Неочищений продукт очищають препаративною ТШХ (елюент: 0,75% NH_4OH /7,5% метанол/91,75% CH_2Cl_2) з одержанням 626мг (86%) кінцевого продукту.

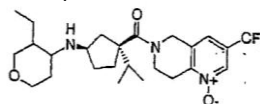
1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$) δ 8,45, (с, 3H), 7,25 (с, 1H), 4,88 (уш.д, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,77 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 4,00-3,85 (м, 4H), 3,41 (app т, $J=11,7$ Гц, 2H), 3,22, (р, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,13-3,07 (м, 2H), 2,82-2,74 (м, 1H), 2,54-2,47 (м, 1H), 2,14 (дд, $J=6,8$, 12,8Гц, 1H), 2,07-2,00 (м, 1H), 1,94-1,86 (м, 2H), 1,84-1,77 (м, 3H), 1,65-1,57 (м, 2H), 1,46-1,26 (м, 3H), 0,93 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,83 (д, $J=6,8$ Гц, 3H). РХ-МС для $C_{23}H_{32}F_3N_3O_3$ розраховано 455,24, знайдено $[M+H]^+$ 456,20.

Приклад 11



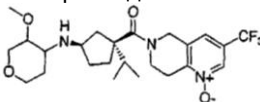
Продукт одержують за методикою прикладу 10 за винятком того, що тетрагідро-4Н-піран-4-он замінюють проміжною сполукою 1. Окремі ізомери одержують очищенням ВЕРХ на колонці з Preparative ChiralCel OD, елюючи 7% етанолом і 93% гексаном при швидкості потоку 9мл/хв. РХ-МС для $C_{24}H_{34}F_3N_3O_3$ розраховано 469,24, знайдено $[M+H]^+$ 470,20 для всіх 4 ізомерів.

Приклад 12



Продукт одержують за методикою прикладу 10 за винятком того, що тетрагідро-4Н-піран-4-он замінюють проміжною сполукою 2. Окремі ізомери одержують очищенням ВЕРХ на колонці з Preparative ChiralCel OD, елюючи 5% етанолом і 95% гексаном при швидкості потоку 9 мл/хв. РХ-МС для $C_{25}H_{36}F_3N_3O_3$ розраховано 483,24, знайдено $[M+H]^+$ 484,20 для всіх 4 ізомерів.

Приклад 13



Продукт одержують за методикою прикладу 10 за винятком того, що тетрагідро-4Н-піран-4-он замінюють проміжною сполукою 3. Окремі ізомери одержують очищенням ВЕРХ на колонці з Preparative ChiralCel OD, елюючи 21% етанолом і 79% гексаном при швидкості потоку 9мл/хв. ЖХ-МС для $C_{24}H_{34}F_3N_3O_4$ розраховано 485,25, знайдено $[M+H]^+$ 486,30 для всіх 4 ізомерів.

Хоча дана сполука описана і проілюстрована конкретними варіантами, фахівцеві в даній галузі техніки буде зрозуміло, що різна адаптація, зміни, модифікації, заміщення, видалення або додавання можуть бути зроблені не виходячи за рамки і об'єм даного винаходу. Наприклад, можуть застосовуватись ефективні дози, які відрізняються від визначених доз, вказаних вище, внаслідок зміни реакції ссавця, що лікується, за будь-якою з показань сполукою, вказаною вище. Фармакологічні реакції, що також спостерігаються, можуть змінюватись згідно і в залежності від певної вибраної активної сполуки, або присутніх фармацевтичних носіїв, а також типу лікарської форми і способу введення, і такі очікувані варіації або відмінності в результатах розглядаються в об'єктах і практиці даного винаходу. Тому мається на увазі, що даний винахід визначений представленою нижче формулою винаходу, і пункти вказаної формули винаходу трактуються так широко, наскільки це розумно.