



УКРАЇНА

(19) UA (11) 74912 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985

A61P 3/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) БЕТА-АМІНОТЕТРАГІДРОІМІДАЗО-(1,2-А)-ПІРАЗИНИ І ТЕТРАГІДРОТРИАЗОЛО-(4,3-А)-ПІРАЗИНИ
ЯК ІНГІБІТОРИ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АБО ЗАПОБІГАННЯ ДІАБЕТУ**

1

(21) 2004020837

(22) 05.07.2002

(24) 15.02.2006

(86) PCT/US02/21349, 05.07.2002

(31) 60/303,474

(32) 06.07.2001

(33) US

(46) 15.02.2006, Бюл. № 2, 2006 р.

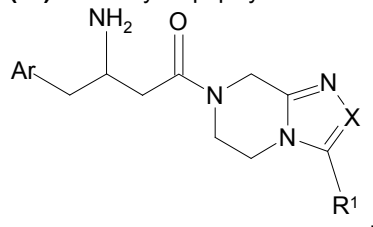
(72) Едмондсон Скотт Д., US, Фішер Майкл Г., US,
Кім Доосеоп, US, Маккосс Малкольм, US, Пармі
Емма Р., US, Вебер Енн Е., US, Ксу Дзінйоу, US

(73) МЕРК ЕНД КО., ІНК., US

(56) WO, 97/30053, A1, 1997

WO, 97/40832, A1, 1997

(57) 1. Сполука формули I:



де:

Ar являє собою феніл, незаміщений або заміщений 1-5 R³, де R³ незалежно вибраний з групи, що складається з:

(1) галогену,

(2) C₁₋₆-алкілу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного 1-5 атомами галогенів,(3) ОС₁₋₆-алкілу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного 1-5 атомами галогену, і

(4) CN;

X вибраний з групи, що складається з:

(1) N і

(2) CR²;R¹ і R² незалежно вибрані з групи, що складається з:

(1) водню,

(2) CN,

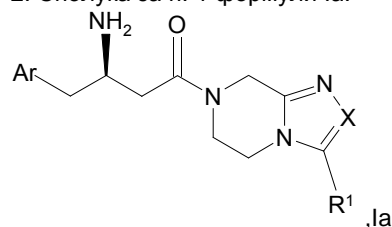
(3) C₁₋₁₀-алкілу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного 1-5 атомами

2

галогенів або фенілом, незаміщеного або заміщеного 1-5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, OH, R⁴, OR⁴, NHSO₂R⁴, SO₂R⁴, CO₂H і CO₂C₁₋₆-алкілу, де CO₂C₁₋₆-алкіл являє собою алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом,(4) фенілу, незаміщеного або заміщеного 1-5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, OH, R⁴, OR⁴, NHSO₂R⁴, SO₂R⁴, CO₂H і CO₂C₁₋₆-алкілу, де CO₂C₁₋₆-алкіл являє собою алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом, і(6) 5- або 6-членного гетероциклу, який може бути насиченим або ненасиченим, який містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибраних з N, S і O, гетероцикл незаміщений або заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з оксо, OH, галогену, C₁₋₆-алкілу і ОС₁₋₆-алкілу, де C₁₋₆-алкіл і ОС₁₋₆-алкіл являють собою алкіли з лінійним або розгалуженим ланцюгом і необов'язково заміщені 1-5 атомами галогенів;R⁴ являє собою C₁₋₆-алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом, незаміщений або заміщений 1-5 групами, незалежно вибраними з галогену, CO₂H і CO₂C₁₋₆-алкілу, де CO₂C₁₋₆-алкіл являє собою алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом;

фармацевтично прийнятні солі вказаної сполуки і її індивідуальні діастереомери.

2. Сполука за п. 1 формули Ia:

де X, Ar і R¹ визначені в п. 1;

і її фармацевтично прийнятні солі та індивідуальні діастереомери.

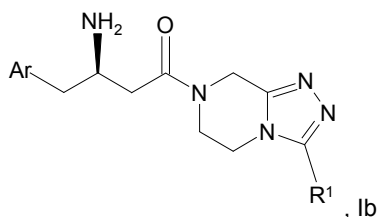
3. Сполука за п. 1 формули Ib:

(13) C2

(11) 74912

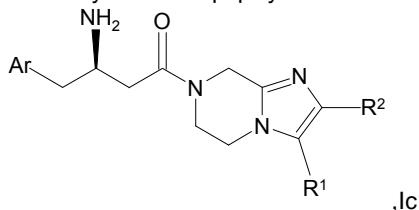
(19) UA

3



де Ar і R^1 визначені в п. 1;
і її фармацевтично прийнятні солі та індивідуальні діастереомери.

4. Сполука за п.1 формули Ic:



де Ar, R^1 і R^2 визначені в п. 1;
і її фармацевтично прийнятні солі та індивідуальні діастереомери.

5. Сполука за п. 1, де Ar являє собою феніл, незаміщений або заміщений 1-5 замісниками, які незалежно вибрані з групи, що складається з:

- (1) фтору,
- (2) бромі і
- (3) CF_3 .

6. Сполука за п. 1, де Ar вибраний з групи, що складається з:

- (1) фенілу,
- (2) 2-фторфенілу,
- (3) 3,4-дифторфенілу,
- (4) 2,5-дифторфенілу,
- (5) 2,4,5-трифторфенілу,
- (6) 2-фтор-4-(трифторметил)фенілу і
- (7) 4-бром-2,5-дифторфенілу.

7. Сполука за п. 1, де R^1 вибраний з групи, що складається з:

- (1) водню і
- (2) C_{1-6} -алкілу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, незаміщеним або заміщеним фенілом або 1-5 атомами фтору.

8. Сполука за п. 1, де R^1 вибраний з групи, що складається з:

- (1) водню,
- (2) метилу,
- (3) етилу,
- (4) CF_3 ,
- (5) CH_2CF_3 ,
- (5) CF_2CF_3 ,
- (6) фенілу і
- (7) бензилу.

9. Сполука за п. 1, де R^1 вибраний з групи, що складається з:

- (1) водню,
- (2) метилу,
- (3) етилу,
- (4) CF_3 і
- (5) CH_2CF_3 .

10. Сполука за п. 1, де R^1 являє собою водень або CF_3 .

11. Сполука за п. 1, де R^2 вибраний з:

- (1) водню,

74912

4

(2) C_{1-6} -алкілу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного 1-5 атомами фтору,

(3) фенілу, незаміщеного або заміщеного 1-3 замісниками, незалежно вибраними з фтору, OCH_3 і OCF_3 .

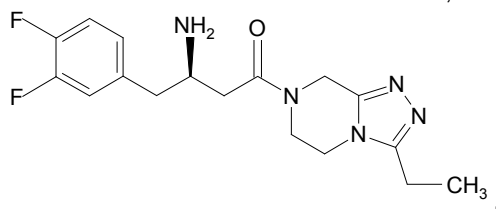
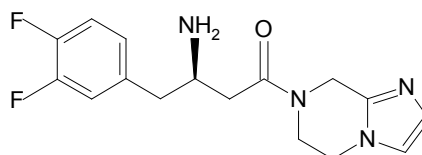
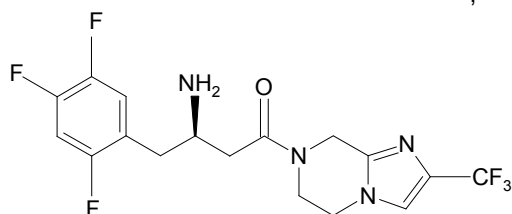
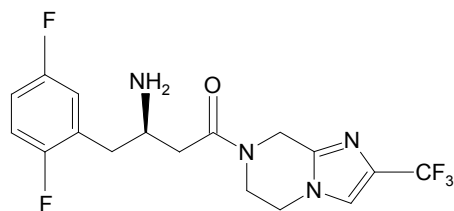
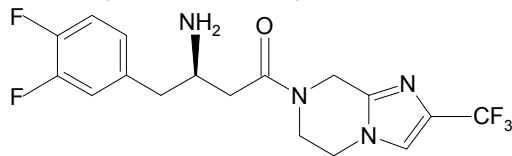
12. Сполука за п. 1, де R^2 вибраний з групи, що складається з

- (1) водню,
- (2) метилу,
- (3) етилу,
- (4) CF_3 ,
- (5) CH_2CF_3 ,
- (5) CF_2CF_3 ,
- (6) фенілу,
- (7) (4-метокси)фенілу,
- (8) (4-трифторметокси)фенілу,
- (9) 4-фторфенілу і
- (10) 3,4-дифторфенілу.

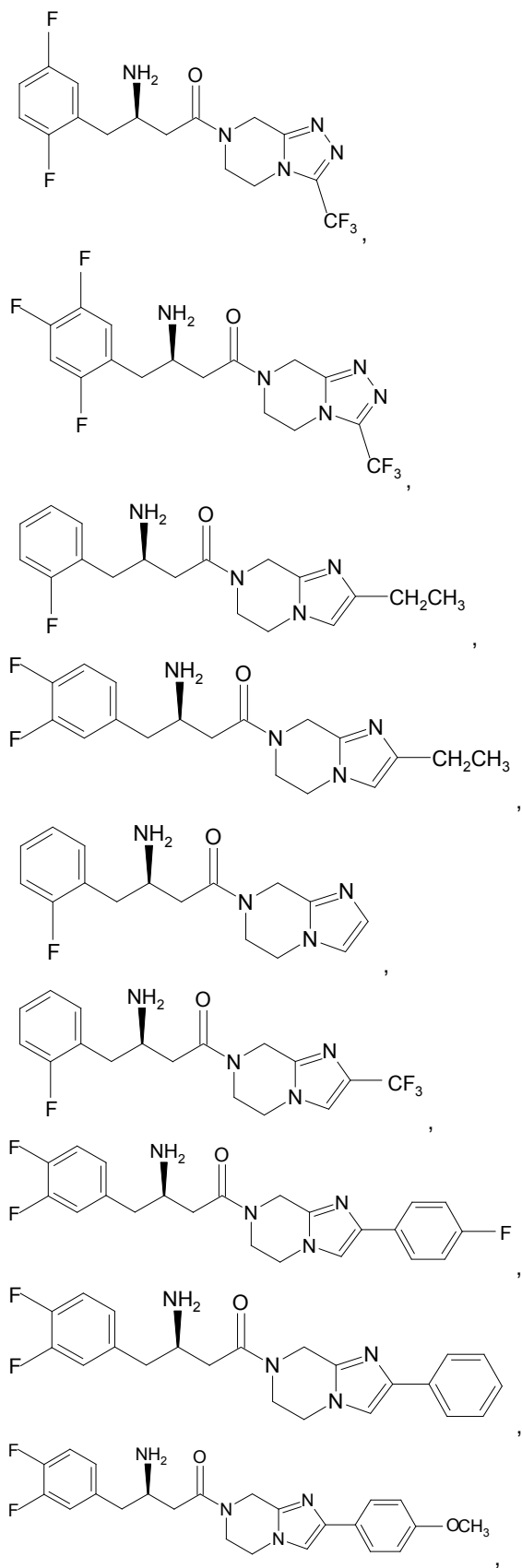
13. Сполука за п. 1, де R^2 являє собою CF_3 або CF_2CF_3 .

14. Сполука за п.1, де R^3 являє собою F, Br або CF_3 .

15. Сполука, вибрана з групи, що складається з:

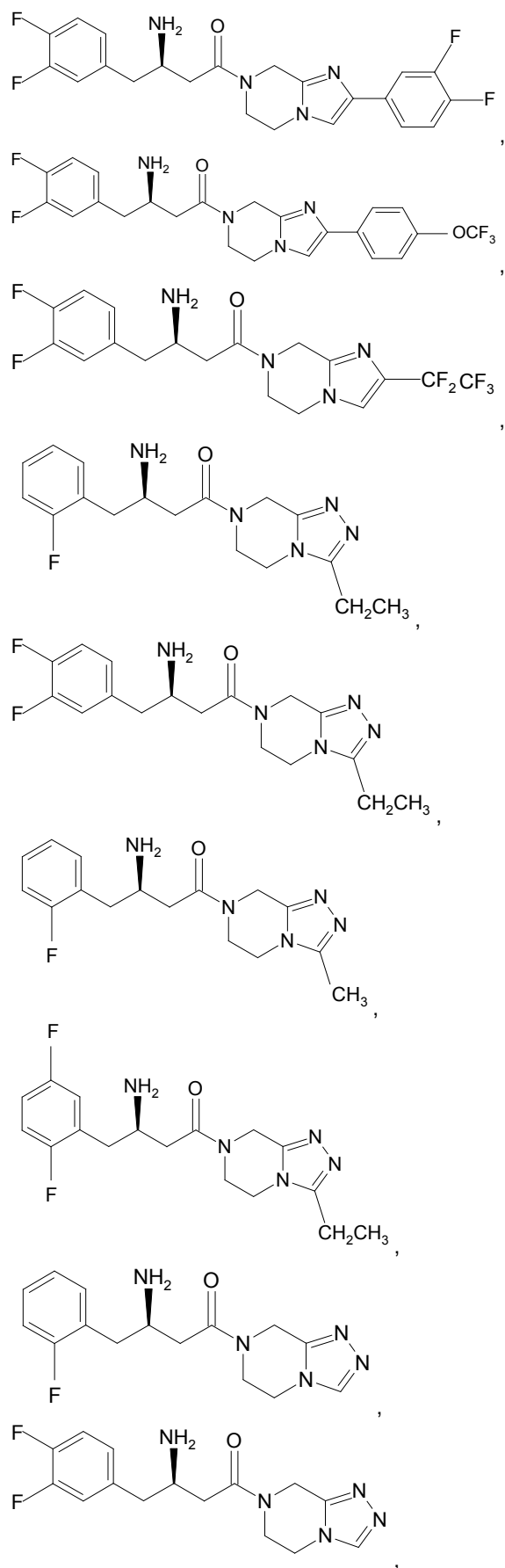


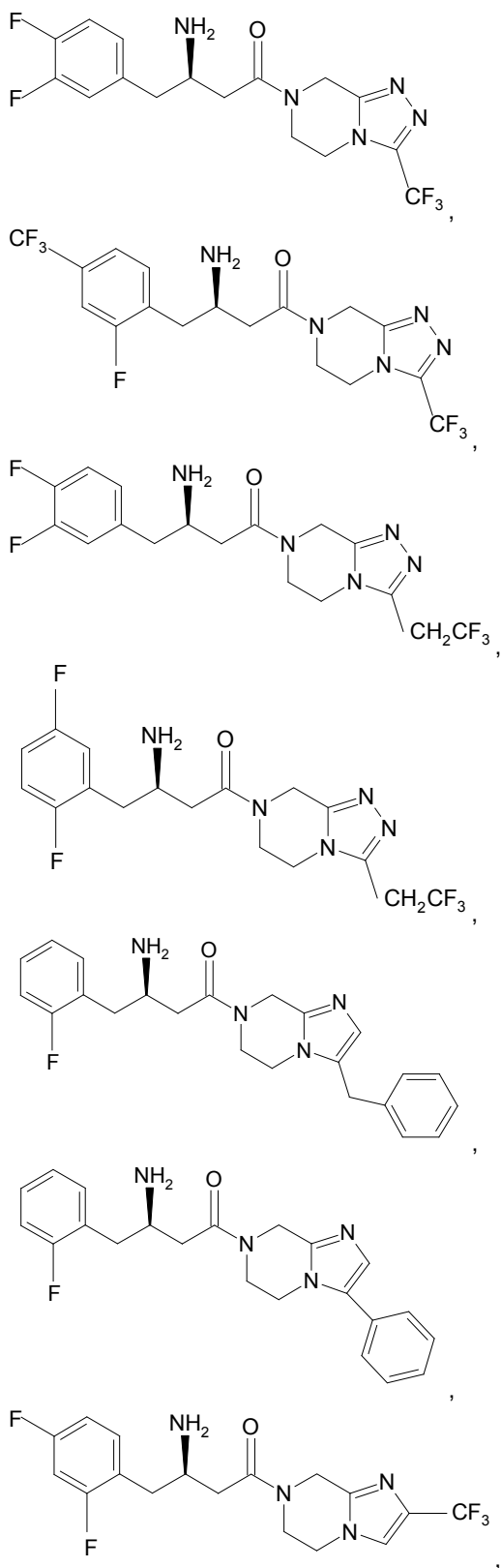
5



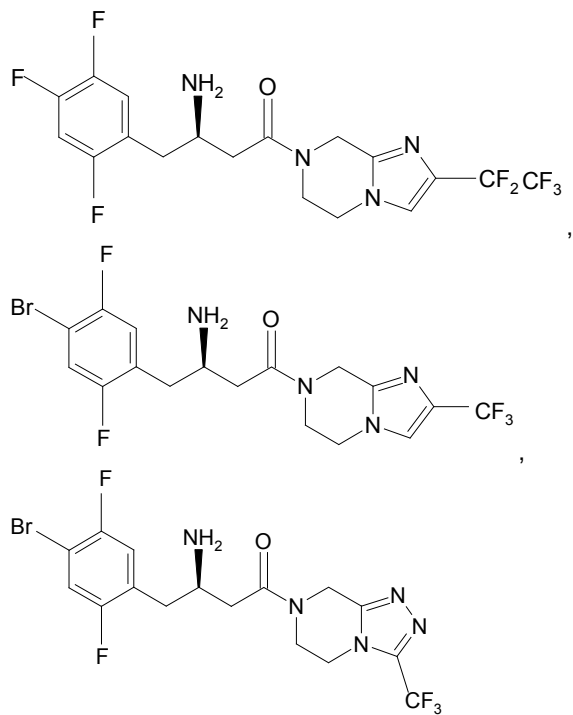
74912

6



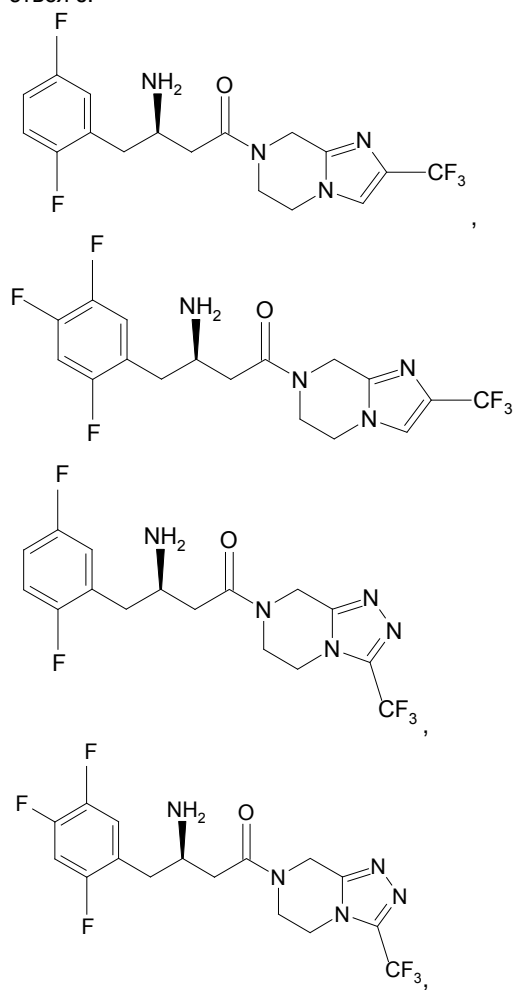


74912

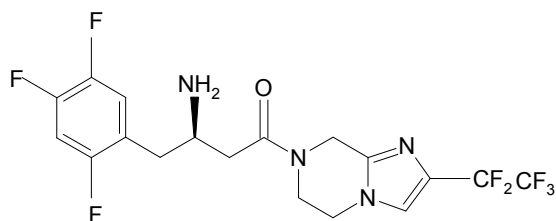


і їх фармацевтично прийнятних солей.

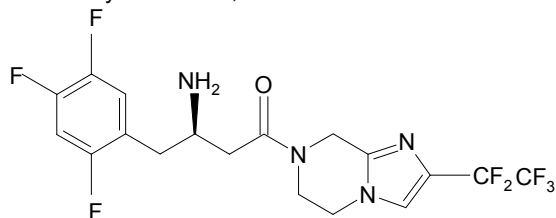
16. Сполука за п. 15, вибрана з групи, що складається з:



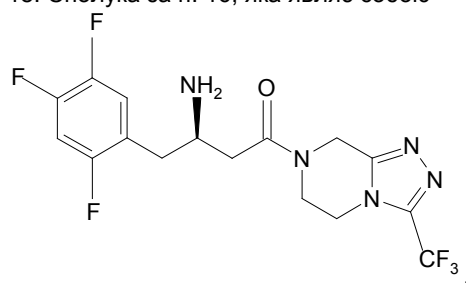
9



або її фармацевтично прийнятна сіль.
17. Сполука за п. 16, яка являє собою



або її фармацевтично прийнятна сіль.
18. Сполука за п. 16, яка являє собою

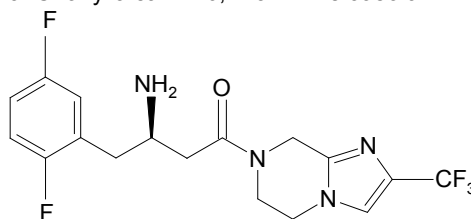


або її фармацевтично прийнятна сіль.

74912

10

19. Сполука за п. 16, яка являє собою



або її фармацевтично прийнятна сіль.

20. Фармацевтична композиція, що містить інертний носій і сполуку за п. 1.

21. Застосування сполуки за п. 1 для виготовлення лікарського засобу для лікування стану, вибраного з групи: гіперглікемія, діабет типу 2, ожиріння, і ліпідні розлади у ссавців.

22. Застосування за п. 21, де вказаний розлад ліпідного обміну вибраний з групи, що складається з дисліпідемії, гіперліпідемії, гіпертригліцеридемії, гіперхолестеринемії.

Діабет відноситься до захворювання, що виликається великою кількістю факторів, і характеризується підвищеними рівнями глюкози у плазмі або гіперглікемією, що спостерігається у стані натщесерце або після введення глюкози під час проведення проби на толерантність до глюкози. Стійка або неконтрольована гіперглікемія пов'язана з підвищеною і передчасною захворюваністю і смертністю. Часто аномальний гомеостаз глюкози пов'язаний як прямо, так і непрямо з альтераціями ліпідного, ліпопротеїнового і аполіпопротеїнового обміну та іншим метаболічним і гемодинамічним захворюванням. Отже, пацієнти з цукровим діабетом типу 2 схильні до особливо високого ризику ускладнень, пов'язаних з великими і дрібними кровоносними судинами, включаючи коронарну хворобу серця, «удар», захворювання периферійних судин, гіпертонію, нефропатію, невропатію і ретинопатію. Тому для клінічної терапії і лікування цукрового діабету надто необхідний терапевтичний контроль гомеостазу глюкози, ліпідного обміну і гіпертонії.

Існує дві загальновизнані форми діабету. При діабеті типу 1, або інсулінзалежному цукровому діабеті (IDDM), у пацієнтів виробляється мало інсуліну або в загальному випадку інсулін, гормон, який регулює утилізацію глюкози, не виробляється. При діабеті типу 2, або інсуліннезалежному цукровому діабеті (NIDDM), рівні інсуліну в плазмі

пацієнтів у порівнянні з суб'єктами, які не страждають діабетом, часто такі ж або навіть вище; однак у таких пацієнтів розвивається резистентність до інсуліну, що володіє стимулюючим впливом на метаболізм глюкози і ліпідів в основних, сприйнятливих до інсуліну тканинах, які являють собою м'язову, печінкову і жирову тканини, а рівні інсуліну в плазмі, незважаючи на те, що вони підвищені, недостатні для подолання явно вираженої резистентності до інсуліну.

Резистентність до інсуліну зумовлена, насамперед, не зменшенням числа інсулінових рецепторів, а дефектом, пов'язаним з інсуліновим рецептором після його зв'язування з інсуліном, який ще не пояснений. Така резистентність до сприйнятливості інсуліну приводить до недостатньої інсулінової активації поглинання, окислення і відкладення глюкози у м'язах і неадекватного інсулінового придушення ліполізу в жировій тканині і вироблення глюкози, а також секреції в печінці.

Застосовні в наш час способи лікування діабету типу 2, які за багато років істотно не змінились, мають відомі обмеження. Незважаючи на те, що фізичне навантаження і зменшення споживаних з їжею калорій разюче поліпшують стан хворих діабетом, мало хто згодний з таким лікуванням через добре укорінені сидячий спосіб життя і надмірне споживання харчових продуктів, особливо продуктів, що містять високі кількості насичених жирів.

Підвищення рівня інсуліну в плазмі шляхом введення похідних сульфонілсечовини (наприклад, толбутаміду і гліпізиду) або меглітиніду, які стимулюють β -клітини підшлункової залози до виділення більшої кількості інсуліну, і/або шляхом ін'єкції інсуліну, коли похідні сульфонілсечовини або меглітинід стають неефективними, може приводити до концентрацій інсуліну, досить високим для стимулювання тих самих резистентних до інсуліну тканин. Однак внаслідок введення інсуліну або стимуляторів секреції інсуліну (похідні сульфонілсечовини або меглітинід) рівні глюкози в плазмі можуть стати небезпечно низькими, а через рівномірне підвищення рівнів інсуліну в плазмі рівень резистентності до інсуліну може підвищуватись. Бігуаніди підвищують сприйнятливість до інсуліну, приводячи до деякої корекції гіперглікемії. Однак два бігуаніди, фенформін і метформін, можуть викликати молочний ацидоз і нудоту/діарею. Метформін має менше побічних ефектів, ніж фенформін, і часто прописується для лікування діабету типу 2.

Глітазони (наприклад, 5-бензилтіазолідин-2,4-діони) відносяться до раніше описаного класу сполук, потенційно здатних поліпшувати багато які симптоми діабету типу 2. У деяких моделях діабету типу 2 у тварин такі агенти істотно підвищують сприйнятливість м'язової, печінкової і жирової тканини до інсуліну, приводячи до часткової або повної корекції підвищених рівнів глюкози в плазмі без появи гіпоглікемії. Наявні у наш час у продажу глітазони є агоністами рецептора, активованого пероксисомним проліфератором (PPAR), передусім підтипу гамма-PPAR. Як вважають, гамма-агонізм PPAR відповідає за поліпшену сприйнятливість до інсуліну, яка спостерігається з глітазонами. Більш нові агоністи PPAR, які випробовуються для лікування діабету типу II, є агоністами підтипу альфа, гамма або дельта або їх комбінацією, і в багатьох випадках хімічно відрізняються від глітазонів (тобто, вони не є тіазолідиндіонами). Деякі з глітазонів, такі як троглітазон, володіють серйозними побічними ефектами (наприклад, викликають інтоксикацію печінки).

У цей час вивчаються додаткові способи лікування захворювання. Введені нещодавно або всі нові біохімічні підходи, які ще розвиваються, включають лікування інгібіторами альфа-глюкозидази (наприклад, акарбозою) та інгібіторами (протеїн-тирозин) фосфатази-1B (PTP-1B).

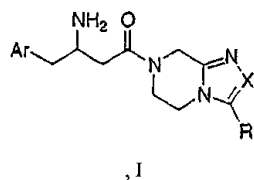
Як лікарські засоби досліджуються сполуки, що є інгібіторами ферменту дипептидилпептидази-IV («DP-IV» або «DPP-IV»), які також можна застосовувати для лікування діабету, і зокрема, діабету типу 2. Див., наприклад наступні публікації: [заявки WO 97/40832, WO 98/19998, патент США № 5939560; Bioorg. Med. Chem. Lett., 6(10), 1163-1166 (1996); i Bioorg. Med. Chem. Lett., 6(22), 2745-2748 (1996)]. Застосування інгібіторів DP-IV для лікування діабету типу 2 ґрунтується на тому факті, що DP-IV in vivo легко інактивує глюкагон, подібний пептиду-1 (GLP-1) і поліпептиду, який пригнічує секрецію шлунка (GIP). GLP-1 і GIP є інкретинами і виробляються після споживання їжі. Інкретини стимулюють вироблення інсуліну. Інгібування DP-IV приводить до зменшення інактивації інкретинів,

а це, в свою чергу, приводить до підвищення ефективності інкретинів при стимулюванні продукування інсуліну підшлунковою залозою. Тому інгібування DP-IV приводить до підвищення рівня сироваткового інсуліну. Оскільки інкретини виробляються в організмі переважно тільки після вживання їжі, інгібування DP-IV, як очікується, в проміжки часу між прийманням їжі не буде збільшувати рівень інсуліну, який може приводити до надміру низького цукру в крові (гіпоглікемії). Інгібування DP-IV, як очікується, буде підвищувати інсулін без збільшення ризику гіпоглікемії, яка є небезпечним побічним ефектом, пов'язаним із застосуванням стимуляторів секреції інсуліну.

У інгібіторів DP-IV також є інші терапевтичні застосування, які обговорюються тут. До цього часу інгібітори DP-IV широко не вивчалися, зокрема, відносно інших захворювань, які відрізняються від діабету. Для того, щоб знайти поліпшені інгібітори DP-IV для лікування діабету і потенційно інших захворювань і станів, необхідні нові сполуки.

Даний винахід відноситься до сполук, що є інгібіторами ферменту дипептидилпептидази-IV («інгібітори DP-IV») і застосовними для лікування або профілактики захворювань, в які залучений фермент дипептидилпептидази-IV, таких як діабет і, зокрема, діабет типу 2. Винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки, і застосування таких сполук і композицій для профілактики або лікування таких захворювань, в які залучений фермент дипептидилпептидази-IV.

Даний винахід відноситься до сполук формули I:



де:

Ar являє собою феніл, незаміщений або заміщений 1-5 R^3 , де R^3 незалежно вибраний з групи, що складається з:

- (1) галогену,
- (2) C_{1-6} -алкілу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного 1-5 атомами галогенів,
- (3) C_{1-6} -алкілу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного 1-5 атомами галогену, і
- (4) CN;

X вибраний з групи, що складається з:

- (1) N i
- (2) CR^2 ;

R^1 і R^2 незалежно вибрані з групи, що складається з:

- (1) водню,
- (2) CN,
- (3) C_{1-10} -алкілу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного 1-5 атомами галогенів або фенілом, незаміщеного або заміщеного 1-5 замісниками, незалежно вибраними

ми з галогену, CN, OH, R^4 , OR^4 , $NHSO_2R^4$, SO_2R^4 CO_2H і CO_2C_{1-6} -алкілу, де CO_2C_{1-6} -алкіл являє собою алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом,

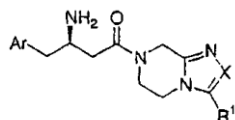
(4) фенілу, незаміщеного або заміщеного 1-5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, OH, R^4 , OR^4 , $NHSO_2R^4$, SO_2R^4 CO_2H і CO_2C_{1-6} -алкілу, де CO_2C_{1-6} -алкіл являє собою алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом, і

(6) 5- або 6-членного гетероциклу, який може бути насиченим або ненасиченим, який містить 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, S і O, гетероцикл незаміщений або заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з оксо, OH, галогену, C_{1-6} -алкілу і C_{1-6} -алкілу, де C_{1-6} -алкіл і OC_{1-6} -алкіл являють собою алкіли з лінійним або розгалуженим ланцюгом і необов'язково заміщені 1-5 атомами галогенів;

R^4 являє собою C_{1-6} -алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом, незаміщений або заміщений 1-5 групами, незалежно вибраними з галогену, CO_2H і CO_2C_{1-6} -алкілу, де CO_2C_{1-6} -алкіл являє собою алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом;

фармацевтично прийнятних солей вказаних сполук і їх індивідуальних діастереомерів.

Втілення даного винаходу включає сполуки формули Ia:

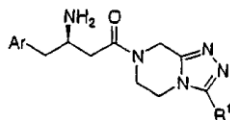


Ia

де X, Ar і R^1 визначені тут;

їх фармацевтично прийнятні солі та індивідуальні діастереомери.

Ще одне втілення даного винаходу включає сполуки формули Ib:

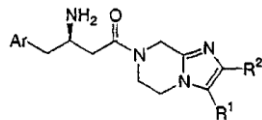


Ib

де Ar і R^1 визначені тут;

їх фармацевтично прийнятні солі та індивідуальні діастереомери.

Інше втілення даного винаходу включає сполуки формули Ic:



Ic

де Ar, R^1 і R^2 визначені тут;

їх фармацевтично прийнятні солі та індивідуальні діастереомери. У даному винаході Ar переважно являє собою феніл, незаміщений або заміщений 1-5 замісниками, які незалежно вибрані з

групи, що складається з:

- (1) фтору,
- (2) бром, і
- (3) CF_3 .

У даному винаході Ar більш переважно вибирають з групи, що складається з:

- (1) фенілу,
- (2) 2-фторфенілу,
- (3) 3,4-дифторфенілу,
- (4) 2,5-дифторфенілу,
- (5) 2,4,5-трифторфенілу,
- (6) 2-фтор-4-(трифторметил)фенілу, і
- (7) 4-бром-2,5-дифторфенілу.

У даному винаході R^1 переважно вибирають з групи, що складається з:

- (1) водню і
- (2) C_{1-6} -алкілу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного фенілом або 1-5 атомами фтору.

У даному винаході R^1 більш переважно вибирають з групи, що складається з:

- (1) водню,
- (2) метилу,
- (3) етилу,
- (4) CF_3 ,
- (5) CH_2CF_3 ,
- (5) CF_2CF_3 ,
- (6) фенілу і
- (7) бензилу.

У даному винаході R^1 більш переважно вибирають з групи, що складається з:

- (1) водню,
- (2) метилу,
- (3) етилу,
- (4) CF_3 і
- (5) CH_2CF_3 .

У даному винаході R^1 найбільш переважно являє собою водень або CF_3 .

У даному винаході R^2 переважно вибирають з:

- (1) водню,
- (2) C_{1-6} -алкілу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, незаміщеного або заміщеного 1-5 атомами фтору,
- (3) фенілу, незаміщеного або заміщеного 1-3 замісниками, незалежно вибраними з фтору, OCH_3 і OCF_3 .

У даному винаході R^2 більш переважно вибирають з групи, що складається з:

- (1) водню,
- (2) метилу,
- (3) етилу,
- (4) CF_3 ,
- (5) CH_2CF_3 ,
- (6) фенілу,
- (7) (4-метокси)фенілу,
- (8) (4-трифторметокси)фенілу,
- (9) 4-фторфенілу і
- (10) 3,4-дифторфенілу.

У даному винаході R^2 найбільш переважно являє собою CF_3 або CF_2CF_3 .

У даному винаході R^3 переважно являє собою F, Br або CF_3 .

Сполуки даного винаходу можуть містити один або більше асиметричних центрів і, отже, можуть існувати у вигляді рацематів і рацемічних сумішей, окремих енантіомерів, сумішей діастереомерів та

індивідуальних діастереомерів. Сполуки даного винаходу мають один асиметричний центр на атомі вуглецю в бета-положенні. В залежності від природи різних замісників в молекулі можуть бути присутніми додаткові асиметричні центри. Кожний такий асиметричний центр незалежно продукує два оптичних ізомери, при цьому мається на увазі, що всі можливі оптичні ізомери і діастереомери в сумішах, у вигляді чистих або частково очищених сполук включені в об'єм даного винаходу. Мається на увазі, що даний винахід включає в себе всі ізомерні форми таких сполук.

Деякі з описаних тут сполук містять олефінові подвійні зв'язки, і якщо не визначено інакше, мається на увазі, що в об'єм винаходу включені як E, так і Z геометричні ізомери.

Деякі з описаних тут сполук можуть існувати у вигляді таутомерів, які відрізняються приєднанням водню до різних атомів, яке супроводжується одним або більше зсувом подвійних зв'язків. Наприклад, кетон і його енольна форма є кето-енольними таутомерами. Індивідуальні таутомери також як їх суміші включені в об'єм даного винаходу.

Формула I ілюструє структуру класу сполук без врахування переважної стереохімії. Формула Ia ілюструє переважну стереохімію на атомі вуглецю, пов'язаному з аміногрупою бета-амінокислоти, з якої одержують дані сполуки.

Як відомо в даній області, можна провести незалежний синтез таких діастереомерів або можна досягнути їх розділення хроматографічно при відповідній модифікації методики, що розкривається тут. Їх абсолютну стереохімію можна визначити шляхом рентгенокристалографічного дослідження кристалічних продуктів або кристалічних проміжних продуктів, які одержують у разі необхідності з реактивом, що містить асиметричний центр з відомою абсолютною конфігурацією.

У разі необхідності рацемічні суміші сполук можна розділити, щоб виділити індивідуальні енантіомери. Розділення можна проводити за допомогою способів, відомих в даній області, таких як поєднання сполук рацемічної суміші з енантіомерно чистою сполукою для утворення суміші діастереомерів з подальшим розділенням індивідуальних діастереомерів стандартними способами, такими як фракційна кристалізація або хроматографія. Реакція поєднання часто являє собою утворення солей із застосуванням енантіомерно чистої кислоти або основи. Похідні діастереомерів можна потім перетворити до чистих енантіомерів шляхом відщеплення доданого хірального залишку. Рацемічну суміш сполук можна також розділити прямими хроматографічними способами із застосуванням хіральної стаціонарної фази, способами, які відомі в даній області.

З іншого боку, будь-який енантіомер сполуки можна одержати шляхом стереоселективного синтезу, застосовуючи оптично чисті вихідні матеріали або реактиви відомої конфігурації за допомогою способів, добре відомих в даній області.

Термін «фармацевтично прийнятні солі» відноситься до солей, одержаних з фармацевтично прийнятних нетоксичних основ або кислот, включаючи неорганічні або органічні основи і неоргані-

чні або органічні кислоти. Солі, що одержуються з неорганічних основ, включають солі алюмінію, амонію, кальцію, міді, тривалентного заліза, двовалентного заліза, літію, магнію, тривалентного марганцю, двовалентного марганцю, калію, натрію, цинку і т. п. Особливо переважні солі амонію, кальцію, магнію, калію і натрію. У твердій формі солі можуть існувати у вигляді більше ніж однієї кристалічної структури, а також можуть бути у формі гідратів. Солі, одержані з фармацевтично прийнятних, органічних нетоксичних основ, включають солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, включаючи існуючі в природі заміщені аміни, циклічні аміни і основні іонообмінні полімери, такі як аргінін, бетаїн, кофеїн, холін, N, N'-дибензилетилендіамін, діетиламін, 2-діетиламіноетанол, 2-диметиламіноетанол, етаноламін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламін, лізін, метилглюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, поліамінні смоли, прокаїн, пурини, теобромін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін, трометамін і т. п.

Коли сполука даного винаходу є основою, солі можна одержати з фармацевтично прийнятних нетоксичних кислот, включаючи неорганічні і органічні кислоти. Такі кислоти включають оцтову, бензолсульфонову, бензойну, камфорсульфонову, лимонну, етансульфонову, фумарову, глюконову, глутамінову, бромистоводневу, соляну, ізетіонову, молочну, малеїнову, яблучну, мигдалеву, метансульфонову, слизову, азотну, памову, пантотенову, фосфорну, янтарну, сірчану, винну, п-толуолсульфокислоту і т. п. Особливо переважні лимонна, бромистоводнева, соляна, малеїнова, фосфорна, сірчана, фумарова і винна кислоти.

Зрозуміло, що посилання, які застосовуються тут, на сполуки формули I передбачають також включення фармацевтично прийнятних солей.

Як очевидно фахівцеві, термін галоген, що застосовується тут, має на увазі включення фтору, хлору, бромію і йоду. Точно так само позначення C₁₋₈ в C₁₋₈-алкілі означає групу, що містить 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів вуглецю, з лінійним або розгалуженим розташуванням атомів, так що C₁₋₈-алкіл, зокрема, включає метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил, гексил, гептил і октил. Аналогічно позначення C₀ в C₀-алкілі означає присутність прямого ковалентного зв'язку. Група, що позначається як незалежно заміщена замісниками, може бути незалежно заміщена великим числом таких замісників. Термін «гетероцикл», що застосовується тут, включає системи з 5- або 6-членних кілець, які представлені в наступному списку: бензімідазоліл, бензодіоксаніл, бензофураніл, бензопіразоліл, бензотіадіазоліл, бензотриазоліл, бензотіофеніл, бензоксадіазоліл, бензоксазоліл, карбазоліл, карболініл, хроманіл, цинолініл, фураніл, імідазоліл, індолініл, індоліл, індолазиніл, індазоліл, ізобензофураніл, ізоіндоліл, ізохіноліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, нафтиридиніл, оксадіазоліл, оксазоліл, піразоліл, піридопіридиніл, піридазиніл, піридил, піримідил, піроліл, хіназолініл, хінолініл, хіноксалініл, тетразоліл, тіадіазоліл, тіазолідиніл, тіазоліл, тієніл, триазоліл, азетидиніл, 1,4-

діоксаніл, гексагідроазепініл, піперазиніл, піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл, дигідробензімідазоліл, дигідробензофураніл, дигідробензотіофеніл, дигідробензоксазоліл, дигідрофураніл, дигідроімідазоліл, дигідроіндоліл, дигідроізооксазоліл, дигідроізотіазоліл, дигідрооксадіазоліл, дигідрооксазоліл, дигідропіразиніл, дигідропіразоліл, дигідропіридиніл, дигідропіримідиніл, дигідропіроліділ, дигідрохінолініл, дигідротетразоліл, дигідротіадіазоліл, дигідротіазоліл, дигідротієніл, дигідротріазоліл, дигідрозетидиніл, метилендіоксисбензоліл, тетрагідрофураніл, тетрагідроімідазоліл, тетрагідроізохінолініл і тетрагідротієніл.

Ілюстрацією винаходу є застосування описаних тут і у прикладах сполук.

Визначені сполуки, відповідні даному винаходу, включають сполуку, вибрану з групи, що складається зі сполук, описаних в наступних прикладах, їх фармацевтично прийнятних солей та їх індивідуальних діастереомерів.

Представлені сполуки застосовні для способу інгібування ферменту дипептидилпептидази-IV, що включає введення ефективної кількості сполуки пацієнту, такому як ссавець, який потребує такого інгібування. Даний винахід направлений на застосування сполук, описаних тут як інгібітори активності ферменту дипептидилпептидази-IV.

Крім приматів, таких як людина, спосіб, відповідний даному винаходу, можна застосовувати для лікування ряду інших ссавців. Наприклад, можна застосовувати для лікування ссавців, включаючи, але цим не обмежуючись, корів, овець, кіз, коней, собак, кішок, морських свинок, щурів або інших представників цих видів. Спосіб можна також застосовувати для представників інших видів, таких як види птахів (наприклад, курчата).

Даний винахід також відноситься до способу виготовлення лікарського засобу для інгібування активності ферменту дипептидилпептидази-IV у людини і тварин, що включає об'єднання сполуки даного винаходу з фармацевтичним носієм або розріджувачем.

Дані способи лікування призначені для ссавця, переважно людини, чоловіка або жінки, який потребує інгібування активності ферменту дипептидилпептидази-IV. Термін «терапевтично ефективна кількість» означає кількість сполуки, що обговорюється, при якій буде встановлена біологічна або терапевтична реакція тканини, системи, тварини або людини, і яка визначається дослідником, ветеринаром, лікарем або іншим клініцистом.

Термін «композиція», що застосовується, включає продукт, який містить певні інгредієнти в певних кількостях, також як будь-який продукт, який одержується, прямо або непрямо, при поєднанні певних інгредієнтів у певних кількостях. Такий термін, що відноситься до фармацевтичної композиції, включає продукт, який містить активний інгредієнт(и) та інертний інгредієнт(и), що є носієм, також як будь-який продукт, який одержується, прямо або непрямо, при поєднанні, утворенні комплексів або агрегації будь-яких двох або більше інгредієнтів, або при дисоціації одного або більше інгредієнтів, або при інших видах реакцій або взаємодій одного або більше інгредієнтів. Від-

повідно фармацевтичні композиції даного винаходу включають будь-яку композицію, виготовлену шляхом змішування сполуки даного винаходу і фармацевтично прийнятного носія. Під «фармацевтично прийнятним» розуміється носій, розріджувач або наповнювач, який сумісний з іншими інгредієнтами композиції і не завдає шкоди реципієнту.

Під термінами «введення» і/або «прийом» сполуки потрібно розуміти забезпечення індивідуума у випадку необхідності лікування сполукою, відповідною винаходу, або проліками, відповідними сполуці винаходу.

Застосовність сполук, відповідних даному винаходу, як інгібіторів активності ферменту дипептидилпептидази-IV можна продемонструвати за допомогою відомої в даній області методики. Константи інгібування визначають таким чином. Застосовують безперервний флуориметричний аналіз, використовуючи як субстрат Gly-Pro-AMC, який розщеплюється під дією DP-IV з вивільненням флуоресцентної відхідної групи AMC. Така реакція описується наступними кінетичними параметрами: $K_m=50\text{мкМ}$; $k_{\text{кат}}=75\text{с}^{-1}$; $k_{\text{кат}}/K_m=1,5 \times 10^6\text{ М}^{-1}\text{с}^{-1}$. Типова реакційна суміш містить приблизно 50пМ ферменту, 50мкМ Gly-Pro-AMC і буфер (100мМ HEPES, pH 7, 5, 0,1мг/мл BSA) в загальному реакційному об'ємі 100мкл. Вивільнення AMC безперервно контролюється в 96-ячковому планшеті, вміщеному у флуорометр, при довжині хвилі збудження 360нм і довжині хвилі випромінювання 460нм. При таких умовах протягом 30 хвилин при 25°C продукується приблизно 0,8мкМ AMC. Фермент, що застосовується у таких дослідженнях, є розчинним (з виключеними транс-мембранним доменом і цитоплазматичною ділянкою) людським протеїном, продукованим в системі бакуловірусної експресії (Bac-To-Bac, Gibco BRL). Знайдені кінетичні константи гідролізу Gly-Pro-AMC і GLP-1 відповідають літературним значенням для нативного ферменту. При вимірюванні констант дисоціації сполук розчини інгібітора в ДМСО додають до реакційної суміші, що містить фермент і субстрат (кінцева концентрація ДМСО дорівнює 1%). Всі експерименти проводять при кімнатній температурі при описаних вище стандартних умовах реакції. При визначенні констант дисоціації (K_i) швидкості реакції відповідають нелінійній регресії для рівняння Міхаеліса-Ментена для конкурентного інгібування. Погрешності при відтворенні констант дисоціації звичайно не перевищують двох разів.

Зокрема, сполуки, що розглядаються у наступних прикладах, при згаданих вище випробуваннях звичайно мають інгібуючу активність, яка характеризується значенням IC_{50} , по відношенню до ферменту дипептидилпептидази-IV приблизно менше 1мкМ. Такий результат вказує на властиву сполукам активність у випадку застосування їх як інгібіторів активності ферменту дипептидилпептидази-IV.

Фермент дипептидилпептидази-IV (DP-IV) є протеїном клітинної поверхні, який залучений до біологічних функцій широкого діапазону. Він широко розподілений в тканинах (кишечник, нирки, печінка, підшлункова залоза, плацента, тимус, селезінка, епітеліоцити, васкулярний ендотелій,

лімфоїдні і мієлоїдні клітини, сироватка) і має різні рівні експресії в тканинах і клітинах різних типів. DP-IV ідентична маркеру CD26 активації Т-клітин і може розщеплювати ряд імунорегуляторних, ендокринних і неврологічних пептидів *in vitro*. Можна передбачити потенційну участь такої пептидази у протіканні ряду захворювань людини або інших видів.

Відповідно сполуки, що обговорюються, застосовні для способу профілактики або лікування наступних захворювань, розладів і станів.

Діабет типу 2 і споріднені розлади: Добре відомо, що інкретини GLP-1 і GIP швидко інактивуються DP-IV *in vivo*. Вивчення мишей, дефіцитних за DP-IV^(-/-), і попередні клінічні випробування вказують, що інгібування DP-IV підвищує стійкі концентрації GLP-1 і GIP, приводячи до поліпшення переносимості глюкози. Аналогічно з GLP-1 і GIP, ймовірно, що інші пептиди сімейства глюкагону, включені в регуляцію глюкози, також інактивуються DP-IV (наприклад, PACAP, глюкагон). Інактивація таких пептидів DP-IV може також відігравати роль в гомеостазі глюкози.

Тому інгібітори DP-IV даного винаходу застосовуються для лікування діабету типу II і лікування і запобігання численним станам, якими діабет типу II часто супроводжується, включаючи метаболічний синдром X, реактивну гіпоглікемію і діабетичну дисліпідемію. Ожиріння, що обговорюється нижче, є іншим станом, яке часто виявляється при діабеті типу II, що може давати реакцію на лікування сполуками даного винаходу.

Наступні захворювання, розлади і стани пов'язані з діабетом типу 2 і, отже, при лікуванні за допомогою сполук даного винаходу їх можна лікувати, контролювати або в деяких випадках попереджати: (1) гіперглікемія, (2) низька переносимість глюкози, (3) резистентність до інсуліну, (4) ожиріння, (5) розлади ліпідного обміну, (6) дисліпідемія, (7) гіперліпідемія, (8) гіпертригліцеридемія, (9) гіперхолестеринемія, (10) низькі рівні HDL, (11) високі рівні LDL, (12) атеросклероз і його наслідки, (13) васкулярний рестеноз, (14) синдром подразненої товстої кишки, (15) запальні захворювання кишечника, включаючи хворобу Крона і неспецифічний виразковий коліт, (16) інші запальні стани, (17) панкреатит, (18) ожиріння черевної порожнини, (19) нейродегенеративне захворювання, (20) ретинопатія, (21) нефропатія, (22) невропатія, (23) синдром X, (24) оваріальний гіперандрогенізм (синдром полікістозу яєчників) та інші розлади, де складовим компонентом є резистентність до інсуліну.

Ожиріння: інгібітори DP-IV можна застосовувати для лікування ожиріння. Таке лікування ґрунтується на інгібуючому впливі GLP-1 і GLP-2, що спостерігається, на всмоктування їжі і випорожнення шлунка. Екзогенне введення GLP-1 істотно зменшує всмоктування їжі і уповільнює випорожнення шлунка у людини (Am. J. Physiol. 277, R910-R916, 1999). ICV-введення GLP-1 щурам і мишам також значно впливає на всмоктування їжі (Nature Medicine 2, 1254-1258 (1996)). У мишей GLP-1R^(-/-) такого інгібування всмоктування спожитої їжі не спостерігається, що вказує на те, що дані ефекти опосередковані рецепторами GLP-1 мозку. Анало-

гічно з GLP-1 ймовірно, що GLP-2 також регулюється DP-IV. ICV-введення GLP-2 також інгібує всмоктування їжі, аналогічно ефектам, що спостерігаються для GLP-1 (Nature Medicine 6, 802-807, 2000).

Дефіцит гормону росту: інгібування DP-IV можна застосовувати для лікування дефіциту гормону росту, виходячи з гіпотези, що рилізінг-фактор гормону росту (GRF), пептид, стимулюючий вивільнення гормону росту з передньої долі гіпофізу, розщеплюється ферментом DP-TV *in vivo* (WO 00/56297). Наступні дані свідчать, що GRF є ендогенним субстратом: (1) GRF ефективно розщеплюється *in vitro* з утворенням неактивного продукту GRF[3-44] (BBA 1122, 147-153 (1992)); (2) GRF швидко розкладається в плазмі до GRF[3-44]; вказаним явищем можна запобігати впливом інгібітора DP-IV дипротину А; і (3) GRF[3-44] виявляють в плазмі трансгенних свиней з людським GRF (J. Clin. Invest. 83, 1533-1540 (1989)). Отже, інгібітори DP-IV можна застосовувати для того ж спектра симптомів, які обговорюються для стимуляторів секреції гормону росту.

Пошкодження кишечника: потенційне застосування інгібіторів DP-IV для лікування пошкодження кишечника підказане результатами досліджень, які вказують, що глюкагоноподібний пептид-2 (GLP-2), вірогідний ендогенний субстрат для DP-IV, може викликати трофічний вплив на кишковий епітелій (Regulatory Peptides 90, 27-32 (2000)). Введення GLP-2 приводить до збільшення маси тонкої кишки у гризунів і пом'якшує пошкодження кишечника в моделях коліту і ентериту у гризунів.

Імунодепресія: інгібування DP-IV можна застосовувати для модуляції імунної реакції, ґрунтуючись на дослідженнях причетності ферменту DP-IV до активації Т-клітин і до процесингу хемокинів, і на ефективності інгібіторів DP-IV в моделях захворювання *in vivo*. Встановлено, що DP-IV ідентичний CD26, маркеру клітинної поверхні активованих імунних клітин. Експресія CD26 регулюється диференціюванням і активованим статусом імунних клітин. Загальноприйнято, що CD26 функціонує як ко-стимулююча молекула в моделях активації Т-клітин *in vitro*. Ряд хемокинів містить пролін в передостанньому положенні, можливо для захисту їх від деградації під дією неспецифічних амінопептидаз. Встановлено, що багато які з них піддаються процесингу *in vitro* під дією DP-IV. У деяких випадках (RANTES, бета-LD78, MDC, еотаксин, альфа-SDF-I) розщеплення приводить до зміни активності при хемотаксисі і передачі сигналу. У деяких випадках (RANTES), мабуть, змінюється також селективність рецептора. У системах культивування клітин *in vitro* ідентифіковані численні укорочені з N-кінця форми ряду хемокинів, включаючи передбачені продукти гідролізу DP-IV.

На моделях трансплантації і артриту у тварин встановлено, що інгібітори DP-IV є ефективними імунодепресантами. Було показано, що безповоротний інгібітор DP-IV продипін (Pro-Pro-дифенілфосфонат) подвоює тривалість функціонування серцевого алотрансплантанту щурів з 7 до 14 днів (Transplantation 63, 1495-1500 (1997)). Інгібітори DP-IV досліджували на моделі артриту, індукованого колагеном і алкілдіаміном у щурів, і

дослідження показали статистично значне зменшення пухлини задньої кінцівки в такій моделі (Int. J. Immunopharmacology 19, 15-24 (1997), Immunopharmacology 40, 21-26 (1998)). Рівень DP-IV підвищується при ряді аутоімунних захворювань, включаючи ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, хворобу Грейвса і тиреоїдит Хасімото (Immunology Today 20, 367, 375 (1999)).

ВІЛ-інфекція: інгібування DP-IV можна застосовувати для лікування або запобігання ВІЛ-інфекції або СНІДу, тому що ряд хемокінів, які інгібують проникнення ВІЛ-клітин, є потенційними субстратом для DP-IV (Immunology Today 20, 367-375 (1999)). У випадку альфа-SDF-I розщеплення зменшує протівірусну активність (PNAS 95, 6331-6 (1998)). Таким чином, при інгібуванні DP-IV можна чекати стабілізації альфа-SDF-I для зменшення інвазивної здатності ВІЛ.

Гемопоез: інгібування DP-IV можна застосовувати для лікування або запобігання гемопоезу, тому що DP-IV може бути залучений в гемопоез. Інгібітор DP-IV, Val-Boro-Pro, стимулював гемопоез в моделі нейтропенії мишей, індукованій циклофосфамідом (WO 99/56753).

Нейронні розлади: інгібування DP-IV можна застосовувати для лікування або запобігання різним нейронним або психіатричним розладам, тому що ряд пептидів, залучених до різних нейронних процесів, розщеплюється DP-IV *in vitro*. Отже, інгібітор DP-IV може володіти терапевтичною перевагою при лікуванні нейронних розладів. Встановлено, що ендоморфін-2, бета-казоморфін і речовина P, всі є *in vitro* субстратами для DP-IV. У всіх випадках розщеплення *in vitro* високоефективне, відношення $k_{cat}/K_m \sim 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ або більше. У моделі анальгезії в тесті підстрибування під дією електричного струму щурів інгібітор DP-IV показав значний ефект, який не залежав від присутності екзогенного ендоморфину-2 (Brain Research 815, 278-286 (1999)).

Інвазія (проростання) пухлини і метастазів: інгібування DP-IV можна застосовувати для лікування або запобігання інвазії пухлини і метастазів, тому що під час трансформації нормальних клітин у злоякісний фенотип спостерігається збільшення або зменшення експресії деяких ектопептидаз, включаючи DP-IV (J. Exp. Med. 190, 301-305 (1999)). Підвищення і зниження рівня таких протеїнів, мабуть, є специфічним відносно різних типів тканин і клітин. Наприклад, спостерігається підвищена експресія CD26/DP-IV при Т-клітинній лімфомі, Т-клітинному гострому лімфобластному лейкозі, при карциномах щитовидної залози клітинного походження, базально-клітинних карциномах і карциномах молочної залози. Таким чином, інгібітори DP-IV можна застосовувати у лікуванні таких карцином.

Доброякісна гіпертрофія передміхурової залози (BPH): інгібування DP-IV можна застосовувати для лікування доброякісної гіпертрофії передміхурової залози, оскільки у пацієнтів з BPH відмічається підвищена активність DP-IV у тканині простати (Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem 30, 333-338 (1992)).

Рухливість сперматозоїдів/контрацепція чоловіка: інгібування DP-IV можна застосовувати для

зміни рухливості сперматозоїдів і для контрацепції чоловіка, оскільки у сім'яній рідині важливі для рухливості сперматозоїду простатосоми, органели, що виробляються простатою, володіють надвисокими рівнями активності DP-IV (Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem 30, 333-338 (1992)).

Гінгівіт: інгібування DP-IV можна застосовувати для лікування гінгівіту, оскільки в деяких дослідженнях, що встановлюють зв'язок з тяжкістю періодонтального захворювання, виявлена активність DP-IV у десневій рідині, що знаходиться в десневій борозні (Arch. Oral Biol. 37, 167-173 (1992)).

Остеопороз: інгібування DP-IV можна застосовувати для лікування або профілактики остеопорозу, оскільки в остеобластах присутні GIP-рецептори.

Сполуки даного винаходу можна застосовувати для лікування або попередження одного або більше наступних станів або захворювань: (1) гіперглікемія, (2) низька переносимість глюкози, (3) резистентність до інсуліну, (4) ожиріння, (5) розлади ліпідного обміну, (6) дисліпідемія, (7) гіперліпідемія, (8) гіпертригліцеридемія, (9) гіперхолестеринемія, (10) низькі рівні HDL, (11) високі рівні LDL, (12) атеросклероз і його наслідки, (13) васкулярний рестеноз, (14) синдром подразненої товстої кишки, (15) запалення кишечника, включаючи хворобу Крона і неспецифічний виразковий коліт, (16) інші запальні стани, (17) панкреатит, (18) ожиріння черевної порожнини, (19) нейродегенеративне захворювання, (20) ретинопатія, (21) нефропатія, (22) невропатія, (23) синдром X, (24) оваріальний гіперандрогенізм (синдром полікістозу яєчників), (25) діабет типу 2, (26) дефіцит гормону росту, (27) нейтропенія, (28) нейронні розлади, (29) метастазуюча пухлина, (30) доброякісна гіпертрофія передміхурової залози, (32) гінгівіт, (33) гіпертонія, (34) остеопороз та інші стани, які можна лікувати або попереджати шляхом інгібування DP-IV.

Сполуки, що обговорюються, також застосовують для попередження або лікування вищезазначених захворювань, розладів і станів в поєднанні з іншими агентами.

Сполуки даного винаходу можна застосовувати в поєднанні з одним або більше інших лікарських засобів для лікування, попередження, придушення або зменшення інтенсивності симптомів захворювань або станів, для яких застосовуються сполуки формули I або інші лікарські засоби, коли комбінація лікарських засобів більш надійна або більш ефективна, ніж будь-який з лікарських засобів окремо. Інший такий лікарський засіб (засоби) можна вводити відповідно до способу застосування і в кількості, в якій він звичайно застосовується, одночасно або послідовно зі сполукою формули I. Коли сполуку формули I застосовують одночасно з одним або більше іншим лікарським засобом, переважна фармацевтична композиція у вигляді дозованої лікарської форми, що містить такі інші лікарські засоби і сполуку формули I. Однак комбінована терапія може також включати терапії, при яких сполука формули I і один або більше інших лікарських засобів вводяться за різними схемами прийому, що перекриваються. Також розглядається випадок, коли сполуки даного винаходу,

що застосовуються в поєднанні з одним або більше іншими активними інгредієнтами, та інші активні інгредієнти можна застосовувати в більш низьких дозах, ніж коли кожний з них застосовується окремо. Відповідно, фармацевтичні композиції даного винаходу включають композиції, які крім сполуки формули I містять один або більше інших активних інгредієнтів.

Приклади інших активних інгредієнтів, які можна вводити в поєднанні зі сполукою формули 1, причому їх можна вводити або окремо, або в складі тієї ж самої фармацевтичної композиції, включають, але цим не обмежуються:

(a) інші інгібітори дипептидилпептидази IV (DP-IV);

(b) сенсibilізатори інсуліну, включаючи (i) агоністи γ PPAR, такі як глітазони (наприклад, троглітазон, піоглітазон, енглітазон, MCC-555, розиглітазон і т. п.) та інші PPAR-ліганди, включаючи подвійні агоністи α/γ PPAR, такі як KRP-297, і агоністи α PPAR, такі як похідні фенофібрової кислоти (гемфіброзил, клофібрат, фенофібрат і безафібрат), (ii) бігуаніди, такі як метформін і фенформін, та (iii) інгібітори (протеїн-тирозин)фосфатази-1B (PTP-1B);

(c) інсулін або інсуліноміметики;

(d) сульфонілсечовини та інші стимулятори секреції інсуліну, такі як толбутамід і гліпізид, меглітинід і споріднені матеріали;

(e) інгібітори альфа-глюкозидази (такі як акарбоза);

(f) антагоністи глюкагонових рецепторів, такі як описані в заявках WO 98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088 і WO 00/69810;

(g) GLP-1, міметики GLP-1 і агоністи GLP-1-рецепторів, такі як описані в заявках WO 00/42026 і WO 00/59887;

(h) GIP і міметики GIP, такі як описані в заявці WO 00/58360, і агоністи GIP-рецепторів;

(i) PACAP, міметики PACAP і агоністи рецептора-3 PACAP, такі як описані в заявці WO 01/23420;

(j) агенти, які знижують холестерин, такі як (i) інгібітори HMG-CoA-редуктази (ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, ривастатин, ітавастатин, розувастатин та інші статини), (ii) агенти, що посилюють екскрецію (холестирамін, холестипол і діалкіламіноалкільні похідні поперечно-зшитого декстрану), (iii) нікотиніловий спирт, нікотинова кислота або її солі, (iv) агоністи α PPAR, такі як похідні фенофібрової кислоти (гемфіброзил, клофібрат, фенофібрат і безафібрат), (v) подвійні агоністи α/γ PPAR, такі як KRP-297, (vi) інгібітори абсорбції холестерину, такі як бета-ситостерол і езетиміб, (vii) інгібітори CoA-ацил:холестеролацилтрансферази, такі як авасиміб, і (viii) антиоксиданти, такі як пробукол;

(k) агоністи 5PPAR, такі як описані в заявці WO 97/28149;

(l) сполуки проти ожиріння, такі як фенфлурамін, дексфенфлурамін, фентермін, сибутрамін, орлистат, інгібітори U5-нейропептиду і агоністи р-адренергічних рецепторів;

(m) інгібітор транспортера жовчної кислоти в клубову кишку; і

(n) протизапальні агенти, такі як аспірин, не-

стероїдні протизапальні лікарські засоби, глюкокортикоїди, азулфідин і селективні інгібітори циклооксигенази-2.

Згадані вище комбінації включають комбінації сполуки даного винаходу не тільки з однією з інших активних сполук, але також і з двома або більше іншими активними сполуками. Необмежувані приклади включають комбінацію сполук формули I з двома або більше активними сполуками, вибраними з бігуанідів, сульфонілсечовин, інгібіторів HMG-CoA-редуктази, агоністів PPAR, інгібіторів PTP-1B, інших інгібіторів DP-IV і сполук, призначених проти ожиріння.

Аналогічно сполуки даного винаходу можна застосовувати в поєднанні з іншими лікарськими засобами, що застосовуються для лікування/профілактики/придушення або зменшення інтенсивності симптомів захворювань або станів, для яких застосовуються сполуки даного винаходу. Інші такі лікарські засоби можна вводити згідно зі способом застосування і в кількості, в якій вони звичайно застосовуються, одночасно або послідовно зі сполукою даного винаходу. Коли сполуку даного винаходу застосовують одночасно з одним або більше інших лікарських засобів, переважна фармацевтична композиція, що містить крім сполуки даного винаходу інші такі лікарські засоби. Відповідно, фармацевтичні композиції даного винаходу включають композиції, які крім сполуки даного винаходу містять один або більше інших активних інгредієнтів.

Вагове співвідношення сполуки даного винаходу і другого активного інгредієнта може варіюватись і буде залежати від ефективної дози кожного інгредієнта. У загальному випадку застосовують ефективну дозу кожного з них. Таким чином, коли сполука даного винаходу об'єднана, наприклад, з іншим агентом, вагове співвідношення сполуки даного винаходу та іншого агента в загальному випадку складає приблизно від 1000:1 до 1:1000, переважно складає приблизно від 200:1 до 1:200. Комбінації сполуки даного винаходу з іншими активними інгредієнтами в загальному випадку також знаходяться в межах вищезазначеного діапазону, однак в кожному випадку потрібно застосовувати ефективну дозу кожного активного інгредієнта.

У таких комбінаціях сполуку даного винаходу та інші активні агенти можна вводити окремо або разом. Крім того, введення одного з елементів можна здійснити до, в той же самий час або послідовно після введення іншого агента(iv).

Сполуки даного винаходу можна вводити перорально, парентерально (наприклад, внутрішньом'язово, внутрішньоочеревинно, внутрішньовенно, ICV, внутрішньопорожнинно ін'єкцією або вливанням, підшкірною ін'єкцією або у вигляді імплантату), спреєм для інгаляції, назальним, вагінальним, ректальним, під'язиковим або локальним способом введення, можна приготувати з однієї речовини або з речовин, взятих разом, відповідну дозовану лікарську форму, що містить загальноприйнятні нетоксичні фармацевтично прийнятні носії, допоміжні речовини і зв'язувальні, відповідні кожному способу введення. Крім лікування теплокровних тварин, таких як миші, щури, коні, худоба, вівці, собаки, кішки, мавпи і т. д., сполуки винаходу

ефективні для лікування людини.

Фармацевтичні композиції для введення сполуку даного винаходу можна представляти в загальноприйнятій стандартній лікарській формі і одержати будь-яким з відомих у фармацевтиці способів. Всі способи включають стадію об'єднання активного інгредієнта з носієм, який складається з одного або більше допоміжних інгредієнтів. У загальному випадку фармацевтичні композиції одержують шляхом уніфікованого і однорідного об'єднання активного інгредієнта з рідким або тонкоподрібненим твердим носієм, або з тим та іншим, і потім, у разі необхідності, придання продукту форми необхідного складу. Активну цільову сполуку включають у фармацевтичну композицію в кількості, достатній, щоб надати необхідну дію на процес захворювання або стан, пов'язаний із захворюванням. Термін «композиція», що застосовується тут, означає продукт, що містить певні інгредієнти в певних кількостях, також як будь-який продукт, який виходить прямо або непрямо від комбінації певних інгредієнтів, взятих у певних кількостях.

Фармацевтичні композиції, що містять активний інгредієнт, можна одержувати у формі, відповідній для перорального застосування, наприклад, таблетки, пастилки, коржик, водні або масляні суспензії, дисперсії порошків або гранул, емульсії, тверді або м'які капсули, сиропи або еліксири. Композиції, призначені для перорального застосування, можна приготувати згідно з будь-яким способом, відомим в даній області для виготовлення фармацевтичних композицій, і такі композиції можуть містити один або більше агентів, вибраних з групи, що складається з підсолоджувачів, коригентів, барвників і консервантів, щоб забезпечити дуже хороші фармацевтичні і апетитні на смак препарати. Таблетки містять активний інгредієнт в суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними наповнювачами, відповідними для виготовлення таблеток. Такими наповнювачами можуть бути, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; гранулюючі і дезінтегруючі агенти, наприклад, кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язувальні агенти, наприклад крохмаль, желатин або акація, і змачувальні агенти, наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть бути без покриття, або їх можна покрити відомими способами, щоб сповільнити дезінтеграцію і абсорбцію у шлунково-кишковому тракті і таким чином підтримувати їх дію більш тривалий період. Наприклад, для збільшення періоду дезінтеграції і абсорбції можна застосовувати такі матеріали, як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат. Відповідно до методик, описаних в патентах США 4256108; 4166452 і 4265874, можна також одержати осмотичні терапевтичні таблетки з покриттям для контролюваного вивільнення.

Препаративні форми для перорального застосування можна також представити у вигляді твердих желатинових капсул, де активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових

капсул, де активний інгредієнт змішаний з водою або масляним середовищем, наприклад, арахісовою олією, вазеліновим маслом або оливковою олією.

Водні суспензії містять активні матеріали в суміші з наповнювачами, відповідними для виготовлення водних суспензій. Такі наповнювачі являють собою суспендуючі агенти, наприклад, натрійкарбоксиметилцелюлозу, метилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантову камедь і аравійську камедь; диспергуючі або змочувальні агенти можуть бути представлені фосфатидом, що зустрічається в природі, наприклад, лецитином, або продуктами конденсації алкіленоксиду з жирними кислотами, наприклад, поліоксіетиленстеаратом, або продуктами конденсації етиленоксиду з аліфатичними спиртами з довгим ланцюгом, наприклад, гептадекаетиленоксидетанолом, або продуктами конденсації етиленоксиду з частковими складними ефірами, що одержуються з жирних кислот і гекситу, таких як поліоксіетиленсорбітмоноолеат, або продуктами конденсації етиленоксиду з частковими складними ефірами, що одержуються з жирних кислот і ангідридів гекситу, наприклад, поліетиленсорбітанмоноолеат. Водні суспензії можуть також містити один консервант або більше, наприклад, етил- або н-пропіл-п-гідроксибензоат, один барвник або більше, один коригент або більше і один підсолоджувач або більше, такий як сахароза або сахарин.

Масляні суспензії можна одержати шляхом суспендування активного інгредієнта в олії, наприклад арахісовій олії, оливковій олії, кунжутній олії або кокосовій олії, або в мінеральному маслі, такому як вазелінове масло. Масляні суспензії можуть містити загусник, наприклад бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Можна додавати підсолоджувачі, такі як згадані вище, і коригенти, щоб забезпечити прийнятний препарат для перорального прийому. Такі композиції можна зберігати при додаванні антиоксиданту, такого як аскорбінова кислота.

У дисперсних порошках і гранулах, відповідних для одержання водної суспензії при додаванні до них води, активний інгредієнт змішують з диспергатором або змочувальним агентом, суспендуєм агентом і одним або більше консервантом. Відповідні диспергуючі або змочувальні агенти і суспендуючі агенти вже перераховані вище. Можуть також бути присутніми додаткові наповнювачі, наприклад, підсолоджувачі, коригенти і барвники.

Фармацевтичні композиції винаходу можна також одержувати у вигляді емульсій «масло у воді». Масляною фазою може бути олія, наприклад, оливкова або арахісова олія, або мінеральне масло, наприклад, вазелінове масло, або їх суміші. Відповідними емульгаторами можуть стати наприклад аравійська камедь, камеді, що зустрічаються в природі, або трагакантова камедь, фосфатиди, що зустрічаються в природі, наприклад, фосфатиди сої, лецитин і складні ефіри або часткові складні ефіри, що одержуються з жирних кислот і ангідридів гекситу, наприклад сорбітанмоноолеат, і продукти конденсації згаданих часткових складних

ефірів з етиленоксидом, наприклад, поліоксетиленсорбітанмоноолеат. Емульсії можуть також містити підсолоджувачі і коригенти.

Сиропи і еліксири можна виготовляти з підсолоджувачами, наприклад, гліцерином, пропіленгліколем, сорбітом або сахарозою. Такі препаративні форми можуть також містити засіб, що зменшує подразнення, консервант, коригенти і барвники.

Фармацевтичні композиції можна одержувати у формі стерильної водної або маслянистої суспензії для ін'єкції. Таку суспензію можна приготувати згідно з відомими способами, застосовуючи відповідні диспергатори або змочувальні агенти і суспендуючі агенти, згадані вище. Стерильний препарат для ін'єкцій може також являти собою стерильний розчин для ін'єкції або суспензію в нетоксичному парентерально прийнятному розчинувачі або розчиннику, наприклад, розчин в 1,3-бутандіолі. Серед прийнятних зв'язувальних і розчинників, які можна застосовувати, знаходиться вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, як розчинник або суспензійне середовище традиційно застосовують стерильні нелеткі масла. Для такої мети можна застосовувати будь-яке рідке нелетке масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, для одержання препаратів для ін'єкцій застосовують жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Сполуки даного винаходу можна також вводити у вигляді супозиторіїв для ректального введення лікарського засобу. Такі композиції можна одержати шляхом змішування лікарського засобу з відповідним неподразнюючим наповнювачем, який є твердим при звичайних температурах, але рідким при ректальній температурі і, отже, розплавиться у прямій кишці для вивільнення лікарського засобу. Такими матеріалами є масло какао і поліетиленгліколи.

Для місцевого застосування використовуються креми, мазі, желе, розчини або суспензії і т. д., що містять сполуки даного винаходу. (З метою такого застосування місцеве застосування повинно включати рідини для полоскання рота і горла.)

Фармацевтична композиція і спосіб згідно з даним винаходом можуть також включати інші терапевтично активні сполуки, як тут відмічалось, які звичайно застосовуються при лікуванні згаданих вище патологічних станів.

Для лікування або запобігання станам, при яких потрібно інгібування активності ферменту дипептидилпептидази-IV, відповідний рівень дозування звичайно складає приблизно від 0,01 до 500 мг/кг маси пацієнта на день, при цьому препарат можна вводити у вигляді разових або багаторазових доз. Переважний рівень дозування складає приблизно від 0,1 до 250 мг/кг на день; більш переважний - приблизно від 0,5 до приблизно 100 мг/кг на день. Відповідний рівень дозування може складати приблизно від 0,01 до 250 мг/кг на день, приблизно від 0,05 до 100 мг/кг на день, або приблизно від 0,1 до 50 мг/кг на день. В межах такого діапазону дозування може складати від 0,05 до 0,5, від 0,5 до 5 або від 5 до 50 мг/кг на день. Для перорального прийому композиції одержують переважно у формі таблеток, що містять від 1,0 до 1000 міліграмів активного інгредієнта, зокрема,

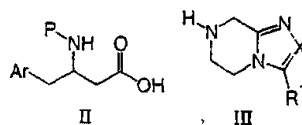
1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 і 1000,0 міліграмів активного інгредієнта для симптоматичної корекції дозування для пацієнта, що піддається лікуванню. Сполуки можна вводити в режимі від 1 до 4 разів на день, переважно один раз або двічі на день.

При лікуванні або профілактиці цукрового діабету і/або гіперглікемії або гіпертригліцеридемії або інших захворювань, для яких призначені сполуки даного винаходу, задовільні результати звичайно одержують, коли сполуки даного винаходу вводять щодня при дозі приблизно від 0,1 до 100 міліграм/кілограм маси тварини, препарат переважно дають у вигляді разової добової дози або у вигляді дози, розділеної на два-шість прийомів на день, або у формі пролонгованого вивільнення лікарського засобу. Для найбільших ссавців загальна добова доза складає приблизно від 1,0 до 1000 міліграмів, переважно приблизно від 1 до 50 міліграмів. Для дорослої людини масою 70 кг загальна добова доза звичайно складає приблизно від 7 до 350 міліграмів. Для одержання оптимальної терапевтичної реакції вказаний режим прийому можна відкоригувати.

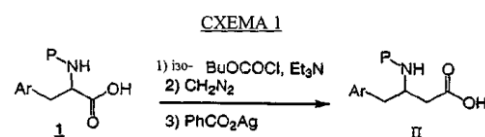
Однак зрозуміло, що для будь-якого з конкретних пацієнтів певний рівень доз і частоту прийому можна варіювати, вони будуть залежати від ряду факторів, включаючи активність конкретної сполуки, що застосовується, метаболічну стабільність і тривалість дії такої сполуки, вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать, дієту, режим і час введення, швидкість виділення, комбінацію лікарських засобів, серйозність конкретного стану і суб'єкта, що зазнає терапії.

На наступних схемах і прикладах проілюстровані деякі способи одержання сполук даного винаходу. Вихідні матеріали одержували згідно з методиками, відомими в даній області або як показано в описі.

Сполуки даного винаходу можна одержати з проміжних сполук β-амінокислот, таких як сполуки формули П, і заміщених гетероциклічних проміжних сполук, таких як сполуки формули III, при стандартних умовах реакції зв'язування пептидів, з подальшим зняттям захисту. Одержання таких проміжних сполук описане на наступних схемах.



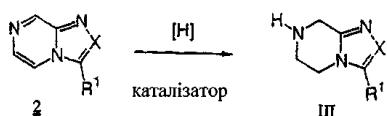
де Ar, X і R¹ визначені вище, а P являє собою відповідну захисну групу для азоту, таку як трет-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл або 9-флуоренілметоксикарбоніл.



Сполуки формули II є в продажу, описані в лі-

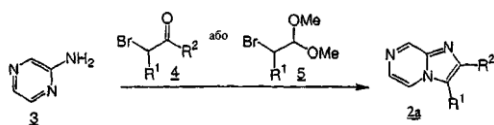
тературі або їх можна одержати за допомогою ряду відповідних способів, відомих в даній області. Один з таких способів проілюстрований на схемі 1. Кислоту 1, яка може бути в продажу-або легко одержується з відповідної амінокислоти із застосуванням захисної групи, наприклад, ди-трет-бутилдикарбонату ($P=Boc$), карбобензилоксихлориду ($P=Cbz$) або N -(9-флуоренілметоксикарбонілокси)сукциніміду ($P=Fmoc$) обробляють ізобутилхлорформіатом і основою, такою як триетиламін або діізопропілетиламін, і потім діазометаном. Для одержання бета-амінокислоти II одержаний діазокетон потім обробляють бензоатом срібла в розчиннику, такому як метанол або водний розчин діоксану, його також можна піддати обробці ультразвуком, слідуючи методиці, описаній Sewald та інш., *Synthesis*, 837 (1997). Як зрозуміло фахівцям, для одержання енантіомерно чистих бета-амінокислот II можна застосовувати енантіомерно чисті альфа-амінокислоти 1. Опис альтернативних способів одержання таких сполук можна знайти в наступних оглядах: [E. Juaristi, *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, Ed., Wiley-VCH, New York: 1997, Juaristi та інш., *Aldrichimica Acta*, 27, 3 (1994), Cole та інш., *Tetrahedron*, 32, 9517 (1994)].

СХЕМА 2



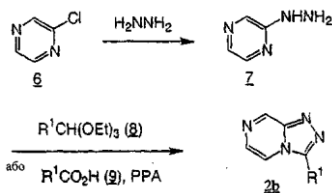
Сполуки III є в продажу, описані в літературі або їх можна одержати за допомогою ряду відповідних способів, відомих в даній області. Один з відповідних способів проілюстрований на схемі 2. Для одержання сполуки III ненасичене похідне 2 відновлюють, наприклад, обробкою газоподібним воднем в присутності каталізатора, такого як палладій на вуглі або оксид платини в розчиннику, такому як метанол або етанол.

СХЕМА 3



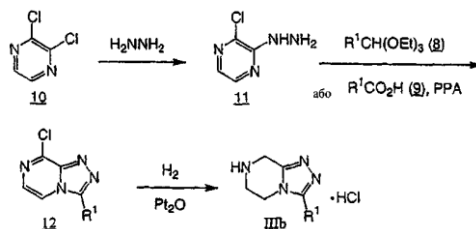
Проміжний продукт 2 на схемі 2 сам по собі є в продажу, описаний в літературі або його можна одержати за допомогою ряду відповідних способів, відомих в даній області. Один з таких способів, коли X являє собою CR^2 , проілюстрований на схемі 3. Для одержання проміжної сполуки 2a амінопіразин 3 обробляють 2-галогенкетон, таким як 2-бромкетон 4 в розчиннику, такому як метанол або етанол. З іншого боку, для одержання проміжної сполуки 2a, де R^2 являє собою H, замість проміжної сполуки 4 можна застосовувати 2-бромдиметилацеталь 5 і каталітичну кількість кислоти, такої як соляна кислота.

СХЕМА 4



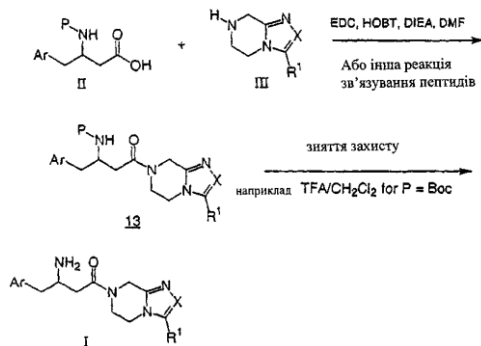
Відповідний спосіб одержання проміжної сполуки 2b, де X являє собою N, проілюстрований на схемі 4. Для одержання гідразінопіразину 7 хлорпіразин 6 обробляють гідразин. Сполуку 2b можна одержати конденсацією сполуки 7 або зі складним ортоестером, таким як складний триетиловий ефір ортокислоти 8, або з карбоною кислотою 9 в поліфосфорній кислоті при підвищених температурах.

СХЕМА 5



Альтернативний спосіб одержання сполуки IIIb, де X являє собою N, проілюстрований на схемі 5. Сполуку 12 одержують згідно зі способом, описаним вище, застосовуючи замість хлорпіразину 6 дихлорпіразин 10. Потім для одержання сполуки IIIb у вигляді її монохлористоводневої солі сполуку 12 піддають каталітичному гідруванню, застосовуючи каталізатор, такий як оксид платини.

СХЕМА 6



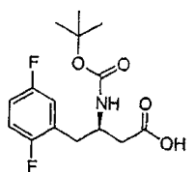
Для одержання проміжної сполуки 13 проміжні сполуки II і III зв'язують при стандартних умовах реакції зв'язування пептидів, наприклад, застосовуючи 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід (EDC), 1-гідроксибензотриазол (HOBT), і основу, звичайно діізопропілетиламін, в розчиннику, такому як N,N -диметилформамід (DMF) або дихлорметан, протягом від 3 до 48 годин при температурі навколишнього середовища, як показано на схемі 6. Потім видаляють захисну групу, наприклад, при взаємодії з трифтороцтовою кислотою або з розчином хлористого водню в метанолі у випадку Boc , щоб одержати необхідний амін I. У випадку

необхідності продукт очищають від небажаних побічних продуктів рекристалізацією, розтиранням, препаративною тонкошаровою хроматографією, флеш-хроматографією на силікагелі, як описано в публікації W. C. Still, J. Org. Chem. 43, 2923 (1978) або ВЕРХ. Сполуки, які очищені шляхом ВЕРХ, можна виділити у вигляді відповідних солей. Очищення проміжних продуктів проводять таким же чином.

У деяких випадках проміжний продукт 13, одержаний внаслідок реакції зв'язування, описаної на схемі 6, можна далі модифікувати перед видаленням захисної групи, наприклад, шляхом обробки замісників на X або R¹. Така обробка може включати, однак цим не обмежується, реакції відновлення, окислення, алкілювання, ацилювання і гідролізу, які звичайно відомі фахівцеві в даній області.

У деяких випадках порядок виконання згаданих вище на схемах реакцій можна варіювати, щоб полегшити протікання реакції або уникнути небажаних продуктів реакції. Наступні приклади наведені для того, щоб можна було більш повно зрозуміти винахід. Дані приклади наведені тільки для ілюстрації і не повинні тлумачитись як такі, що обмежують винахід яким-небудь чином.

Проміжний продукт 1



(3R)-3-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-4-(2,5-дифторфеніл)бутанова кислота

Стадія А. (R,S)-N-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-2,5-дифторфенілаланін

До розчину 0,5г (2,49ммоль) 2,5-дифтор-DL-фенілаланіну в 5мл трет-бутанолу додають послідовно 1,5мл 2н водного розчину гідроксиду натрію і 543мг ди-трет-бутилдикарбонату. Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин і розбавляють етилацетатом. Органічну фазу промивають послідовно 1н розчином соляної кислоти і соляним розчином, сушать над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт очищають флеш-хроматографією (силікагель, дихлорметан:метанол:оцтова кислота у відношенні 97:2:1), одержуючи при цьому 671мг вказаної в заголовку сполуки. MS 302 (M+1)

Стадія В. (R,S)-3-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-1-діазо-4-(2,5-дифтор-феніл)бутан-2-он

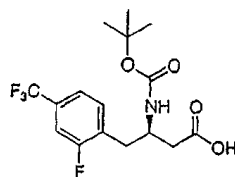
До розчину 2,23г (7,4ммоль) (R,S)-N-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-2,5-дифторфенілаланіну в 100мл простого діетилового ефіру при 0°C додають послідовно 1,37мл (8,1ммоль) триетиламіну і 0,931мл (7,5ммоль) ізобутилхлорформіату, реакційну суміш перемішують при вказаній температурі протягом 15 хвилин. Додають охолоджений ефірний розчин діазометану до одержання стійкого жовтого забарвлення і продовжують подальше перемішування протягом 16 годин. Надлишок ді-

азометану гасять, додаючи краплями оцтову кислоту, розбавляють реакційну суміш етилацетатом і промивають послідовно 5%-ним розчином соляної кислоти, насиченим водним розчином бікарбонату натрію і соляним розчином, сушать над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі. Після очищення флеш-хроматографією (силікагель, гексан:етилацетат у відношенні 4:1) одержують 1,5г діазокетону. ЯМР ¹H (500МГц, CDCl₃) δ 7,03-6,95 (м, 1H), 6,95-6,88 (м, 2H), 5,43 (уш. с, 1H), 5,18 (уш. с, 1H), 4,45 (уш. с, 1H), 3,19-3,12 (м, 1H), 2,97-2,80 (м, 1H), 1,38 (с, 9H).

Стадія С. (3R)-3-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-4-(2,5-дифторфеніл)бутанова кислота

До розчину 2,14г (6,58ммоль) (R,S)-3-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-1-діазо-4-(2,5-дифторфеніл)бутан-2-ону, розчиненого в 100мл метанолу, при -30°C додають послідовно 3,3мл (19ммоль) діізопропілетиламіну і 302мг (1,32ммоль) бензоату срібла. Реакційну суміш перемішують протягом 90 хвилин перед розбавленням етилацетатом і промиванням послідовно 2н розчином соляної кислоти, насиченим водним розчином бікарбонату натрію і соляним розчином. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, концентрують у вакуумі і розділяють енантіомери препаративною хіральною ВЕРХ (на колонці, Chiralpak AD, 5% розчин етанолу в гексані), одержуючи при цьому 550мг необхідного (R)-енантіомера, який елюється першим. Одержану речовину розчиняють в 50мл суміші тетрагідрофуран:метанол:1н водний розчин гідроксиду літію (3:1:1) і перемішують при 50°C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджують, підкисляють 5% розбавленою соляною кислотою і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивають соляним розчином, сушать над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому 360мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої, спіненої твердої речовини. ЯМР ¹H (500МГц, CDCl₃) δ 7,21 (м, 1H), 6,98 (м, 2H), 6, 10 (уш. с, 1H), 5,05 (м, 1H), 4,21 (м, 1H), 2,98 (м, 2H), 2,60 (м, 2H), 1,38 (с, 9H).

Проміжний продукт 2



(3R)-3-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-1-4-[(2-фтор-4-(трифторметил)феніл)бутанова кислота

Стадія А. (2R,5S)-2,5-дигідро-3,6-диметокси-2-(2'-фтор-4'-(трифторметил)бензил)-5-ізопропілпіразин

До розчину 3,32г (18ммоль) комерційно доступного (2S)-2,5-дигідро-3,6-диметокси-2-ізопропілпіразину в 100мл тетрагідрофурану при -70°C додають 12мл (19ммоль) 1,6М розчину бутиллітію в гексані. Після перемішування при вказаній температурі протягом 20 хвилин додають 5г (19,5ммоль) 2-фтор-4-трифторметилбензилброміду в 20мл тетрагідро-

фурану і продовжують перемішування протягом 3 годин перед тим, як нагріти реакційну суміш до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш гасять водою, концентрують у вакуумі і екстрагують етилацетатом. Об'єднану органічну фазу промивають соляним розчином, сушать і концентрують у вакуумі. Після очищення флеш-хроматографією (на силікагелі, 0-5% етилацетату в гексані) одержують 5,5г вказаної в заголовку сполуки. ЯМР ^1H (500МГц, CDCl_3) δ 7,33-7,25 (м, 3H), 4,35-4,31 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,60 (т, 1H, $J=3,4\text{Гц}$), 3,33 (дд, 1H, $J=4,6$, 13,5Гц), 3,03 (дд, 1H, $J=7$, 13,5Гц), 2,25-2,15 (м, 1H), 1,0 (д, 3H, $J=7\text{Гц}$), 0,66 (д, 3H, $J=7\text{Гц}$).

Стадія В. Складний метиловий ефір (R)-N-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-2-фтор-4-трифторметил)феніл аланіну

До розчину 5,5г (15ммоль) (2R,5S)-2,5-дигідро-3,6-диметокси-2-(2'-фтор-4'-(трифторметил)бензил)-5-ізопропілпіразину в 50мл суміші ацетонітрил:дихлорметан (10:1) додають 80мл 1н водного розчину трифтороцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують протягом 6 годин і видаляють органічні розчинники у вакуумі. Додають карбонат натрію доти, доки розчин не стане основним (pH 8), потім реакційну суміш розбавляють 100мл тетрагідрофурану і додають 10г (46ммоль) ди-трет-бутилдикарбонату. Одержану суспензію перемішують протягом 16 годин, концентрують у вакуумі і екстрагують етилацетатом. Об'єднану органічну фазу промивають соляним розчином, сушать і концентрують у вакуумі. Після очищення флеш-хроматографією (силікагель, 20% розчин етилацетату в гексані) одержують 5,1г вказаної в заголовку сполуки. ЯМР ^1H (500МГц, CDCl_3) δ 7,38-7,28 (м, 3H), 5,10 (уш. д, 1H), 4,65-3,98 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,32-3,25 (м, 1H), 3,13-3,05 (м, 1H), 1,40 (с, 9H).

Стадія С. (R)-N-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-2-фтор-4-трифторметил)феніл-аланін

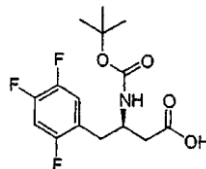
Розчин 5,1г (14ммоль) складного метилового ефіру (R,S)-N-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-2-фтор-4-трифторметил)фенілаланіну в 350мл суміші тетрагідрофуран:метанол:1н гідроксид літію (3:1:1) перемішують при 50°C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджують, підкисляють 5% розбавленою соляною кислотою і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивають соляним розчином, сушать над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому 4,8г вказаної в заголовку сполуки. ЯМР ^1H (500МГц, CD_3OD) δ 7,45-7,38 (м, 3H), 4,44-4,40 (м, 1H), 3,38-3,33 (м, 1H), 2,98 (дд, 1H, $J=9,6$, 13,5Гц), 1,44 (с, 9H).

Стадія D. (3R)-3-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-4-[2-фтор-4-(трифтор-метил)феніл]бутанова кислота

До розчину 3,4г (9,7ммоль) продукту зі стадії С в 60мл тетрагідрофурану при 0°C додають послідовно 2,3мл (13ммоль) діізопропілетиламіну і 1,7мл (13ммоль) ізобутилхлорформіату і перемішують реакційну суміш при вказаній температурі протягом 30 хвилин. Потім додають охолоджений ефірний розчин діазометану до одержання стійкого жовтого забарвлення і продовжують подальше перемішування протягом 16 годин. Надлишок ді-

азометану гасять, додаючи краплями оцтову кислоту, розбавляють реакційну суміш етилацетатом і промивають послідовно 5%-ним розчином соляної кислоти, насиченим водним розчином бікарбонату натрію і соляним розчином, сушать над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі. Після очищення флеш-хроматографією (на силікагелі, гексан:етилацетат у відношенні 9:1) одержують 0,5г діазокетону. До розчину 0,5г (1,33ммоль) діазокетону, розчиненого в 100мл метанолу при 0°C додають послідовно 0,7мл (4ммоль) діізопропілетиламіну і 32мг (0,13ммоль) бензоату срібла. Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин раніше, ніж розбавити етилацетатом і промити послідовно 2н розчином соляної кислоти, насиченим водним розчином бікарбонату натрію і соляним розчином. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, концентрують у вакуумі і розчиняють в 50мл суміші тетрагідрофуран:метанол:1н водний розчин гідроксиду літію (3:1:1) і перемішують при 50°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджують, підкисляють 5% розбавленою соляною кислотою і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивають соляним розчином, сушать над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому 410мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої спіненої твердої речовини. ЯМР ^1H (500МГц, CD_3OD) δ 7,47-7,33 (м, 3H), 4,88 (уш. с, 1H), 4,26-3,98 (м, 1H), 3,06-3,01 (м, 1H), 2,83-2,77 (м, 1H), 2,58-2,50 (м, 2H), 1,29 (с, 9H).

Проміжна сполука 3



(3R)-3-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-4-(2,4,5-трифторфеніл)бутанова кислота

Стадія А. (2S,5R)-2,5-дигідро-3,6-диметокси-2-ізопропіл-5-(2',4',5'-трифторбензил)піразин

Вказану в заголовку сполуку (3,81г) одержують з 3,42г (18,5ммоль) (2S)-2,5-дигідро-3,6-диметокси-2-ізопропілпіразину згідно з методикою, описаною для одержання проміжної сполуки 2, стадія А. ЯМР ^1H (500МГц, CD_3OD) δ 7,01 (м, 1H), 6,85 (м, 1H), 4,22 (м, 1H), 3,78 (м, 3H), 3,64 (м, 3H), 3,61 (м, 1H), 3,20 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 0,99 (д, 3H, $J=8\text{Гц}$), 0,62 (д, 3H, $J=8\text{Гц}$).

Стадія В. Складний метиловий ефір (R)-N-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-2,4,5-трифторфенілаланіну

До розчину 3,81г (11,6ммоль) (2S,5R)-2,5-дигідро-3,6-диметокси-2-ізопропіл-5-(2',4',5'-трифторбензил)піразину в 20мл ацетонітрилу додають 20мл 2н соляної кислоти. Реакційну суміш перемішують протягом 72 годин і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в 30мл дихлорметану і додають 10мл (72ммоль) триетиламіну і 9,68г (44,8ммоль) ди-трет-бутилдикарбонату. Реакційну суміш перемішують протягом 16 годин, розбавляють етилацетатом і послідовно промивають 1н

соляною кислотою і соляним розчином. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією (на силікагелі, гексан:етилацетат у відношенні 9:1), одержуючи при цьому 2,41г вказаної в заголовку сполуки. ЯМР ^1H (500МГц, CDCl_3) δ 6,99 (м, 1H), 6,94 (м, 1H), 5,08 (м, 1H), 4,58 (м, 1H), 3,78 (м, 3H), 3,19 (м, 1H), 3,01 (м, 1H), 1,41 (с, 9H).

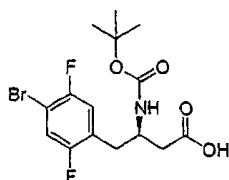
Стадія С (R)-N-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-2,4,5-трифторфенілаланін

Вказану в заголовку сполуку (2,01г) одержують з 2,41г (7,5ммоль) складного метилового ефіру (R)-N-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-2,4,5-трифторфенілаланіну згідно з методикою, описаною для одержання проміжної сполуки 2, стадія С MS (M+1)-BOC 220,9.

Стадія D. (3R)-3-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-4-[2,4,5-трифторфеніл] бутанова кислота

До розчину 0,37г (1,16ммоль) (R)-N-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-2,4,5-трифторфенілаланіну в 10мл простого діетилового ефіру при -20°C додають послідовно 0,193мл (1,3ммоль) триетиламіну і 0,18мл (1,3ммоль) ізобутилхлорформіату і перемішують реакційну суміш при вказаній температурі протягом 15 хвилин. Потім додають охолоджений ефірний розчин діазометану до одержання стійкого жовтого забарвлення і продовжують подальше перемішування протягом 1 години. Надлишок діазометану гасять, додаючи краплями оцтову кислоту, розбавляють суміш етилацетатом і промивають послідовно насиченим водним розчином бікарбонату натрію і соляним розчином, сушать над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі. Після очищення флеш-хроматографією (силікагель, гексан:етилацетат у відношенні 3:1) одержують 0,36г діазокетону. До розчину 0,35г (1,15ммоль) діазокетону, розчиненого в 12мл суміші 1,4-діоксан:вода (5:1), додають 26мг (0,113ммоль) бензоату срібла. Одержаний розчин протягом 2 годин обробляють ультразвуком, після чого розчиняють в етилацетаті і послідовно промивають 1н розчином соляної кислоти і соляним розчином, сушать над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі. Після очищення флеш-хроматографією (на силікагелі, дихлорметан:метанол:оцтова кислота у відношенні 97:2:1) одержують 401мг вказаної в заголовку сполуки. ЯМР ^1H (500МГц, CDCl_3) δ 7,06 (м, 1H), 6,95 (м, 1H), 5,06 (уш. с, 1H), 4,18 (м, 1H), 2,98 (м, 2H), 2,61 (м, 2H), 1,39 (с, 9H).

Проміжна сполука 4



(3R)-3-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-4-[4-бром-2,5-дифторфеніл]бутанова кислота

Стадія А. 4-бром-2,5-дифторбензилбромід

До розчину 2г (8,44ммоль) 4-бром-2,5-дифторбензойної кислоти (одержаної з ме-

тодікою, описаною в публікації Ishikawa та ін., Kogyo Kagaku Zasshi, стор. 972-979, 1970) в 20мл тетрагідрофурану додають 40мл 1М розчину комплексу борану з тетрагідрофураном. Розчин кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 64 годин, охолоджують до кімнатної температури і додають 100мл метанолу. Реакційну суміш нагрівають протягом наступних 2 годин, охолоджують і концентрують у вакуумі. Після очищення флеш-хроматографією (на силікагелі, гексан:етилацетат у відношенні 9:1) одержують 1,6г 4-бром-2,5-дифторбензилевого спирту. До розчину 1,3г (5,6ммоль) 4-бром-2,5-дифторбензилевого спирту в 20мл дихлорметану при 0°C додають 2,27г (6,7ммоль) тетраброміду вуглецю і 1,8г (6,7ммоль) трифенілфосфіну. Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин при вказаній температурі, розчинник видаляють у вакуумі і залишок змішують з 100мл простого діетилового ефіру. Розчин фільтрують, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією (на силікагелі, гексан:етилацетат у відношенні 9:1), одержуючи при цьому 1,5г вказаної в заголовку сполуки.

Стадія В. (2S,5R)-2,5-дигідро-3,6-диметоксі-2-ізопропіл-5-(4'-бром-2',5'-дифторбензил)піразин

Вказану в заголовку сполуку (1,61г) одержують з 0,865г (4,7ммоль) (2S)-2,5-дигідро-3,6-диметоксі-2-ізопропілпіразину і 1,5г (5,2ммоль) 4-бром-2,5-дифторбензилброміду згідно з методикою, описаною для проміжної сполуки 2, стадія А. ЯМР ^1H (400МГц, CDCl_3) δ 7,21 (м, 1H), 6,97 (м, 1H), 4,25 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,70-3,64 (м, 4H), 3,25-3,18 (м, 1H), 2,96-2,90 (м, 1H), 2,25-2,16 (м, 1H), 1,01 (д, 3H, J=8Гц), 0,65 (д, 3H, J=8Гц).

Стадія С. Складний метиловий ефір (R)-N-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-4-бром-2,5-дифторфенілаланіну

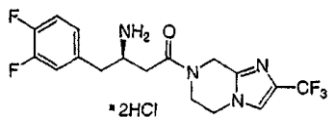
До розчину 1,61г (4,14ммоль) (2S,5R)-2,5-дигідро-3,6-диметоксі-2-ізопропіл-5-(4'-бром-2',5'-дифторбензил)піразину в 10мл ацетонітрилу додають 10мл 2н соляної кислоти. Реакційну суміш перемішують протягом 16 годин і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в 30мл дихлорметану і додають 5,6мл (40ммоль) триетиламіну і 2,2г (10ммоль) ди-трет-бутилдикарбонату. Реакційну суміш перемішують протягом 16 годин, розбавляють етилацетатом і промивають послідовно насиченим водним розчином бікарбонату натрію і соляним розчином. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, концентрують у вакуумі і очищають флеш-хроматографією (на силікагелі, гексан:етилацетат у відношенні 9:1), одержуючи при цьому 1,22г вказаної в заголовку сполуки. ЯМР ^1H (400МГц, CDCl_3) δ 7,27-7,15 (м, 1H), 6,98-6,93 (м, 1H), 5,08 (уш. с, 1H), 4,61-4,55 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,23-3,18 (м, 1H), 3,05-2,95 (м, 1H), 1,41 (с, 9H).

Стадія D. (R)-N-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-4-бром-2,5-дифторфенілаланін

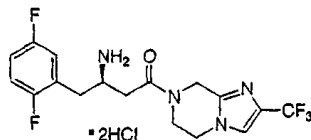
Вказану в заголовку сполуку (1,34г) одержують з 1,4г (3,5ммоль) складного метилового ефіру (R)-N-(1,1-диметилетоксикарбоніл)-4-бром-2,5-дифторфенілаланіну згідно з методикою, описаною для одержання проміжної сполуки 2, стадія С MS (M+I) 380,3 і 382,3.

Стадія Е. (3R)-3-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-4-[4'-бром-2',5'-

ПРИКЛАД 1



ПРИКЛАД 2

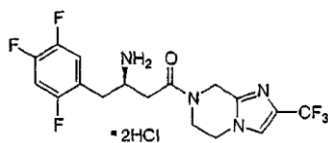


Стадія В. Дигідрохлорид 7-[(3R)-3-аміно-4-(2,5-

дифторфеніл)бутаноїл]-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразину

Вказану в заголовку сполуку одержують з 7-[(3R)-3-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-4-(2,5-дифторфеніл)бутаноїл]-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразину (349,8мг, 0,72 моль, зі стадії А) в 1,5мл метанолу, насиченого хлористим воднем, за методикою, аналогічною описаній у прикладі 1 для стадії D. Після випаровування розчинника одержують 299мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді спіненої твердої речовини. ЯМР ^1H (500МГц, CD_3OD) δ 3,10-3,17 (м, 2H), 2,89-2,99 (м, 2H), 3,94-4,22 (м, 4H), 4,33 (м, 1H), 4,91-5,48 (м, 2H), 7,07-7,23 (м, 3H), 8,05 (м, 1H). ESI-MS 389 (M+1).

ПРИКЛАД 3



Дигідрохлорид 7-[(3R)-3-аміно-4-(2,4,5-трифторфеніл)бутаноїл]-2-(трифтор-метил)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразину

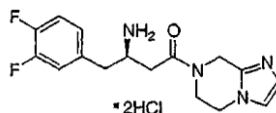
Стадія А. 7-[(3R)-3-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-4-(2,4,5-трифторфеніл)бутаноїл]-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин

Вказану в заголовку сполуку одержують з 2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразину (31,7мг, 0,166ммоль, за прикладом 1, стадія В), (3R)-3-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-4-(2,4,5-трифторфеніл)бутаноїл]кислоти (проміжна сполука 3,57мг, 0,166ммоль), НОВТ (26,9мг, 0,199ммоль) і EDC (47,8мг, 0,249ммоль) в 4мл дихлорметану за методикою, аналогічною описаній у прикладі 1 для стадії С. Після очищення препаративною ТШХ (на силікагелі, 100% етилацетат, потім 10% розчин метанолу в дихлорметані) одержують 40мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді спіненої твердої речовини. ЯМР ^1H (500МГц, CDCl_3) δ 1,35 (с, 9H), 3,00 (м, 2H), 3,30 (м, 2H), 3,93 (м, 1H), 4,04-4,24 (м, 2H), 4,23 (с, 1H), 4,35 (м, 1H), 4,97-5,48 (м, 2H), 7,22 (м, 1H), 7,44 (м, 1H), 8,04 (м, 1H). ESI-MS 507 (M+1).

Стадія В. Дигідрохлорид 7-[(3R)-3-аміно-4-(2,4,5-трифторфеніл)бутаноїл]-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразину

Вказану в заголовку сполуку одержують з 7-[(3R)-3-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-4-(2,4,5-трифторфеніл)бутаноїл]-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразину (38мг, 0,075ммоль, зі стадії А) в 1,5мл метанолу, насиченого хлористим воднем, за методикою, аналогічною описаній у прикладі 1 для стадії D. Після випаровування розчинника одержують 34мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді спіненої твердої речовини. ЯМР ^1H (500МГц, CD_3OD) δ 2,59-2,66 (м, 2H), 2,92 (м, 2H), 3,89-4,16-4,22 (м, 5H), 4,70-4,84 (м, 2H), 5,42 (м, 1H), 6,86 (м, 1H), 7,06 (м, 1H), 7,24 (м, 1H). ESI-MS 407 (M+1).

ПРИКЛАД 4



Дигідрохлорид 7-[(3R)-3-аміно-4-(3,4-дифторфеніл)бутаноїл]-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразину

Стадія А. Імідазо[1,2-а]піразин

До розчину 2-амінопіразину (2,0г, 21,03ммоль) в етанолі (40мл) додають 2-бром-1,1-диметоксіетан (2,5мл, 21,03ммоль), потім 5 крапель концентрованої соляної кислоти. Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 14 годин розчинник випаровують. Залишок розподіляють між етилацетатом і насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Водний шар екстрагують етилацетатом (x3). Об'єднану органічну фазу промивають соляним розчином, сушать над сульфатом магнію і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією (100% етилацетат, 10% розчин метанолу в етилацетаті, потім 10% розчин метанолу в дихлорметані), одержуючи при цьому 536мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. ЯМР ^1H (500МГц, CDCl_3) δ 7,70 (уш. с, 1H), 7,82 (уш. с, 1H), 7,89 (д, 1H, J=4,4Гц), 8,10 (д, 1H, J=4,6Гц), 9,12 (с, 1H).

Стадія В. 5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин

Вказану в заголовку сполуку одержують з імідазо[1,2-а]піразину (500мг, 4,20ммоль, зі стадії А) і оксиду платини (250мг) в метанолі (50мл) за методикою, аналогічною описаній у прикладі 1 для стадії В. Після концентрування одержують вказану в заголовку сполуку (512мг) у вигляді в'язкої маслянистої речовини. ЯМР ^1H (500МГц, CD_3OD) δ 3,37 (т, 1H, J=5,5Гц), 4,18 (т, 2H, J=5,6Гц), 4,88 (с, 1H), 7,27 (д, J=1,6Гц, 1H), 7,33 (д, 1H).

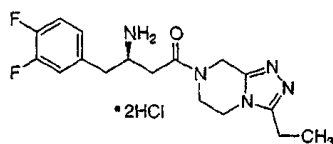
Стадія С. 7-[(3R)-3-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-4-(3,4-дифторфеніл)бутаноїл]-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин

Вказану в заголовку сполуку одержують з 5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразину (31,3мг, 0,254ммоль, зі стадії В), (3R)-3-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-4-(3,4-дифторфеніл)бутаноїл]кислоти (80мг, ммоль), DIPEA (32,8мг, 0,254ммоль), НОВТ (41,2мг, 0,305ммоль) і EDC (73мг, 0,381ммоль) в 5мл дихлорметану за методикою, аналогічною описаній у прикладі 1 для стадії С. Після очищення ВЕРХ (Gilson; колонка YMC-Pack Pro C18, 100x20мм I. D.; система розчинників з градієнтом від суміші: 10% ацетонітрилу, 90% води і 0,1% трифтороцтової кислоти до суміші: 90% ацетонітрилу, 10% води і 0,1% трифтороцтової кислоти) одержують 75мг вказаної в заголовку речовини у вигляді в'язкої маслянистої речовини. ЯМР ^1H (500МГц, CDCl_3) δ 1,38 (с, 9H), 2,05 (уш. с, 1H), 2,62 (м, 2H), 2,89 (м, 2H), 3,81-4,04 (м, 5H), 4,64-4,88 (м, 2H), 5,38 (м, 1H), 6,88 (м, 2H), 7,05 (м, 3H). ESI-MS 421 (M+1).

Стадія Р. Дигідрохлорид 7-[(3R)-3-аміно-4-(3,4-дифторфеніл)бутаноїл]-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразину

Вказану в заголовку сполуку одержують з 7-[(3R)-3-[(1,1-диметил-етоксикарбоніл)аміно]-4-(3,4-дифторфеніл)бутаноїл]-5,6,7,8-тетрагідромідазо[1,2-а]піразину (72мг, 0,171ммоль, зі стадії С) в 1,5мл метанолу, насиченого хлористим воднем, за методикою, аналогічною описаній у прикладі 1 для стадії D. Після концентрування одержують 66мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді спіненої твердої речовини. ЯМР ^1H (500МГц, CD_3OD) δ 2,96-3,13 (м, 4H), 3,93 (м, 1H), 4,13 (м, 2H), 4,26-4,38 (м, 2H), 4,90-5,04 (м, 2H), 7,19-7,36 (м, 3H), 7,58 (м, 1H). ESI-MS 321(M+1).

ПРИКЛАД 5



Дигідрохлорид 7-[(3R)-3-аміно-4-(3,4-дифторфеніл)бутаноїл]-3-етил-5,6,7,8-тетрагідро-1,2,4-триазоло[4,3-а]піразину

Стадія А. 8-хлор-3-етил-1,2,4-триазоло[4,3-а]празин

До 3-хлор-2-гідразінопіразину (3,0г, 20,75ммоль), одержаного з 2,3-дихлорпіразину і гідразину за методикою, аналогічною описаній в літературі (Huyh-Dinh та інш., J. Org. Chem. 1979, 44, 1028), додають 8мл триетилортопропіонату. Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 10 годин реакційну суміш охолоджують до температури навколишнього середовища і відфільтровували осад. Тверду речовину очищують флеш-хроматографією (100% етилацетат, потім 10% метанолу в етилацетаті), одержуючи при цьому 2,73г вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. ЯМР ^1H (500МГц, CDCl_3) δ 1,54 (т, 3H, J=7,6Гц), 3,16 (кв, 2H, J=7,8Гц), 7,70 (д, 1H, J=4,5Гц), 7,83 (д, 1H, J=4,8Гц).

Стадія В. Гідрохлорид 3-етил-5,6,7,8-тетрагідро-1,2,4-триазоло[4,3-а]піразину

Вказану в заголовку сполуку одержують з 8-хлор-3-етил-1,2,4-триазоло[4,3-а]піразину (2,70г, 14,8ммоль, зі стадії А) і оксиду платини (0,4г) в 200мл метанолу на струшуючому змішувачі в атмосфері водню (50 фунт/кв. дюйм) протягом 14 годин. Після фільтрування через целіт і подальшого концентрування одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини. ЯМР ^1H (500МГц, CD_3OD) δ 1,36 (т, 3H, J=6,0Гц), 2,84 (кв, 2H, J=6,0Гц), 3,70 (т, 2H, J=8,0Гц), 4,28 (т, 2H, J=8,0Гц), 4,06 (с, 2H). ESI-MS 153 (M+1).

Стадія С. 7-[(3R)-3-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-4-(3,4-дифторфеніл)-бутаноїл]-3-етил-5,6,7,8-тетрагідро-1,2,4-триазоло[4,3-а]піразин

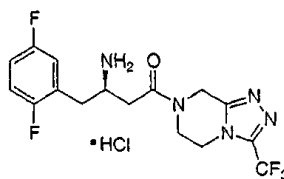
Вказану в заголовку сполуку одержують з гідрохлориду 3-етил-5,6,7,8-тетрагідро-1,2,4-триазоло[4,3-а]піразину (400мг, 2,12ммоль, зі стадії В), (3R)-3-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-4-(3,4-дифторфеніл)бутаноїлної кислоти (668мг, 2,12ммоль), DIPEA (1,1мл, 4,24ммоль), НОВТ (343,8мг, 2,54ммоль), EDC (609,6мг, 3,18ммоль) в

20мл дихлорметану за методикою, аналогічною описаній у прикладі 1 для стадії С. Неочищений продукт очищують ВЕРХ (Gilson; колонка YMC-Pack Pro C18, 100x20мм I. D.; градієнт розчинників від суміші: 10% ацетонітрилу, 90% води і 0,1% трифтороцтової кислоти до суміші: 90% ацетонітрилу, 10% води і 0, % трифтороцтової кислоти), одержуючи при цьому 366,3мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді в'язкої маслянистої речовини. ЯМР ^1H (500МГц, CDCl_3) δ 1,31-1,34 (м, 12H), 2,67-2,92 (м, 6H), 4,03-4,12 (м, 4H), 5,03-5,31 (м, 3H), 6,93 (с, 1H), 7,05 (м, 2H). ESI-MS 450 (M+1).

Стадія D. Дигідрохлорид 7-[(3R)-3-аміно-4-(3,4-дифторфеніл)бутаноїл]-3-етил-5,6,7,8-тетрагідро-1,2,4-триазоло[4,3-а]піразину

Вказану в заголовку сполуку одержують з 7-[(3R)-3-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-4-(3,4-дифторфеніл)бутаноїл]-3-етил-5,6,7,8-тетрагідро-1,2,4-триазоло[4,3-а]піразину (30мг, 0,067ммоль, зі стадії С) в 1,5мл метанолу, насиченого хлористим воднем, за методикою, аналогічною описаній у прикладі 1 для стадії D. Після випаровування розчинника одержують 28мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді в'язкої маслянистої речовини. ЯМР ^1H (500МГц, CD_3OD) δ 1,45 (т, 3H), 2,93-3,07 (м, 6H), 3,90-4,31 (м, 5H), 5,08 (м, 2H), 7,16 (с, 1H), 7,31 (м, 2H). ESI-MS 350 (M+H).

ПРИКЛАД 6



Гідро хлорид 7-[(3R)-3-аміно-4-(2,5-дифторфеніл)бутаноїл]-3-(трифтор-метил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,2,4-триазоло[4,3-а]піразину

Стадія А. 3-(трифторметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піразин

Суміш 2-гідразінопіразину (820мг, 7,45ммоль), одержаного з 2-хлорпіразину і гідразину за методикою, аналогічною описаній в літературі [P. J. Nelson і K. T. Potts, J. Org. Chem. 1962, 27, 3243] за винятком того, що неочищений продукт екстрагують сумішшю 10% метанол/дихлорметан і фільтрують, а фільтрат концентрують і очищують флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи 100% етилацетатом, а потім 10% розчином метанолу в дихлорметані, TFA (2,55г, 22,4ммоль) і поліфосфорної кислоти (10мл) нагрівають до 140°C при перемішуванні протягом 18 годин. Розчин додають до льоду і нейтралізують додаванням гідроксиду амонію. Водний розчин екстрагують етилацетатом (x3), промивають соляним розчином і сушать над збездвоженим сульфатом магнію. Після концентрування і подальшої флеш-хроматографії (на силікагелі, гексан:етилацетат у відношенні 1:1, потім 100% етилацетат) одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини (861мг). ЯМР ^1H (500МГц, CDCl_3) δ 8,17-8,20 (м, 2H), 9,54 (с, 1H). LC/MS (M+I) 189.

Стадія В. 3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,2,4-триазоло[4,3-а]піразин

3-(трифторметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]піразин (540мг, 2,87ммоль, зі стадії А) гідрують в атмосфері водню з 10% Pd/C (200мг) як каталізатор в етанолі (10мл) при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин. Після фільтрування через целіт і подальшого концентрування одержують маслянисту речовину темного кольору. До одержаної маслянистої речовини додають дихлорметан, і нерозчинний чорний осад відфільтровують. При концентруванні фільтрату одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини (495мг). ЯМР ^1H (500МГц, CDCl_3) δ 2,21 (уш., 1H), 3,29 (т, 2H, J=5,5Гц), 4,09 (т, 2H, J=5,5Гц), 4,24 (с, 2H). LC/MS (M+1) 193.

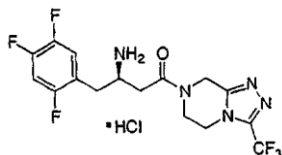
Стадія С. 7-[(3R)-3-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-4-(2,5-дифторфеніл)бутаноїл]-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,2,4-триазоло[4,3-а]піразин

Вказану в заголовку сполуку одержують з (3R)-3-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-4-(2,5-дифторфеніл)бутанової кислоти (проміжна сполука 1,50мг, 0,16ммоль) і 3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,2,4-триазоло[4,3-а]піразину (30мг, 0,16ммоль) за методикою, аналогічною описаній у прикладі 1 для стадії С. Неочищений продукт очищають препаративною ТШХ (на силікагелі, 100% етилацетату, потім 10% метанол/дихлоретан (x2)), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (38,1мг) у вигляді твердої речовини. ЯМР ^1H (500МГц, CDCl_3) δ 1,38 (с, 9H), 2,57-3,05 (м, 4H), 3,85-4,30 (м, 5H), 4,90 (с, 1H), 4,95-5,15 (м, 1H), 5,22-5,40 (уш., 1H), 6,86-7,24 (м, 3H). LC/MS (M+1-t-Boc) 390.

Стадія Р. Гідрохлорид 7-[(3R)-3-аміно-4-(2,5-дифторфеніл)бутаноїл]-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,2,4-триазоло[4,3-а]піразину

Вказану в заголовку сполуку одержують з 7-[(3R)-3-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-4-(2,5-дифторфеніл)бутаноїл]-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,2,4-триазоло[4,3-а]піразину (19,1мг, 0,039ммоль, зі стадії С) за методикою, аналогічною описаній у прикладі 1 для стадії D. При концентруванні одержують вказану в заголовку сполуку (16,1мг) у вигляді твердої речовини. ЯМР ^1H (500МГц, CD_3OD) δ 2,75-3,16 (м, 4H), 3,86-4,35 (м, 5H), 4,95-5,05 (м, 2H), 7,03-7,20 (м, 3H). LC/MS (M+1) 390.

ПРИКЛАД 7



Гідрохлорид 7-[(3R)-3-аміно-4-(2,5-дифторфеніл)бутаноїл]-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,2,4-триазоло[4,3-а]піразину

Стадія А. 7-[(3R)-3-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-4-(2,5-трифторфеніл)бутаноїл]-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,2,4-триазоло[4,3-а]піразин

Вказану в заголовку сполуку одержують з (3R)-3-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-4-(2,4,5-трифторфеніл)бутанової кислоти (проміжна сполу-

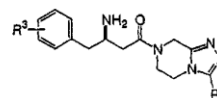
ка 3,50, 1мг, 0,15ммоль) і 3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,2,4-триазоло[4,3-а]піразину (39,2мг, 0,20ммоль) за методикою, аналогічною описаній у прикладі 1 для стадії С. Неочищений продукт очищають препаративною ТШХ (на силікагелі, 100% етилацетат), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (29мг) у вигляді твердої речовини. ЯМР ^1H (500МГц, CDCl_3) δ 1,37 (с, 9H), 2,61-3,00 (м, 4H), 3,92-4,30 (м, 5H), 4,93 (с, 1H), 4,95-5,12 (м, 1H), 5,22-5,35 (уш., 1H), 6,83-6,95 (м, 1H), 7,02-7,12 (м, 1H). LC/MS (M+1-t-Bu) 452.

Стадія В. Гідрохлорид 7-[(3R)-3-аміно-4-(2,4,5-трифторфеніл)бутаноїл]-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,2,4-триазоло[4,3-а]піразину

Вказану в заголовку сполуку одержують з 7-[(3R)-3-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-4-(2,4,5-трифторфеніл)бутаноїл]-3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-1,2,4-триазоло[4,3-а]піразину (22мг 0,039ммоль, зі стадії А) за методикою, аналогічною описаній у прикладі 1 для стадії D. Після концентрування одержують вказану в заголовку сполуку (16,5мг) у вигляді твердої речовини. ЯМР ^1H (500МГц, CD_3OD) δ 2,75-3,15 (м, 4H), 3,82-4,35 (м, 5H), 4,90-5,05 (м, 2H), 7,16-7,25 (м, 1H), 7,30-7,42 (м, 1H). LC/MS (M+1) 408.

Слідуючи значною мірою методикам, викладеним в загальних рисах у прикладах 1-7, одержали сполуки, перераховані в таблиці 1.

Таблиця 1



Приклад	R ³	X	R ¹	МС (M+1)
8	2-F	C-Et	H	331
9	3-F, 4-F	C-Et	H	349
10	2-F	CH	H	303
11	2-F	C-CF ₃	H	371
12	3-F, 4-F	C-(4-F-Ph)	H	415
13	3-F, 4-F	C-Ph	H	397
14	3-F, 4-F	C-(4-OMe-Ph)	H	427
15	3-F, 4-F	C-(3-F, 4-F-Ph)	H	433
16	3-F, 4-F	C-(4-OCF ₃ -Ph)	H	481
17	3-F, 4-F	C-C ₂ F ₅	H	439
18	2-F	N	Et	352
19	3-F, 4-F	N	Et	336
20	2-F	N	Me	318
21	2-F, 5-F	N	Et	350
22	2-F	N	H	304
23	3-F, 4-F	N	H	322
24	3-F, 4-F	N	CF ₃	390
25	2-F, 4-CF ₃	N	CF ₃	440
26	3-F, 4-F	N	CH ₂ CF ₃	404
27	2-F, 5-F	N	CH ₂ CF ₃	404
28	2-F	CH	CH ₂ Ph	393
29	2-F	CH	Ph	379
30	2-F, 4-CF ₃	C-CF ₃	H	439
31	2-F, 4-F, 5-F	C-CF ₂ CF ₃	H	379
32	4-Br, 2-F, 5-F	C-CF ₃	H	467, 469
33	4-Br, 2-F, 5-F	N	CF ₃	468, 470

Після того, як винахід описаний і проілюстрований деякі з його конкретних втілень, фахівцеві в даній області очевидно, що можна робити різні адаптації, зміни, модифікації, заміни, виключення або додавання процедур і умов (протоколів) без відступу від суті та об'єму винаходу. Наприклад, для будь-кого з показань, пов'язаних зі сполуками винаходу, вказаного вище, можна застосовувати ефективне дозування, яке відрізняється від визначеного, вказаного в описі дозування через варіації у сприйнятливості ссавця, що піддається лікуванню. Специфічні фармакологічні реакції, що спо-

стерігаються, можуть змінюватись відповідно до і в залежності від конкретно вибраних активних сполук або від того, чи присутні фармацевтичні носії, також як в залежності від типу композиції і способу введення, що застосовується, і відповідно до цілей і практики даного винаходу передбачаються очіку-

вані варіації або відмінності в результатах. Тому мається на увазі, що винахід визначається об'ємом формули винаходу, яка йде далі, і що така формула винаходу інтерпретується настільки широко, наскільки прийнятно.