



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58636 (13) C2

(51) 7 C07D401/12,401/14,
A61K31/495/(C07D401/12,241:00,213:00)
(C07D401/14,241:00,213:00,213:00)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

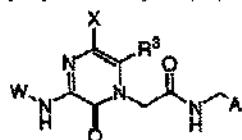
ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПІРАЗИНОНОВІ ІНГІБІТОРИ ТРОМБІНУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, СПОСІБ ІНГІБУВАННЯ
УТВОРЕННЯ ТРОМБІВ У КРОВІ, СПОСІБ ЛІКУВАННЯ СТАНІВ, ПОВ'ЯЗАНИХ ІЗ ТРОМБОУТВОРЕННЯМ

1

2

- (21) 2002010007
(22) 01 06 2000
(24) 15 08 2003
(86) PCT/US00/15140, 01 06 2000
(31) 60/137,538
(32) 04 08 1999
(33) US
(31) 60/144,291
(32) 16 07 1999
(33) US
(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р
(72) Бергі Крістофер С., US, Робінсон Кайл А., US,
Уілльямс Пітер Д., US, Коберн Крейг А., US, Лайл
Террі А., US, Сандерсон Філіп Е., US
(73) МЕРК ЕНД КО., ІНК., US
(56) WO 9740024, А, 30 10 1997
WO 9831670, А, 23 07 1998
WO 9842342, А, 01 10 1998
WO 9911267, А, 11 03 1999
WO 9701338, А, 16 01 1997
(57) 1 Сполука формули



де W вибирають із групи, що складається з

- 1) водню,
- 2) 5-7-членного моно- або 9-10-членного конденса-
сованого біциклічного гетероциклічного кільця, що
містить кільцеві атоми вуглецю і кільцеві гетеро-
атоми, яке може бути насиченим або ненасиче-
ним, причому вказане кільце містить
 - а) від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних
із групи, що складається з N, O і S, і де кільце є
незаміщеним, або
 - б) від одного до чотирьох атомів N, де один або
більше з атомів кільця заміщений одним або біль-
ше з
 - i) C₁₋₄ алкїлу,
 - ii) гідрокси,
 - iii) COOR', де R' являє собою водень або C₁₋₄ ал-
кїл,
 - iv) CONH₂,
 - v) CH₂OH,
 - vi) SO₂NH₂,

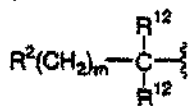
- vii) галогену,
 - viii) аміно,
 - ix) арилу,
 - x) C₃₋₇ циклоалкїлу,
 - xi) CF₃,
 - xii) OCF₃,
 - xiii) N(CH₃)₂,
 - xiv) -C₁₋₃ алкіларилу,
 - xv) гетероциклічного кільця,
 - xvi) C₁₋₄ алкокси,
 - xvii) F_wH_xC(CH₂)₀₋₁O-, де w і x представляють або
1, або 2, за умови, що коли w=1, x=2, і коли w=2,
x=1,
 - xviii) C₁₋₄ тіоалкокси або
 - xix) ціано,
- 3) 5-7-членного моно- або 9-10-членного конденса-
сованого біциклічного, негетероциклічного насиче-
ного кільця, яке може бути незаміщеним або замі-
щене одним або більше з
 - a) C₁₋₄ алкїлу,
 - b) гідрокси,
 - c) COOR', де R' являє собою водень або C₁₋₄ алкїл,
 - d) CONH₂,
 - e) CH₂OH,
 - f) SO₂NH₂,
 - g) галогену,
 - h) аміно,
 - i) арилу,
 - j) C₃₋₇ циклоалкїлу,
 - k) CF₃,
 - l) OCF₃,
 - m) N(CH₃)₂,
 - n) -C₁₋₃ алкіларилу,
 - o) гетероциклічного кільця,
 - p) C₁₋₄ алкокси,
 - q) F_wH_xC(CH₂)₀₋₁O-, де w і x представляють або 1,
або 2, за умови, що коли w=1, x=2, і коли w=2, x=1,
 - r) C₁₋₄ тіоалкокси або
 - s) ціано,
- 4) 6-членного моно- або 9-10-членного конденса-
сованого біциклічного негетероциклічного ненасиче-
ного кільця, яке може бути незаміщеним або може
бути заміщене одним або більше з
 - a) C₁₋₄ алкїлу,
 - b) гідрокси,
 - c) COOR', де R' являє собою водень або C₁₋₄ алкїл,
 - d) CONH₂,

(13) C2

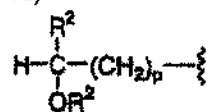
(11) 58636

(19) UA

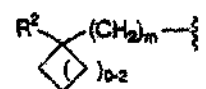
- е) CH_2OH ,
 ф) SO_2NH_2 ,
 г) галогену,
 х) аміно,
 і) арилу,
 j) C_{3-7} циклоалкілу,
 к) CF_3 ,
 л) OCF_3 ,
 м) $\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 н) $-\text{C}_{1-3}$ алкіларилу,
 о) гетероциклічного кільця,
 р) C_{1-4} алкокси,
 q) $\text{F}_w\text{H}_x\text{C}(\text{CH}_2)_y\text{O}-$, де w і x представляють або 1, або 2, за умови, що коли w=1, x=2, і коли w=2, x=1,
 r) C_{1-4} тіоалкокси або
 s) ціано,
 5) CF_3 ,
 6) C_{3-7} циклоалкілу, незаміщеного, монозаміщеного галогеном або арилом або дизаміщеного галогеном,
 7) C_{7-12} біциклічного алкілу,
 8) C_{10-16} трициклічного алкілу,
 9)



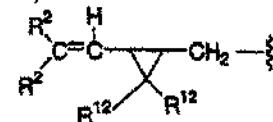
де т являє собою 0-3, і кожен з R^{12} може бути однаковим або різним,
 10)



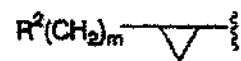
11), де р являє собою 1-4,



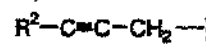
12), де т являє собою 0-3,



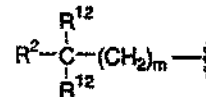
13)



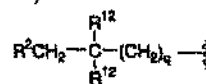
14), де т являє собою 0 або 1,



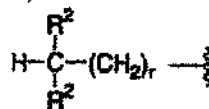
15)



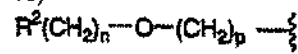
де т являє собою 0-3, і кожен з R^{12} однакові або різні, де замісники R^{12} , узяті разом, можуть утворювати кільце з атомом С, з яким вони зв'язані, утворюючи C_{3-7} циклоалкіл,
 16)



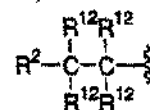
де q являє собою 0-2, і кожен R^{12} однакові або різні, де замісники R^{12} , узяті разом, можуть утворювати кільце з атомом С, з яким вони зв'язані, утворюючи C_{3-7} циклоалкіл,
 17)



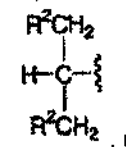
де г являє собою 0-4, і кожен R^2 однакові або різні, де замісники R^2 , узяті разом, можуть утворювати кільце з атомом С, з яким вони зв'язані, утворюючи C_{3-7} циклоалкіл, C_{7-12} біциклічний алкіл, C_{10-16} трициклічний алкіл або 5-7-членне моно- або 9-10-членне конденсоване біциклічне гетероциклічне кільце, яке може бути насиченим або ненасиченим і яке містить від одного до трьох гетероатомів, вибраних із групи, що складається з N, O і S,
 18)



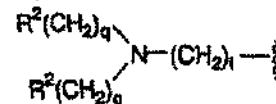
де n і р незалежно представляють 1-4,
 19)



де кожен з R^{12} однакові або різні,
 20)



21)

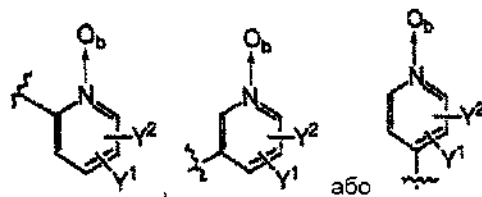


де t являє собою 1-4 і q являє собою незалежно 0-2,
 R^2 вибирають із групи, що складається з

- 1) водню,
- 2) 5-7-членного моно- або 9-10-членного конденсованого біциклічного гетероциклічного кільця, яке містить кільцеві атоми вуглецю, і кільцеві гетероатомі, причому це кільце може бути насиченим або ненасиченим, де зазначене кільце містить
 - a) від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних з групи, що складається з N, O і S, і де кільце є незаміщеним, або
 - b) від одного до чотирьох атомів N, і де один або більше з атомів кільця заміщені одним або більше з
 - i) C_{1-4} алкілу,
 - ii) гідрокси,
 - iii) COOR' , де R' являє собою водень або C_{1-4} алкіл,
 - iv) CONH_2 ,
 - v) CH_2OH ,
 - vi) SO_2NH_2 ,
 - vii) галогену,
 - viii) аміно,
 - ix) арилу,
 - x) C_{3-7} циклоалкілу,

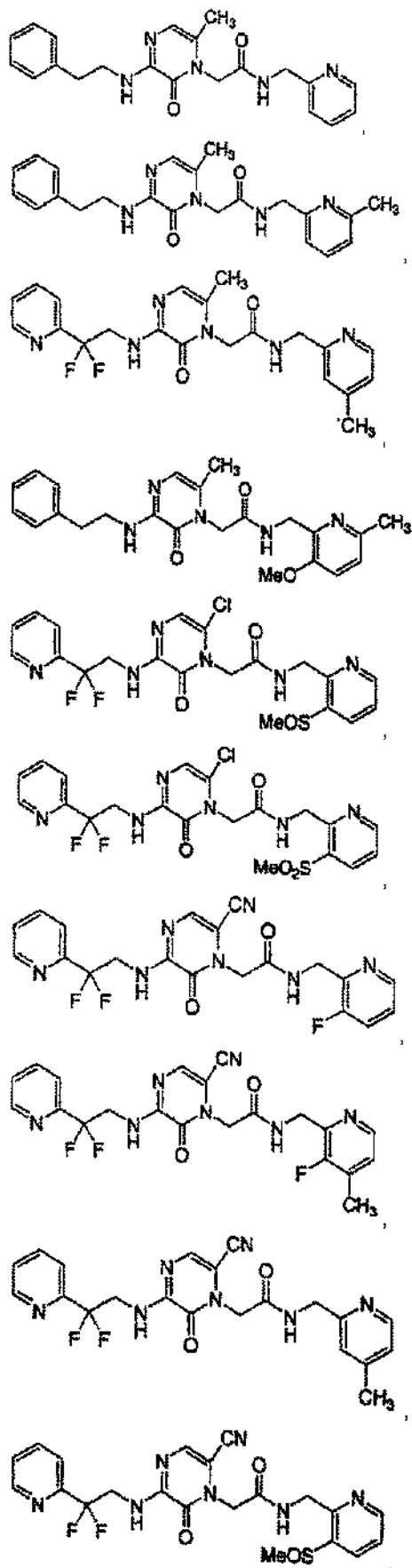
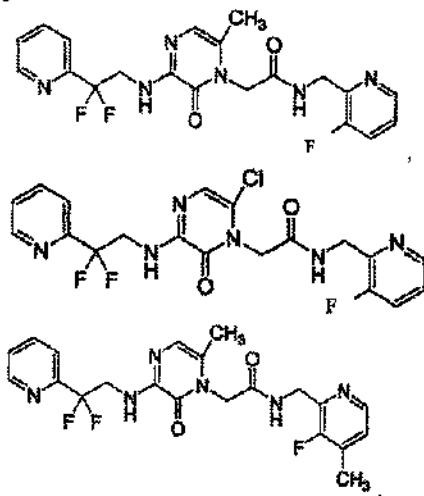
- xi) CF_3 ,
 xii) OCF_3 ,
 xiii) $\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 xiv) $-\text{C}_{1-3}$ алкіларилу,
 xv) гетероциклічного кільця,
 xvi) C_{1-4} алкокси,
 xvii) $\text{F}_w\text{H}_x\text{C}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{O}-$, де w і x представляють або 1, або 2, за умови, що коли $w=1$, $x=2$, і коли $w=2$, $x=1$,
 xviii) C_{1-4} тіоалкокси або
 xix) ціано,
 3) 5-7-членне моно- або 9-10-членне конденсоване біциклічне негетероциклічне кільце, яке може бути незаміщеним або може бути заміщене одним або більше з
 а) C_{1-4} алкілу,
 б) гідрокси,
 в) COOR' , де R' являє собою водень або C_{1-4} алкіл,
 г) CONH_2 ,
 д) CH_2OH ,
 е) SO_2NH_2 ,
 ж) галогену,
 з) аміно,
 и) арилу,
 j) C_{3-7} циклоалкілу,
 к) CF_3 ,
 л) OCF_3 ,
 м) $\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 н) $-\text{C}_{1-3}$ алкіларилу,
 о) гетероциклічного кільця,
 п) C_{1-4} алкокси,
 q) $\text{F}_w\text{H}_x\text{C}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{O}-$, де w і x представляють або 1, або 2, за умови, що коли $w=1$, $x=2$, і коли $w=2$, $x=1$,
 r) C_{1-4} тіоалкокси або
 с) ціано,
 4) 6-членного моно- або 9-10-членного конденсованого біциклічного негетероциклічного ненасиченого кільця, яке може бути незаміщеним або може бути заміщене одним або більше з
 а) C_{1-4} алкілу,
 б) гідрокси,
 в) COOR' , де R' являє собою водень або C_{1-4} алкіл,
 г) CONH_2 ,
 д) CH_2OH ,
 е) SO_2NH_2 ,
 ж) галогену,
 з) аміно,
 и) арилу,
 j) C_{3-7} циклоалкілу,
 к) CF_3 ,
 л) OCF_3 ,
 м) $\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 н) $-\text{C}_{1-3}$ алкіларилу,
 о) гетероциклічного кільця,
 п) C_{1-4} алкокси,
 q) $\text{F}_w\text{H}_x\text{C}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{O}-$, де w і x представляють або 1, або 2, за умови, що коли $w=1$, $x=2$, і коли $w=2$, $x=1$,
 r) C_{1-4} тіоалкокси або
 с) ціано,
 5) C_{1-7} алкілу, який може бути незаміщеним або може бути заміщений одним або більше з
 а) гідрокси,
 б) COOH ,
 в) галогену,
 г) аміно,
 е) арилу,

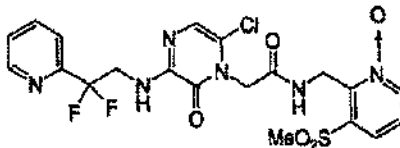
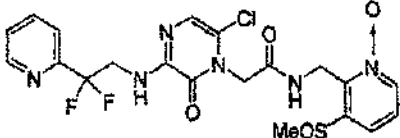
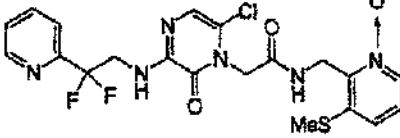
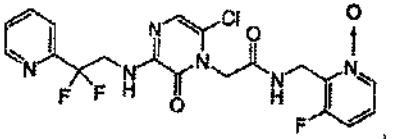
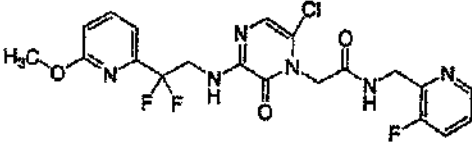
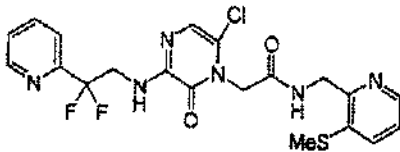
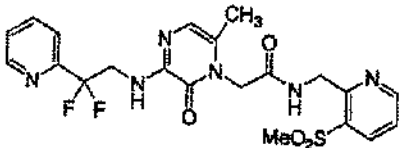
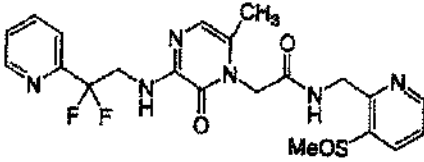
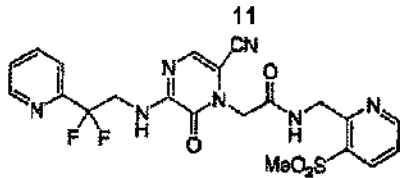
- f) C_{3-7} циклоалкілу,
 г) CF_3 ,
 h) $\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 i) $-\text{C}_{1-3}$ алкіларилу,
 j) гетероциклічного кільця,
 к) C_{1-4} алкокси,
 л) C_{1-4} тіоалкокси або
 м) ціано,
 6) CF_3 ,
 7) C_{3-7} циклоалкілу, який може бути незаміщеним або може бути монозаміщений галогеном або арилом або дизаміщений галогеном,
 8) C_{7-12} біциклічного алкілу або
 9) C_{10-16} трициклічного алкілу,
 R^3 і X незалежно вибирають із групи, що складається з
 1) водню,
 2) галогену,
 3) ціано,
 4) C_{1-4} алкілтію,
 5) C_{1-4} алкілсульфінілу,
 6) C_{1-4} алкілсульфонілу,
 7) C_{1-4} алкілу,
 8) C_{3-7} циклоалкілу, і
 9) трифторметилу,
 А являє собою



- де Y^1 і Y^2 незалежно вибирають із групи, що складається з
 1) водню,
 2) C_{1-4} алкілу,
 3) C_{1-4} алкокси,
 4) $\text{F}_u\text{H}_v\text{C}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{O}-$, де u і v представляють або 1, або 2, за умови, що коли $u=1$, $v=2$, і коли $u=2$, $v=1$,
 5) C_{3-7} циклоалкілу,
 6) C_{1-4} алкілтію,
 7) C_{1-4} алкілсульфінілу,
 8) C_{1-4} алкілсульфонілу,
 9) галогену,
 10) ціано і
 11) трифторметилу, і
 12) якщо $b=0$ або 1, і
 R^{12} вибирають із групи, що складається з
 1) водню,
 2) галогену,
 3) 5-7-членного моно- або 9-10-членного конденсованого біциклічного гетероциклічного кільця, яке містить вуглецеві кільцеві атоми і кільцеві гетероатомні, причому кільце може бути насиченим або ненасиченим, і кільце містить
 а) від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних із групи, що складається з N , O і S , і де кільце є незаміщеним, або
 б) від одного до чотирьох атомів N , і де один або більше з кільцевих атомів заміщені одним або більше з
 i) C_{1-4} алкілу,
 ii) гідрокси,

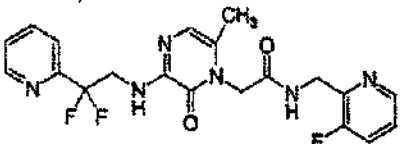
- vi) SO_2NH_2 ,
 vii) галогену,
 viii) аміно,
 ix) арилу,
 x) C_{3-7} циклоалкілу,
 xi) CF_3 ,
 xii) OCF_3 ,
 xiii) $\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 xiv) $-\text{C}_{1-3}$ алкіларилу,
 xv) гетероциклічного кільця,
 xvi) C_{1-4} алкокси,
 xvii) $\text{F}_w\text{H}_x\text{C}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{O}-$, де w і x представляють або 1, або 2, за умови, що коли w=1, x=2, і коли w=2, x=1,
 xviii) C_{1-4} тіоалкокси або
 xix) ціано,
 2) 6-членного моно- або 9-10-членного конденсованого біциклічного негетероциклічного ненасиченого кільця, яке є незаміщеним або заміщене одним або більше з
 a) C_{1-4} алкілу,
 b) гідрокси,
 c) COOR' , де R' являє собою водень або C_{1-4} алкіл,
 d) CONH_2 ,
 e) CH_2OH ,
 f) SO_2NH_2 ,
 g) галогену,
 h) аміно,
 i) арилу,
 j) C_{3-7} циклоалкілу,
 k) CF_3 ,
 l) OCF_3 ,
 m) $\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 n) $-\text{C}_{1-3}$ алкіларилу,
 o) гетероциклічного кільця,
 p) C_{1-4} алкокси,
 q) $\text{F}_w\text{H}_x\text{C}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{O}-$, де w і x представляють або 1, або 2, за умови, що коли w=1, x=2, і коли w=2, x=1,
 r) C_{1-4} тіоалкокси або
 s) ціано
 8 Сполука за п 7 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 являє собою піридил, метоксипіридил або феніл
 9 Сполука за п 8 вибрана з групи, що складається з



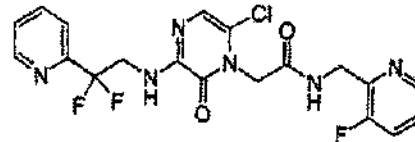


або їх фармацевтично прийнятні солі

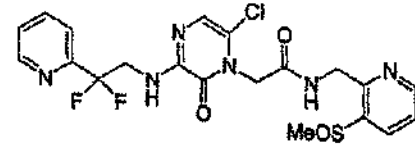
10. Сполука за п 9 або її фармацевтично прийнята сіль, яка є



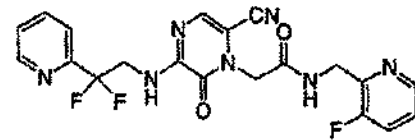
11. Сполука за п 9 або її фармацевтично прийнята сіль, яка є



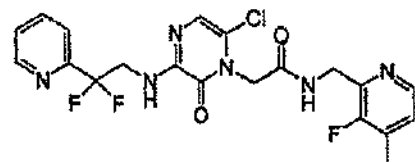
12. Сполука за п 9 або її фармацевтично прийнята сіль, яка є



13. Сполука за п 9 або її фармацевтично прийнята сіль, яка є



14. Сполука за п 9 або її фармацевтично прийнята сіль, яка є



15. Фармацевтична композиція, що інгібує тромбін, яка містить сполуку за п 1 і фармацевтично прийнятний носій

16. Фармацевтична композиція за п 15 у формі, призначений для орального або внутрішньовенного введення

17. Спосіб інгібування утворення тромбів у крові, що включає введення в кров композиції за п 16 для внутрішньовенного введення

18. Спосіб за п 17, що включає інгібування утворення агрегатів тромбоцитів у крові

19. Спосіб за п 17, що включає інгібування тромбіну в крові

20. Спосіб за п 17, що для інгібування тромбоутворення включає введення у кров сполуки за п 1 з антагоністом рецептора фібриногену

21. Сполука за п 1 або її фармацевтично прийнята сіль як активний агент препарату для інгібування тромбіну, інгібування утворення тромбів, лікування тромбоутворення або для профілактики тромбоутворення у ссавців

22. Спосіб профілактики або лікування станів, пов'язаних із тромбоутворенням у ссавців, що включає введення композиції за п 15

23. Спосіб за п 22, де зазначеним станом є венозна тромбоемболія і легенева емболія

24. Спосіб за п 22, де зазначеним станом є тромбоз глибоких вен

25. Спосіб за п 22, де зазначеним станом є кардіогенна тромбоемболія або тромбоемболічний удар

26. Спосіб за п 22, де зазначеним станом є тромбоз, пов'язаний з раком і хіміотерапією ракових захворювань

27. Спосіб за п 22, де зазначеним станом є нестабільна стенокардія

Тромбін є сериною протеазою, яка присутня у плазмі крові у формі попередника – протромбіну. Тромбін відіграє центральну роль у механізмі коагуляції крові, перетворюючи розчинений білок плазми, фібриноген, у нерозчинний фібрин.

Edwards et al, J Amer Chem Soc, (1992) vol 114, pp 1854-63, описує пептидил α -кетобензоксазоли, які є оборотними інгібіторами серинової протеази еластази лейкоцитів людини і еластази підшлункової залози свині.

У європейській публікації 363 284 розкриті аналоги субстратів пептидази, у яких атом азоту амідної групи білка субстрату, що розщеплюється, був замінений на водень або замінений карбонільний фрагмент.

В австралійській публікації 86245677 також розкриті інгібітори пептидази, які містять активований електрофільний фрагмент кетону, такий як фторметилпенкетон, або α -кетокрбоксильні похідні.

R J Brown et al, J Med Chem, Vol 37, pp 1259-1261 (1994) розкриває активні при пероральному введенні, непептидні інгібітори еластази лейкоцитів людини, які містять трифторметилкетонні і пиридинонові фрагменти.

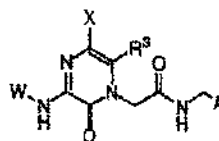
H Mack et al, J Enzyme Inhibition, Vol 9, pp 73-86 (1995) розкриває стійкі амідно-феніланінові інгібітори тромбіну, які містять пиридиноновий фрагмент як центральне ядро структури.

Даний винахід включає суміші для інгібування втрати тромбоцитів крові, інгібування утворення агрегації тромбоцитів крові, інгібування утворення фібрину, інгібування утворення тромбів, і інгібування утворення ембол у ссавців, які включають сполуку даного винаходу і фармацевтично прийнятний носій. Ці сполуки можуть необов'язково включати антикоагулянти, антитромбоцитні агенти і тромболітичні агенти. Сполуки можна вводити в кров, продукти крові або в органи ссавців для досягнення потрібного ефекту інгібування.

Винахід включає також суміші для профілактики або лікування нестабільної стенокардії, стабільної стенокардії, інфаркту міокарда, короточасного ішемічного нападу, фібриляції передсердя, тромботичного удару, емболії, тромбозу глибоких вен, розсіяної внутрішньосудинної коагуляції, наявного утворення фібрину, і реоклюзії або рестенозу реканалізованих судин у ссавців, які включають сполуку даного винаходу у фармацевтично прийнятному носії. Ці сполуки можуть необов'язково включати антикоагулянти, антитромбоцитні агенти і тромболітичні агенти.

Даний винахід включає також спосіб зниження тромбогенності поверхні тіла ссавців шляхом приєднання до поверхні, або ковалентно, або нековалентно, сполуки даного винаходу.

Сполуки даного винаходу корисні як інгібітори тромбіну і мають терапевтичну цінність, наприклад, попереджуючи захворювання коронарної артерії, і мають таку структуру



де W вибирають із групи, що складається з

1) водню,

2) 5-7-членного моно- або 9-10-членного кондензованого біциклічного гетероциклічного кільця, що містить кільцеві атоми вуглецю, і кільцеві гетероатоми, яке може бути насиченим або ненасиченим, причому вказане кільце містить

a) від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних із групи, що складається з N, O і S, і де кільце є незаміщеним, або

b) від одного до чотирьох атомів N, де один або більше з атомів кільця замінений одним або більше з

i) C_{1-4} алкілу,

ii) гідрокси,

iii) $COOR'$, де R' представляє водень або C_{1-4} алкіл,

iv) $CONH_2$,

v) CH_2OH ,

vi) SO_2NH_2 ,

vii) галогену,

viii) аміно,

ix) арилу,

x) C_{3-7} циклоалкілу,

xi) CF_3 ,

xii) OCF_3 ,

xiii) $N(CH_3)_2$,

xiv) $-C_{1-3}$ алкіларилу,

xv) гетероциклічного кільця,

xvi) C_{1-4} алкокси,

xvii) $F_wH_xC(CH_2)_{0-1}O-$, де w і x представляють або 1, або 2, за умови, що коли w=1, x=2, і коли w=2, x=1,

xviii) C_{1-4} тіоалкокси або

xix) ціано,

3) 5-7-членного моно- або 9-10-членного кондензованого біциклічного, негетероциклічного насиченого кільця, яке може бути незаміщеним, або заміщене одним або більше з

a) C_{1-4} алкілу,

b) гідрокси,

c) $COOR'$, де R' представляє водень або C_{1-4} алкіл,

d) $CONH_2$,

e) CH_2OH ,

f) SO_2NH_2 ,

g) галогену,

h) аміно,

i) арилу,

j) C_{3-7} циклоалкілу,

k) CF_3 ,

l) OCF_3 ,

m) $N(CH_3)_2$,

n) $-C_{1-3}$ алкіларилу,

o) гетероциклічного кільця,

p) C_{1-4} алкокси,

q) $F_wH_xC(CH_2)_{0-1}O-$, де w і x представляють або 1, або 2, за умови, що коли w=1, x=2, і коли w=2,

x=1,

г) C₁₄ тіоалкокси або

с) ціано,

4) 6-членного моно- або 9-10-членного конденсованого біциклічного негетероциклічного ненасиченого кільця, яке може бути незаміщеним або може бути заміщене одним або більше з

а) C₁₄ алкілу,

б) гідрокси,

с) COOR', де R' представляє водень або C₁₄

алкіл,

д) CONH₂,

е) CH₂OH,

ф) SO₂NH₂,

г) галогену,

и) аміно,

і) арилу,

л) C₃₋₇ циклоалкілу,

к) CF₃,

л) OCF₃,

м) N(CH₃)₂,

н) -C₁₋₃ алкіларилу,

о) гетероциклічного кільця,

р) C₁₄ алкокси,

q) F_wH_xC(CH₂)₀₋₁O-, де w і x представляють або 1, або 2, за умови, що коли w=1, x=2, і коли w=2, x=1,

г) C₁₄ тіоалкокси або

с) ціано,

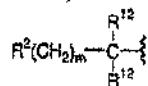
5) CF₃,

6) C₃₋₇ циклоалкілу, незаміщеного, монозаміщеного галогеном або арилом, або дизаміщеного галогеном,

7) C₇₋₁₂ біциклічного алкілу,

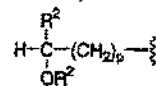
8) C₁₀₋₁₆ трициклічного алкілу,

9)



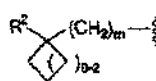
де m представляє 0-3, і кожен з R¹² може бути однаковим або різним,

10)



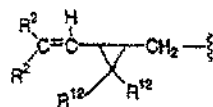
де p представляє 1-4,

11)

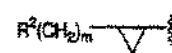


де m представляє 0-3,

12)

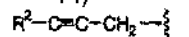


13)

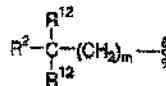


де m представляє 0 або 1,

14)

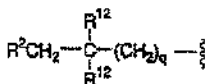


15)



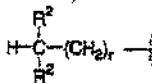
де m представляє 0-3, і кожен з R¹² однаковий або різний, де замісники R¹², узяті разом, можуть утворювати кільце з атомом C, з яким вони зв'язані, утворюючи C₃₋₇ циклоалкіл,

16)



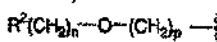
де q представляє 0-2, і кожен R¹² однаковий або різний, де замісники R¹², узяті разом, можуть утворювати кільце з атомом C, з яким вони зв'язані, утворюючи C₃₋₇ циклоалкіл,

17)



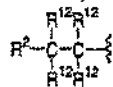
де r представляє 0-4, і кожен R² однаковий або різний, де замісники R², узяті разом, можуть утворювати кільце з атомом C, з яким вони зв'язані, утворюючи C₃₋₇ циклоалкіл, C₇₋₁₂ біциклічний алкіл, C₁₀₋₁₆ трициклічний алкіл, або 5-7-членне моно- або 9-10-членне конденсоване біциклічне гетероциклічне кільце, яке може бути насиченим або ненасиченим, і яке містить від одного до трьох гетероатомів, вибраних із групи, що складається з N, O і S,

18)



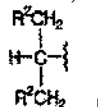
де n і p незалежно представляють 1-4,

19)

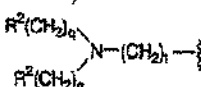


де кожен з R¹² однаковий або різний,

20)



21)



де t представляє 1-4 і q представляє незалежно 0-2,

R² вибирають із групи, що складається з

1) водню,

2) 5-7-членного моно- або 9-10-членного конденсованого біциклічного гетероциклічного кільця, яке містить кільцеві атоми вуглецю, і кільцеві гетероатомі, причому це кільце може бути насиченим або ненасиченим, де зазначене кільце містить

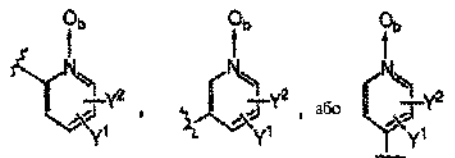
а) від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних з групи, що складається з N, O і S, і де кільце є незаміщеним, або

б) від одного до чотирьох атомів N, і де один або більше з атомів кільця заміщений одним або більше з

і) C₁₄ алкілу,

- ii) гідрокси,
 iii) COOR' , де R' представляє водень або C_{1-4} алкіл,
 iv) CONH_2 ,
 v) CH_2OH ,
 vi) SO_2NH_2 ,
 vii) галогену,
 viii) аміно,
 ix) арилу,
 x) C_{3-7} циклоалкілу,
 xi) CF_3 ,
 xii) OCF_3 ,
 xiii) $\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 xiv) $-\text{C}_{1-3}$ алкіларилу,
 xv) гетероциклічного кільця,
 xvi) C_{1-4} алкокси,
 xvii) $\text{F}_w\text{H}_x\text{C}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{O}-$, де w і x представляють або 1, або 2, за умови, що коли $w=1$, $x=2$, і коли $w=2$, $x=1$,
 xviii) C_{1-4} тіоалкокси або
 xix) ціано,
 3) 5-7-членне моно- або 9-10-членне конденсоване біциклічне негетероциклічне кільце, яке може бути незаміщеним або може бути заміщене одним або більше з
 a) C_{1-4} алкілу,
 b) гідрокси,
 c) COOR' , де R' представляє водень або C_{1-4} алкіл,
 d) CONH_2 ,
 e) CH_2OH ,
 f) SO_2NH_2 ,
 g) галогену,
 h) аміно,
 i) арилу,
 j) C_{3-7} циклоалкілу,
 k) CF_3 ,
 l) OCF_3 ,
 m) $\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 n) $-\text{C}_{1-3}$ алкіларилу,
 o) гетероциклічного кільця,
 p) C_{1-4} алкокси,
 q) $\text{F}_w\text{H}_x\text{C}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{O}-$, де w і x представляють або 1, або 2, за умови, що коли $w=1$, $x=2$, і коли $w=2$, $x=1$,
 r) C_{1-4} тіоалкокси або
 s) ціано,
 4) 6-членного моно- або 9-10-членного кондензованого біциклічного, негетероциклічного, ненасиченого кільця, яке може бути незаміщеним або може бути заміщене одним або більше з
 a) C_{1-4} алкілу,
 b) гідрокси,
 c) COOR' , де R' представляє водень або C_{1-4} алкіл,
 d) CONH_2 ,
 e) CH_2OH ,
 f) SO_2NH_2 ,
 g) галогену,
 h) аміно,
 i) арилу,
 j) C_{3-7} циклоалкілу,
 k) CF_3 ,
 l) OCF_3 ,
 m) $\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 n) $-\text{C}_{1-3}$ алкіларилу,

- o) гетероциклічного кільця,
 p) C_{1-4} алкокси,
 q) $\text{F}_w\text{H}_x\text{C}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{O}-$, де w і x представляють або 1, або 2, за умови, що коли $w=1$, $x=2$, і коли $w=2$, $x=1$,
 r) C_{1-4} тіоалкокси або
 s) ціано,
 5) C_{1-7} алкілу, який може бути незаміщеним або може бути заміщений одним або більше з
 a) гідрокси,
 b) COOH ,
 c) галогену,
 d) аміно,
 e) арилу,
 f) C_{3-7} циклоалкілу,
 g) CF_3 ,
 h) $\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 i) $-\text{C}_{1-3}$ алкіларилу,
 j) гетероциклічного кільця,
 k) C_{1-4} алкокси,
 l) C_{1-4} тіоалкокси або
 m) ціано,
 6) CF_3 ,
 7) C_{3-7} циклоалкілу, який може бути незаміщеним або може бути монозаміщений галогеном або арилом, або дизаміщений галогеном,
 8) C_{7-12} біциклічного алкілу або
 9) C_{10-16} трициклічного алкілу,
 R^3 і X незалежно вибирають із групи, що складається з
 1) водню,
 2) галогену,
 3) ціано,
 4) C_{1-4} алкілтію,
 5) C_{1-4} алкілсульфінілу,
 6) C_{1-4} алкілсульфонілу,
 7) C_{1-4} алкілу,
 8) C_{3-7} циклоалкілу, і
 9) трифторметилу,
 А представляє



- де Y^1 і Y^2 незалежно вибирають із групи, що складається з
 1) водню,
 2) C_{1-4} алкілу,
 3) C_{1-4} алкокси,
 4) $\text{F}_u\text{H}_v\text{C}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{O}-$, де u і v представляють або 1, або 2, за умови, що коли $u=1$, $v=2$, і коли $u=2$, $v=1$,
 5) C_{3-7} циклоалкілу,
 6) C_{1-4} алкілтію,
 7) C_{1-4} алкілсульфінілу,
 8) C_{1-4} алкілсульфонілу,
 9) галогену
 10) ціано і
 11) трифторметилу, і
 якщо $b=0$ або 1, і
 R^{12} вибирають із групи, що складається з
 1) водню,
 2) галогену,
 3) 5-7-членного моно- або 9-10-членного кон-

а) від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних із групи, що складається з N, O і S, і де кільце є незаміщеним, або

б) від одного до чотирьох атомів N, і де один або більше з кільцевих атомів заміщений одним або більше з

i) C_{1-4} алкилу,
ii) гідрокси,
iii) $COOR'$, де R' представляє водень або C_{1-4} алкил,

iv) $CONH_2$,
v) CH_2OH ,
vi) SO_2NH_2 ,
vii) галогену,
viii) аміно,
ix) арилу,
x) C_{3-7} циклоалкилу,
xi) CF_3 ,
xii) OCF_3 ,
xiii) $N(CH_3)_2$,
xiv) $-C_{1-3}$ алкіларилу,
xv) гетероциклічного кільця,

xvi) C_{1-4} алкокси,
xvii) $F_wH_xC(CH_3)_{0-1}O-$, де w і x представляють або 1, або 2, за умови, що коли $w=1$, $x=2$, і коли $w=2$, $x=1$,

xviii) C_{1-4} тіоалкокси або
xix) ціано,
2) 6-членного моно- або 9-10-членного конденсованого біциклічного негетероциклічного ненасиченого кільця, яке є незаміщеним, або заміщене одним або більше з

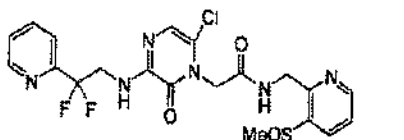
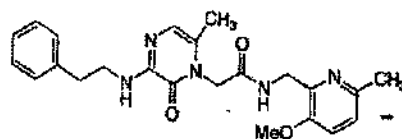
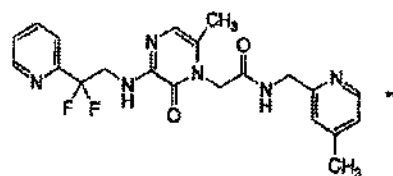
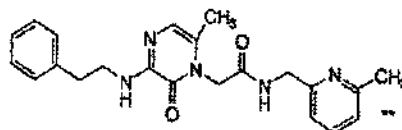
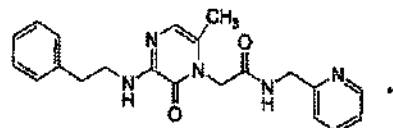
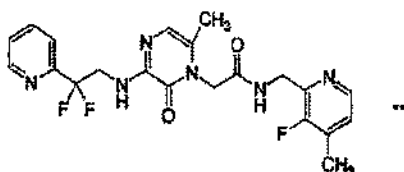
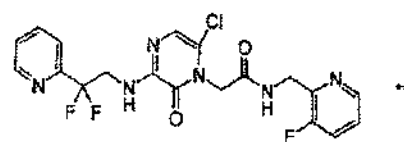
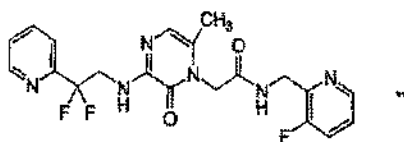
a) C_{1-4} алкилу,
b) гідрокси,
c) $COOR'$, де R' представляє водень або C_{1-4} алкил,

d) $CONH_2$,
e) CH_2OH ,
f) SO_2NH_2 ,
g) галогену,
h) аміно,
i) арилу,
j) C_{3-7} циклоалкилу,
k) CF_3 ,
l) OCF_3 ,
m) $N(CH_3)_2$,
n) $-C_{1-3}$ алкіларилу,
o) гетероциклічного кільця,
p) C_{1-4} алкокси,
q) $F_wH_xC(CH_3)_{0-1}O-$, де w і x представляють або 1, або 2, за умови, що коли $w=1$, $x=2$, і коли $w=2$, $x=1$,

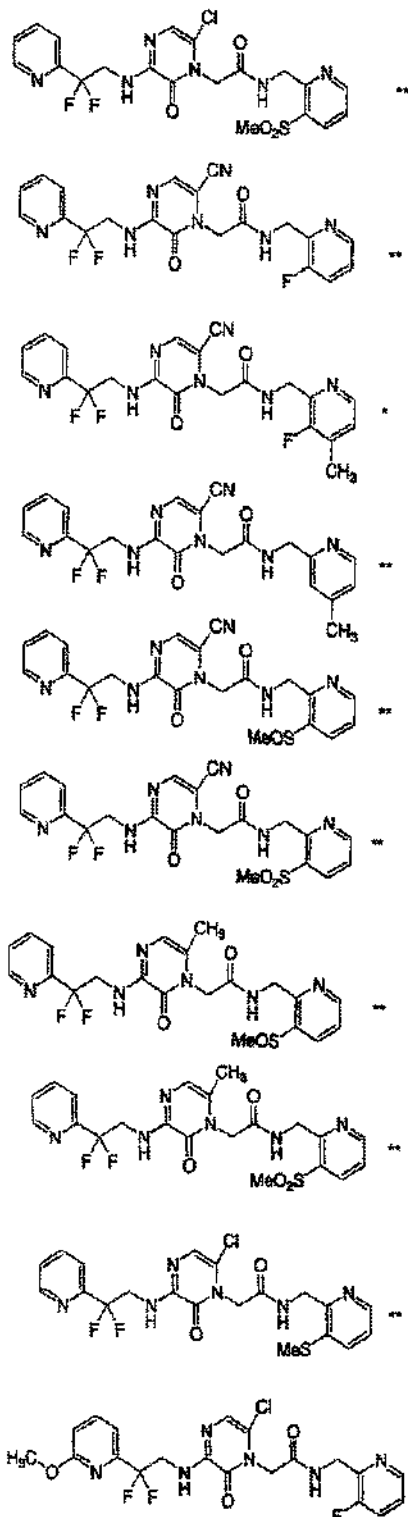
r) C_{1-4} тіоалкокси або
s) ціано

У підсім'єстві цього підсім'єства сполук R^2 представляє піридил, метоксипіридил або феніл

Приклади сім'єства перераховані далі (слід зазначити, що метильний замісник звичайно вказується як зв'язок, приєднаний до атома) Інгибуюча активність сполук даного винаходу, представлена як "****", вказує, що K_i більше або дорівнює 1нМ, або як "***", вказує, що K_i менше 1нМ Ці величини визначені відповідно до *in vitro* аналізу, який наведений далі в описі

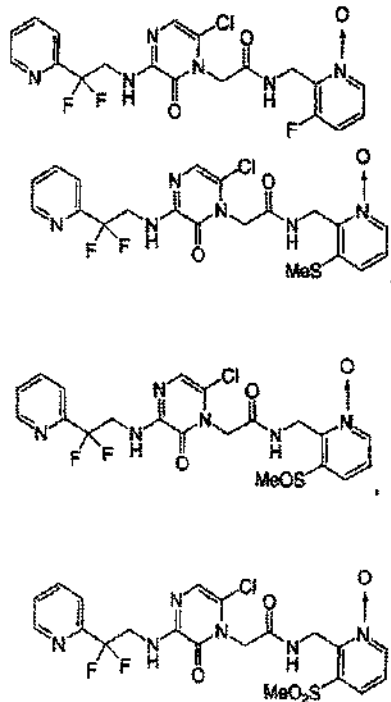


23



58636

24



Якщо які-небудь змінні зустрічаються більше ніж один раз у будь-якій складовій або у формулі і, їхні визначення в кожному випадку незалежні від їхніх визначень у будь-якому іншому випадку. Крім того, комбінації замісників і/або змінних припустимі тільки в тому випадку, якщо такі комбінації призводять до стабільних сполук. Далі наводяться скорочення, які можуть зустрітися в описі.

СКОРОЧЕННЯ

BH ₃	боргидрид
CH ₂ Cl ₂	дихлорметан
DAST	діетиламіносультрифторид
DBU	1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен
DCE	1,2-дихлоретан
DMF	диметилформамід
DMSO	диметилсульфоксид
DPPA	дифенілфосфорилазид
EDC	1-етил-3-(3-диметиламінопропіл) карбодіміду
Et ₂ O	діетиловий ефір
Et ₃ N	триетиламін
EtOH	етанол
HCl	хлористоводнева кислота
HOBT	підрат 1-гідроксибензотриазолу
HOAT	1-гідрокси-7-азабензотриазол
iPrOH	2-пропанол
LDA	лїтїйдїізопропіламід
LiAlH ₄	лїтїйалюмініїгїдрїд
Mel	їодометан
MeOH	метанол
MCPBA	m-хлорпероксибензойна кислота
NaBH ₄	боргїдрїд натрію
NaN ₃	азїд натрію
NaSMe	тіометоксїд натрію
NbuLi	n-бутіллітїй
NCS	N-хлорсукцинїмїд
NMM	N-метїлморфолїн
Pd/C	каталїз паладїй на активованому вуглїлї
PhCH ₃	толуол

У сполук даного винаходу можуть існувати хіральні центри, і це виявиться в існуванні рацематів, рацемічних сумішей та індивідуальних діастереоїзомерів або енантіомерів, причому всі ці ізомерні форми включені в обсяг даного винаходу. Сполуки даного винаходу можуть також мати поліморфні кристалічні форми, і всі ці поліморфні кристалічні форми включені в обсяг даного винаходу.

Винахід включає також метаболіти сполук даного винаходу, включаючи такі сполуки

Ph ₃ P	трифенілфосфін
POBr ₃	бромокис фосфору
TBAF	тетрабутиламонійфторид
TBSCI	трет-бутилдиметилсипілхлорид
TEA	триетиламін
THF	тетрагідрофуран
TMSCN	триметилсипілціанід

У тому значенні, яке тут використане (якщо немає інших вказівок) термін "алкіл" включає як розгалужені, так і нерозгалужені насичені аліфатичні вуглеводневі групи, які містять зазначене число атомів вуглецю. Звичайно в даному винаході використовують скорочення для алкільних груп, наприклад метил може бути представлений як "Me" або CH₃, етил може бути представлений як "Et" або CH₂CH₃, пропіл може бути представлений як "Pr" або CH₂CH₂CH₃, бутил може бути представлений як "Bu" або CH₂CH₂CH₂CH₃, і т.д., "алкокси" представляє лійну або розгалужену алкільну групу з зазначеним числом атомів вуглецю, приєднану через кисневий місток, "Halo", або "галоген", у тому значенні, яке тут використане, означає фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) і йод (I), і термін "протион" використовують для позначення маленького, негативно зарядженого об'єкта, такого як хлорид, бромід, гідроксид, ацетат, трифторацетат, перхлорат, нітрат, бензоат, малеат, сульфат, тарtrat, напівтарtrat, бензолсульфонат і т.п.

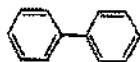
Термін "C₃₋₇ циклоалкіл" включає циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил, і т.п.

Термін "C₇₋₁₂ біциклічний алкіл" включає біцикло[2.2.1]гептил (норборніл), біцикло[2.2.2]октил, 1,1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гептил (борніл), і т.п.

Термін "арил" у тому значенні, яке тут використане (якщо немає інших вказівок) представляє стабільну 6-10-членну моно- або біциклічну кільцеву систему, таку як феніл або нафтил. Арильне кільце може бути незаміщеним або може бути заміщене одним або більше з C₁₋₄ нижчого алкілу, гідрокси, алкокси, галогену або аміно.

Термін "алкіларил", наприклад C₁₋₃ алкіларил, представляє арильну групу, яка містить алкільний замісник.

Термін "біфеніл" означає єдину систему з двох бензольних кілець, наприклад,



Термін "гетероциклічне кільце" у тому значенні, яке тут використане (якщо немає інших вказівок) представляє стабільну 5-7-членну моноциклічну або стабільну 9-10-членну конденсовану біциклічну гетероциклічну кільцеву систему, будь-яке з кілець якої може бути насиченим, таким як піперидиніл, частково насиченим або ненасиченим, таким як піридиніл, і яка складається з атомів вуглецю і від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних із групи, що складається з N, O і S, і де гетероатом азоту і сірки можуть бути окисленими, і гетероатом азот може бути необов'язково кватернізований, і включає будь-яку біциклічну групу, в якій будь-яке з вищевизначених гетероциклічних кілець конденсоване з бензольним кільцем. Біциклічні ненасичені кільцеві системи включають біциклічні кільцеві системи, які можуть бути частково ненасиченими або повністю ненасиченими. Част-

ково ненасичені біциклічні кільцеві системи включають, наприклад, циклопентенопіридинільну, бензодіоксанову, метилendioксифенільну групи. Особливо підходящими є кільця, що містять один атом кисню або сірки, від одного до чотирьох атомів азоту, або один атом кисню або сірки разом з одним або двома атомами азоту. Гетероциклічне кільце може бути приєднане по будь-якому з гетероатомів або по атому вуглецю, що призводить до створення стабільної системи. Приклади таких гетероциклічних груп включають піперидиніл, піперазиніл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіридининіл, 2-оксопролодиніл, 2-оксоазепиніл, азепиніл, піроліл, 4-піперидоніл, піролідиніл, піразоліл, піразолідиніл, імідазоліл, імідазолініл, імідазолідиніл, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, придазиніл, оксазоліл, оксазолідиніл, ізоксазоліл, ізоксазолідиніл, морфолініл, тiazоліл, тiazолідиніл, іzотiazоліл, хінуклідиніл, іzотiazолідиніл, індоліл, хінолініл, іzохінолініл, бензімідазоліл, тіадіазоліл, бензопіраніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, фурил, тетрагідрофурил, тетрагідропіраніл, тетразол, тієніл, бензотієніл, таморфолініл, таморфолініл сульфоксид, таморфолініл сульфон і оксадіазоліл. Морфоліно представляє те ж саме, що і морфолініл.

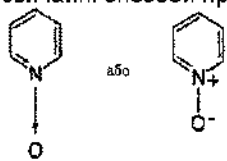
Термін "негетероциклічне кільце" у тому значенні, яке тут використане (якщо немає інших вказівок) представляє стабільну 5-7-членну моноциклічну або стабільну 9-10-членну біциклічну кільцеву систему, що містить тільки вуглецеві кільцеві атоми, і не містить жодного кільцевого гетероатома, яка може бути насиченою, такою як циклогексил, частково насиченою або ненасиченою, такою як феніл. Приклади таких негетероциклічних кілець включають феніл, нафтиленіл, інденіл і циклогексил.

Терміни "інгібітор циклооксигенази-2", "циклооксигенази-2 інгібітор" і "COX-2 інгібітор" у тому значенні, яке тут використане, охоплюють сполуки, які селективно інгібують циклооксигеназу-2 у порівнянні з циклооксигеназою-1.

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули I (у формі водо- або жиророзчинних або диспергованих продуктів) включають звичайні нетоксичні солі, такі як ті, які одержують з неорганічними кислотами, такими як наприклад хлористоводнева, бромистоводнева, сірчана, фосфорна, азотна і т.п., або четвертинні амонієві солі, які одержують, наприклад з неорганічними або органічними кислотами або основами. Приклади солей приєднання кислот включають ацетат, адипат, альгінат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бісульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, фумарат, гліюкогептаноат, гліцерофосфат, напівсульфат, гептанат, гексаноат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксіетансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалат, пропіонат, сукцинат, сульфат, тарtrat, тіюціанат, тозилат і ундеканат. Солі основ включають амонієві солі, солі лужних металів, такі як солі натрію і калію, солі лужноземельних металів, такі як солі кальцію і магнію, солі органічних основ, такі як солі дицикло-

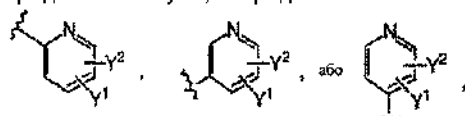
гексиламіну, N-метил-D-глюкаміну, і солі амінокислот, такі як аргінін, лізин і т.д. Крім того, основні азотовмісні групи можуть бути кватернізовані такими агентами, як нижчі алкілгалогеніди, такі як метил, етил, пропіл і бутил хлориди, броміди і йодиди, діалкілсульфатами, такими як диметил, діетил, дибутил і діамін сульфати, галогенідами з довгими ланцюгами, такими як децил, лаурил, міристил і стеарил хлориди, броміди і йодиди, аралкілгалогеніди, такі як бензил і фенетилбромід, та інші.

У сполуках даного винаходу, що містять приди́л N-оксидні фрагменти, приди́л N-оксидну частину структурно представляють, використовуючи звичайні способи представлення, такі як

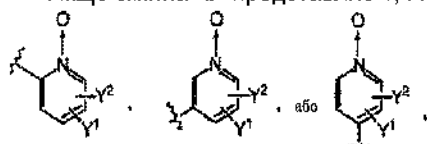


які мають еквівалентні значення

При визначенні змінної "A", якщо змінна "b" представляє нуль, A представляє



Якщо змінна "b" представляє 1, A представляє



Інгібітори тромбіну - Терапевтичне використання - Способи використання

Антикоагулянтна терапія показана для лікування та профілактики різних тромботичних станів, особливо при захворюваннях коронарних артерій і цереброваскулярних захворюваннях. Спеціалісти в даній галузі легко визначають стани, які потребують антикоагулянтної терапії. Термін "пацієнт" у тому значенні, яке тут використане, означає ссавця, такого як примати, включаючи людей, овець, коней, рогату худобу, свиней, собак, кішок, щурів та мишей.

Інгібітори тромбіну є цінними не лише при антикоагулянтній терапії індивідумів із тромботичними станами, але корисні у всіх випадках, коли необхідно інгібувати згортання крові, наприклад, при зберіганні цілісної крові і для запобігання коагуляції в інших біологічних зразках для тестування або зберігання. Так, інгібітори тромбіну можна додавати до будь-якого середовища або здійснювати контактування з будь-яким середовищем, що містить або, як припускають, що може містити тромбін, і в якому бажано інгібувати коагуляцію крові, наприклад, при контактуванні крові ссавців з матеріалом, вибраним із групи, що складається з судинних трансплантатів, стентів, ортопедичних протезів, серцевих протезів та екстракорпоральних систем кровообігу.

Сполуки даного винаходу корисні для лікування або профілактики венозної тромбоемболії (наприклад, закупорення або оклюзії вени тромбом,

що відірвався, закупорення або оклюзії легеневої артерії тромбом, що відірвався), кардіогенної тромбоемболії (наприклад, закупорення або оклюзії серця тромбом, що відірвався), артеріального тромбозу (наприклад, утворення усередині артерій тромбів, які можуть викликати руйнування тканин, що живляться артерією), атеросклерозу (наприклад, атеросклерозу, що характеризується нерівномірно розподіленими відкладеннями ліпідів) у ссавців і для зниження схильності пристроїв, які контактують із кров'ю, викликати утворення кров'яних згустків.

Приклади венозної тромбоемболії, яку можна лікувати або попереджувати профілактично сполуками даного винаходу, включають закупорення вен, закупорення легеневої артерії (легенева емболія), тромбоз глибоких вен, тромбоз, пов'язаний з раком і хіміотерапією ракових захворювань, тромбоз, пов'язаний зі спадковими тромбофіліїними захворюваннями, такими як дефіцит протеїну C, дефіцит протеїну S, дефіцит антитромбіну III, і фактор V Leiden, і тромбоз, викликаний набутими тромбофіліїними захворюваннями, такими як червоний вовчак (запальне захворювання сполучної тканини). Крім того, у випадку венозної тромбоемболії, сполуки даного винаходу корисні для підтримання постійних катетерів у відкритому стані.

Приклади кардіогенної тромбоемболії, яку можна лікувати та обробляти з метою профілактики сполуками даного винаходу, включають тромбоемболічний удар (відрив тромбу, що викликає неврологічне порушення, пов'язане з порушенням мозкового кровообігу), кардіогенну тромбоемболію, пов'язану з фібриляцією передсердя (швидке, нерегулярне посмикування фібрил м'язів верхньої камери серця), кардіогенну тромбоемболію, пов'язану з протезами клапанів серця, такими як механічні клапани серця, і кардіогенну тромбоемболію, пов'язану з хворобою серця.

Приклади артеріального тромбозу включають нестабільну стенокардію (жорсткий стискаючий біль у грудній клітці коронарного походження), інфаркт міокарду (загибель клітин серцевого м'яза в результаті недостатнього кровопостачання), ішемічну хворобу серця (локальна анемія, пов'язана з припиненням (таким як при звуженні артерії) надходження крові), реоклюзію під час або після перкутанної транслюмінальної коронарної ангіопластики, рестеноз після пресшкірної транслюмінальної коронарної ангіопластики, оклюзію коронарної артерії після шунтування артерії, та оклюзійне церебросудинне захворювання. Крім того, у відношенні артеріального тромбозу сполуки даного винаходу корисні для підтримання артеріовенозних канюль у відкритому стані.

Приклади атеросклерозу включають артеріосклероз.

Приклади пристроїв, які вступають у контакт із кров'ю, включають протези судин, стенти, ортопедичні протези, серцеві протези та екстракорпоральні системи кровообігу.

Інгібітори тромбіну даного винаходу можна вводити в такій формі для перорального прийому, як таблетки, капсули (кожна з яких включає композиції для уповільненого виділення, або виділення у визначений час), пілюли, порошки, гранули, елікси-

ри, мікстури, суспензії, сиропи та емульсії. Аналогічно, їх можна вводити у формах для внутрішньовенного (болюси або вливання), внутрішньоочеревинного, підшкірного або внутрішньом'язового введення, причому всі використовувані форми добре відомі фахівцям в галузі фармації. Як антиагрегаційний агент, можна використовувати ефективну, але не токсичну кількість потрібної сполуки. Для обробки ока, у якому накопичується фібрин, сполуки можна вводити інтраокулярно або зовнішньо, так само як перорально або парентерально.

Інгібітори тромбіну можна вводити у формі депо-ін'єкцій або препаратів, що імплантуються, які можуть бути створені таким чином, щоб забезпечити уповільнене виділення активного інгредієнта. Активний інгредієнт можна спресувати у вигляді таблеток або невеликих циліндрів та імплантувати підшкірно або внутрішньом'язово, як депо-ін'єкції або імпланти. В імплантатах можна використовувати інертні матеріали, такі як полімери, що піддаються біорозкладу, або синтетичні силікони, наприклад, Silastic, силіконовий каучук, або інші полімери, що виробляються Dow-Corning Corporation.

Інгібітори тромбіну можна також вводити у формі систем з доставкою з ліпосомами, таких як маленькі одношарові пухирці, великі одношарові пухирці та багатошарові пухирці. Ліпосоми можна створити з різних фосфоліпідів, таких як холестерин, стеариламін або фосфатидилхолін.

Інгібітори тромбіну можна також доставляти, використовуючи як індивідуальні носії моноклональні антитіла, до яких приєднані молекули сполук. Інгібітори тромбіну можна також поєднати з розчинними полімерами, які направляються носіями ліків. Такі полімери можуть включати полівінілпіролідон, співполімери пірану, полігідроксипропілметакриламідфенол, полігідроксietiласпартамідфенол або поліетиленоксид-полілізін, заміщений пальмітоїловими залишками. Крім того, інгібітори тромбіну можна поєднувати з класом полімерів, що піддаються біорозкладу, корисних для забезпечення контрольованого виділення ліків, наприклад, із полімолочною кислотою, полігліколевою кислотою, співполімерами полімолочної і полігліколевої кислот, із поліепсилонкапролактоном, полігідроксимасляною кислотою, складними поліортоєфірами, поліацеталами, полігидропіранами, поліціаноакрилатами і зшитими або амфіфатичними блок-співполімерами гідрогелів.

Дозовий режим, що використовується при введенні інгібіторів тромбіну, вибирають відповідно до різних факторів, що включають тип, вигляд, вік, вагу, стать і стан пацієнта, тяжкість стану, що підлягає лікуванню, спосіб введення, функції нирок і печінки пацієнта, і конкретно використовувану сполуку або її сіль. Звичайний кваліфікований лікар або ветеринар може легко визначити і прописати ефективну кількість ліків, необхідну для профілактики, ослаблення або зупинки розвитку такого стану.

Дози інгібіторів тромбіну для перорального прийому, якщо їх використовують для досягнення зазначених ефектів, повинні знаходитися в інтервалі від близько 0,01 мг/кг маси тіла на день (мг/кг/день) до близько 30 мг/кг/день, краще від

0,025 мг/кг/день до 7,5 мг/кг/день, ще краще від 0,1 мг/кг/день до 2,5 мг/кг/день, і найкраще від 0,1 мг/кг/день до 0,5 мг/кг/день (якщо немає інших вказівок, кількості активних інгредієнтів розраховані для вільних основ). Наприклад, пацієнт масою 80 кг повинен одержувати від близько 0,8 мг/день до 2,4 г/день, краще від 2 мг/день до 600 мг/день, ще краще від 8 мг/день до 200 мг/день, і найкраще від 8 мг/день до 40 мг/день. Таким чином, відповідним чином приготувані для введення один раз на день ліки повинні містити від 0,8 мг до 2,4 г, краще від 2 мг до 600 мг, ще краще від 8 мг до 200 мг, і найкраще від 8 мг до 40 мг, наприклад, 8 мг, 10 мг, 20 мг і 40 мг. Бажано вводити дозу інгібіторів тромбіну в більш дрібних дозах два, три або чотири рази на день. Для введення двічі на день відповідним чином приготувані ліки повинні містити від 0,4 мг до 1,2 г, краще від 1 мг до 300 мг, ще краще від 4 мг до 100 мг, і найкраще від 4 мг до 20 мг, наприклад, 4 мг, 5 мг, 10 мг і 20 мг.

При внутрішньовенному введенні пацієнт повинен одержувати активний інгредієнт у дозах, достатніх для доставки 0,025-7,5 мг/кг/день, краще 0,1-2,5 мг/кг/день, і ще краще 0,1-0,5 мг/кг/день. Такі кількості можна вводити цілим рядом відповідних способів, наприклад, як великі об'єми з низькими концентраціями активного інгредієнта протягом тривалого часу, або кілька разів на день, як невеликі об'єми з високою концентрацією активного інгредієнта в короткий проміжок часу, наприклад раз на день. Звичайно можна приготувати такі загальноприйняті композиції для внутрішньовенного введення, які містять концентрації активного інгредієнта близько 0,01-1,0 мг/мл, наприклад, 0,1 мг/мл, 0,3 мг/мл і 0,6 мг/мл, і які вводять у таких кількостях на день, як від 0,01 мл/кг маси пацієнта до 10,0 мл/кг маси пацієнта, наприклад, 0,1 мл/кг, 0,2 мл/кг, 0,5 мл/кг. В одному з прикладів пацієнт масою 80 кг, одержуючи 8 мл двічі на день композиції для внутрішньовенного введення з концентрацією активного інгредієнта 0,5 мг/мл, одержує 8 мг активного інгредієнта на день. Як буфери можна використовувати глюкуронову кислоту, L-молочну кислоту, оцтову кислоту, лимонну кислоту або будь-який фармацевтично прийнятний кон'югат кислоти та основи з розумною буферуючою здатністю в інтервалі значень pH, прийнятих для внутрішньовенного введення. Слід враховувати розчинність ліків при виборі відповідного буферу і pH композиції, і фахівець може легко зробити вибір у залежності від розчинності ліків, що підлягають введенню.

Сполуки можна також вводити в інтраназальних формах за допомогою зовнішнього застосування, використовуючи підходящі для інтраназального введення носії, або черезшкірно, використовуючи такі форми на шкірних пластирів для черезшкірного введення, які добре відомі фахівцям. Для введення у формі систем черезшкірної доставки доза, що вводиться, звичайно, повинна бути неперервною, а не короткочасною відповідно до дозового режиму.

Інгібітори тромбіну звичайно вводять як активні інгредієнти в суміші з відповідними фармацевтичними розріджувачами, ексципієнтами або носіями (які усі разом називають матеріалами-

"носіями"), відповідним чином вибраними для передбачуваної форми введення, тобто таблеток, капсул, еліксирів, сиропів і т.п. для перорального введення, відповідно до прийнятої фармацевтичної практики

Так наприклад, для перорального введення у форми таблеток або капсул активний компонент ліків можна об'єднати з нетоксичним, фармацевтично прийнятним інертним носієм для перорального введення, таким як лактоза, крохмаль, сахароза, глюкоза, метилцелюлоза, стеарат магнію, дикальційфосфат, сульфат кальцію, маніт, сорбіт і т.д., для перорального введення у форми рідини компоненти ліків можна об'єднати з будь-яким нетоксичним фармацевтично прийнятним носієм для перорального введення, таким як етанол, гліцерин, вода і т.п. Більше того, при бажанні, або в разі потреби в суміш можна ввести підходящі сполучні, змащувальні агенти, розпушувальні агенти і барвники. Підходящі сполучні агенти включають крохмаль, желатин, природні цукри, такі як глюкоза, бета-лактоза, цукристі речовини з кукурудзи, природні і синтетичні смоли, такі як аравійська камедь, трагакант або альбінат натрію, карбоксиметилцелюлоза, поліетиленгліколь, воски і т.п. Змащувальні агенти, які використовують у цих дозових формах, включають олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію і т.п. Розпушувальні агенти включають (але ними не обмежуються) крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову смолу і т.п.

Даний винахід включає також спосіб лікування запальних захворювань у пацієнта, який включає введення пацієнту композиції, що включає сполуку даного винаходу. Такі захворювання включають (але ними не обмежуються) нефрит, червоний вовчак, ревматоїдний артрит, гломерулонефрит і саркоїдоз.

Даний винахід включає також спосіб лікування запального захворювання у пацієнта, який включає введення пацієнту композиції, що включає сполуку даного винаходу і NSAID, наприклад, COX-2 інгібітор. Такі захворювання включають (але ними не обмежуються) нефрит, червоний вовчак, еритематоз, ревматоїдний артрит, гломерулонефрит, васкуліт і саркоїдоз.

Даний винахід пропонує також спосіб полегшення болю, лихоманки і запалень, пов'язаних з різними станами, включаючи нефрит, червоний вовчак, еритематоз, ревматоїдний артрит, гломерулонефрит, саркоїдоз, ревматичну лихоманку, симптоми, пов'язані з грипом або іншими вірусними інфекціями, звичайною застудою, болями в нижній частині спини та у шиї, дисменореєю, головний біль, зубний біль, розтягнення і м'язову перевтому, мозити, невралгію, синовіти, артрити, включаючи ревматоїдний артрит, дегенеративні захворювання суглобів (остеоартрит), подагру та анкілозний спондиліт, бурсити, опіки, ураження після хірургічних і зуболікарських процедур у пацієнта шляхом введення пацієнту терапевтично ефективною кількістю сполуки даного винаходу. Інгібітори тромбіну можна також використовувати для лікування деменції, включаючи передстаречу і старечу деменцію, і особливо деменцію, пов'язану з хворобою Альцгеймера.

При запальних захворюваннях, у яких помітну роль відіграє утворення фібрину, фібрин може бути детермінантою патології. Фібрин є матрицею, на яку можуть мігрувати запальні клітини і прилипати до неї (див. Sherman et al., 1977 J. Exp. Med. 145:76-85; Altieri et al., 1986 J. Clin. Invest. 78:968-976; Wright et al., 1983 Proc. Natl. Acad. Sci. 85:7734-7738; Altieri et al., 1993 J. Biol. Chem. 268:1847-1853). Фібрин також посилює експресію запального цитокіну IL-1 бета і знижує експресію антагоністу IL-1 рецептора людськими одноядерними клітинами периферичної крові (див. Perez 1995 J. Immunol. 154:1879-1887). Антикоагулянти варфарин (warfarin) і гепарин ослаблюють гіпертензивні реакції уповільненого типу та експериментальний нефрит у дослідях на тваринах (див. Jasain et al., Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis Eds G. S. Panayi et al., Surrey, UK, Reedbooks, Ltd. and Halpern et al., 1965 Nature 205:257-259). Ферментативна дефібринізація анкордом знижує ступінь експериментального нефриту (Naish et al., 1972 Clin. Sci. 42:643-646), червоного вовчка (Cole et al., 1990 Kidney Int. 37:29-35), і ревматоїдного артрити (див. Busso et al., 1998 J. Clin. Invest. 102:41-50) у тварин, і гломерулонефриту у людини (див. Kim et al., 1988 Q. J. Med. 69:879-905). Крім того, внутрішньосуглобна ін'єкція фібрину викликає артрит у кроликів, імунізованих фібрином (Dumonde et al., 1961 British Journal of Experimental Pathology XLIII:373-383), і викликаний антигеном артрит загострюється у мишей з дефіцитом урокінази, де існує загроза фібринолізу синовіального фібрину (див. Busso et al., 1998 J. Clin. Invest. 102:41-50).

При захворюваннях, коли помітні відкладення фібрину, таких як (але ними не обмежуючись) ревматоїдний артрит, червоний вовчак, гломерулонефрит, васкуліт і саркоїдоз, зниження концентрації фібрину в стабільному стані шляхом введення сполуки даного винаходу повинне відповідно до даного винаходу зменшити патологічні запальні реакції, пов'язані з цими захворюваннями.

Аналогічно, сполуки даного винаходу будуть корисні як часткова або повна заміна звичайних NSAIDs (нестероїдних протизапальних засобів) у препаратах, в яких вони у даний час присутні для спільного введення з іншими агентами або інгредієнтами. Так, у наступних аспектах даний винахід охоплює фармацевтичні композиції для лікування запальних захворювань, як визначено вище, що включають нетоксичну, терапевтично ефективну кількість сполуки даного винаходу, як розкрито вище, і один або більше із інгредієнтів, таких як інші полегшуючі біль агенти, включаючи ацетамінофен або фенацетин, агенти, що потенціюють, включаючи кофеїн, H₂-антагоністи, гідроксиди алюмінію або магнію, симетикон, протинабрякові агенти, включаючи фенілеприн, фенілпропаноламін, псевдофедрин, оксиметазолін, епінефрин, нафазолін, ксилометазолін, пропілгекседрин або леводезоксіфедрин, агенти проти кашлю, включаючи кодеїн, гідроксон, караміфен, карбеталентан або декстрометорфан, седативні або неседативні антигістамінові агенти. Крім того, даний винахід охоплює спосіб лікування запальних захворювань, що включає введення пацієнту, який

потребує такого лікування, нетоксичної, терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу необов'язково разом з одним або більше з таких інгредієнтів, які були тільки що перераховані.

Даний винахід включає також нову комбіновану терапію, яка включає введення ссавцю, і більш конкретно людині, терапевтично ефективної кількості NSAID, такого як COX-2 інгібітор, у поєднанні з терапевтично ефективною кількістю сполуки даного винаходу. Комбіновану терапію використовують для лікування запальних захворювань.

Фармацевтичні комбінації негайної дії, що включають сполуку даного винаходу в поєднанні з NSAID, таким як COX-2 інгібітор, включають введення єдиної фармацевтичної дозової форми, яка містить як сполуку даного винаходу, так і NSAID, так само як і введення кожного з активних агентів у його власній фармацевтичній дозованій формі. Якщо використовують окремі дозові форми, сполуку даного винаходу і NSAID можна вводити практично одночасно, тобто разом, або через деякі проміжки часу. Під терміном "фармацевтична комбінація негайної дії" слід розуміти, що він включає всі ці режими. Введення такими різними способами придатне для даного винаходу, якщо сприятливий фармацевтичний ефект сполуки даного винаходу і NSAID реалізується у пацієнта практично одночасно. Такий сприятливий ефект переважно досягається, якщо потрібні рівні концентрацій активних ліків підтримуються практично одночасно. Краще вводити сполуку даного винаходу і NSAID разом за схемою одна доза на день, однак різні схеми введення доз, наприклад, сполуку даного винаходу один раз на день, а NSAID один, два або більше разів на день, або NSAID один раз на день, а сполуку даного винаходу один, два або більше разів на день, також включені в обсяг даного винаходу. Переважною є одинична дозова композиція для перорального введення, яка включає як сполуку даного винаходу, так і NSAID. Така єдина доза забезпечує пацієнту зручність прийому.

У даному винаході запропоновані також фармацевтичні композиції, що включають терапевтично ефективну кількість NSAID, або його фармацевтично прийнятної солі, у поєднанні з терапевтично ефективною кількістю сполуки даного винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі, і фармацевтично прийнятний носій. В одному з варіантів розглянутих композицій, вона представляє єдину композицію, адаптовану для перорального введення терапевтично ефективної кількості COX-2 інгібітора в поєднанні з терапевтично ефективною кількістю сполуки даного винаходу і фармацевтично прийнятним носієм. Таку комбінацію можна також вводити в окремих дозованих формах, у кожній з яких міститься тільки один активний агент. При введенні в роздільних дозованих формах, окремі форми вводять таким чином, щоб сприятливий ефект кожного з активних агентів реалізувався б у пацієнта практично одночасно.

Звичайні NSAIDs включають саліцилати, такі як аспірин, саліцилат натрію, саліцилат холіну, саліцилову кислоту, дифлунісал і салсалат, індолоцтові кислоти, такі як індометацин і суліндак, піразоли, такі як фенілбутазон, оксифенбутазон, пролалканові кислоти, такі як толметин, фенілоц-

тові кислоти, такі як ібупрофен, феропрофен, флурбипрофен і кетопрофен, фенамати, такі як фенамінова кислота, і меклофенамат, оксиками, такі як піроксикам, і нафталіноцтові кислоти, такі як напроксен. Інгібітори циклооксигенази, такі як інгібітори COX-1 і COX-2, також є NSAIDs.

Використовуючи людську цільну кров, провели аналіз на COX-1 і аналіз на COX-2, описані у C Bideau et al, *Inflamm Res* 45 68-74 (1996) (включено сюди як посилання), і кращі сполуки показали IC_{50} для циклооксигенази-2 менші, ніж близько 2 мкМ в аналізі COX-2 у людській цільній крові, причому IC_{50} для циклооксигенази-1 було більше 5 мкМ в аналізі на COX-1 у людській повній крові. Бажано також, щоб відношення селективності інгібування циклооксигенази-2 до селективності інгібування циклооксигенази-1 складало б, принаймні, 10, і ще краще, принаймні, 40. Отримані для селективностей значення можуть свідчити про здатність знижувати виникнення побічних ефектів, пов'язаних зі звичайними NSAID.

Інгібітор циклооксигенази-2 можна вводити в дозовому рівні аж до звичайних дозових рівнів для NSAIDs. Підходящі рівні доз будуть залежати від протизапального ефекту вибраного інгібітора циклооксигенази-2, але звичайно підходящі рівні складають від близько 0,001 до 50 мг/кг/день, краще від 0,005 до 30 мг/кг/день, і ще краще від 0,05 до 10 мг/кг/день. Сполуки можна вводити за схемою аж до 6 разів на день, краще від 1 до 4 разів на день, ще краще один раз на день.

Режим дозування при використанні сполуки даного винаходу в комбінації з NSAID вибирають відповідно до різних факторів, включаючи тип, вигляд, вік, вагу, стать і стан пацієнта, тяжкість стану, що підлягає лікуванню, спосіб введення, функції нирок і печінки пацієнта, і конкретно використовувану сполуку або її сіль, або її складний ефір. Так як у комбінованій терапії використовують два різних активних інгредієнти, слід також враховувати ефективність кожного з агентів і ефект взаємодії, що досягається при їхньому спільному введенні. Врахування цих факторів знаходиться в компетенції фахівців-клініцистів для визначення терапевтично ефективної або профілактично ефективною кількості доз, необхідної для профілактики, ослаблення або зупинки розвитку такого стану.

Спосіб введення комбінації ліків пацієнту включає як самостійний прийом, так і введення ліків пацієнту іншою людиною.

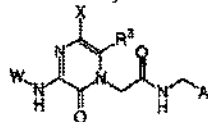
У поєднанні зі сполукою даного винаходу можна використовувати додаткові активні агенти в стандартній дозованій формі, або їх можна вводити пацієнту у вигляді окремих дозованих форм, що забезпечує можливість одночасного або послідовного введення. Приклади додаткових активних агентів, які можна використовувати, включають інгібітори HMG-CoA синтази, інгібітори скваленоксидази, інгібітори скваленсинтети (відомі також як інгібітори скваленсинтази), ацил кофермент А, інгібітори холестерин ацилтрансферази (ACAT), пробукол, ніацин, фібрати, такі як клофібрат, фенофібрати і гемфіброзил, інгібітори адсорбції холестерину, секвестранти жовчних кислот, індуктори рецепторів LDL (ліпопротеїн низької густини), вітамін B₆ (відомий також як піридоксин) та їхні

фармацевтично прийнятні солі, такі як солі HCl, вітамін B₁₂ (відомий також як ціанокобаламін), блокатори β-адренергічних рецепторів, фолієву кислоту або їх фармацевтично прийнятні солі або складні ефіри, такі як натрієві солі і солі метилглюкамину, і вітаміни-антиоксиданти, такі як вітамін C та E, і бета-каротин

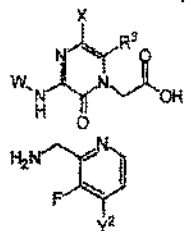
Інгібітори тромбіну можна також вводити спільно з підходящими протитромбоцитними агентами, включаючи (але ними не обмежуючись) антагоністи рецепторів фібриногену (наприклад, для лікування або профілактики нестабільної стенокардії або для запобігання реоклюзії після ангіопластики і рестенозу), антикоагулянти, такі як аспірин, тромболітичні агенти, такі як активатори плазміногену або стрептокіназа, для досягнення синергічного ефекту при лікуванні різних судинних патологій, або агенти, що знижують вміст ліпідів, включаючи антиперхолестеринемічні агенти (наприклад інгібітори HMG CoA редуктази, такі як ловастатин і симвастатин, інгібітори HMG CoA синтази і т.д.) для лікування або профілактики атеросклерозу. Наприклад, пацієнтам, що страждають на захворювання коронарної артерії і пацієнтам, що проходили процедуру ангіопластики, показано спільне введення антагоністів рецепторів фібриногену та інгібіторів тромбіну. Крім того, інгібітори тромбіну підвищують ефективність тромболітичної реперфузії, опосередкованої тканинним плазміногеном. При утворенні тромбу можна спочатку вводити інгібітори тромбіну, а потім вводити активатор тканинного плазміногену, або активатор іншого плазміногену.

Типові дози інгібіторів тромбіну даного винаходу в комбінації з іншими антитромбоцитними агентами, антикоагулянтами або тромболітичними агентами можуть бути такими ж, як і дози інгібіторів тромбіну, що вводиться без спільного введення з додатковими антитромбоцитними агентами, антикоагулянтами або тромболітичними агентами, або можуть бути значно нижчими, ніж дози інгібіторів тромбіну, що вводяться без спільного введення з додатковими антитромбоцитними агентами, антикоагулянтами або тромболітичними агентами, в залежності від терапевтичної необхідності для конкретного пацієнта.

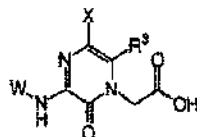
Сполуки загальної формули



де W, X і R³ мають вищевказані значення, і A представляє фторпіридил, можна одержати, здійснюючи взаємодію

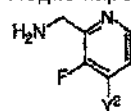


в умовах, що підходять для утворення амідної зв'язки між кислотою та аміном. Придатні як вихідні матеріали карбонові кислоти

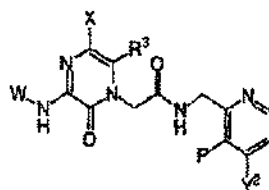
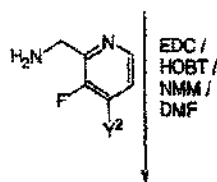
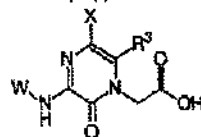


можна одержати способом, описаним Sanderson et al, WO 97/40024, конкретно спосіб 1 до стадії F і відповідний приклад I, спосіб 2 і відповідний приклад III, спосіб 3 до стадії E і відповідний приклад V, спосіб 5 до стадії E і відповідний приклад LXXXII, на стор. 29-58 і 108-111 (зміст заявки включений сюди для посилання). В іншому варіанті їх можна одержати, використовуючи етил 3-бром-6-метилпіразин-2-он-1-ацетат (див. Sanderson et al, WO 99/11267, сполуки 7-4, стор. 34-37 (зміст заявки включений сюди для посилання), сполука, що цікавить, позначена як "A") у реакції конденсації з W-NH₂, з наступним омиленням, що призводить до одержання відповідної кислоти.

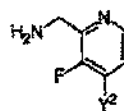
Потім сполуки одержують, здійснюючи взаємодію карбонової кислоти з



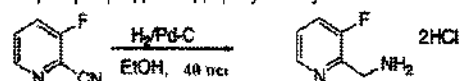
як представлено далі



де



може бути, наприклад, 2-амінометил-3-фторпіридином (у посиланні позначається як сполука "B") і спорідненими похідними фторпіридину, для одержання кінцевого продукту. 2-Амінометил-3-фторпіридин одержують у такий спосіб



Синтез 2-амінометил-3-фторпіридину починається з каталітичного відновлення 2-ціано-3-фторпіридину (Sakamoto et al, Chem. Pharm. Bull. 33(2) 565-571 (1985)), з використанням падаючого вугілля, що призводить до одержання 2-

амінометил-3-фторпіридину В у вигляді дигідрохлоридної солі

Реакцію сполучення 2-амінометил-3-фторпіридину В і 3-(2,2-дифтор-2-(2-піридил)етил)аміно)-6-метилпіразин-2-он-1-оцтової кислоти здійснюють у ДМФ, використовуючи EDC, HOBT і триетиламін. Додавання води викликає осадження продукту, який потім очищають на хроматографічній колонці з силікагелем, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. Перетворення її на хлористоводневу сіль можна здійснити, обробляючи етилацетатний розчин двома еквівалентами 1М HCl у етилацетаті, з наступним фільтруванням.

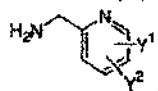
2-Амінометил-3-фторпіридин (В) у вигляді дигідрохлоридної солі

Розчин 6,11г (50,1ммоль) 2-ціано-3-фторпіридину в 250мл етанолу, що перемішується, і 12,5мл (150ммоль) конц. HCl гідрують над 1,90г 10% пападію-на-вугіллі при 40псі (ф/дм²) протягом 16 годин. Катализатор видаляють фільтруванням, і розчинники видаляють при зниженому тиску. Отриману тверду речовину розбавляють ацетонтрилом, і фільтрують, одержуючи 8,0г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді брудно-білої твердої речовини.

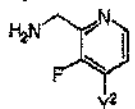
¹H ЯМР (CD₃OD) δ 8,48 (д, 1H, 4,8Гц), 7,69 (тд, 1H, 9,2, 1,1Гц), 7,68 (ддд, 1H, 8,8, 4,4, 4,4Гц), 4,34 (с, 2H)

Звичайно сполучення аміду в розчині можна використовувати для одержання кінцевого продукту, але замість цього можна використовувати твердофазний синтез за класичним способом Мерріфілда. Звичайною практикою є також додавання або видалення однієї або більше із захисних груп.

Сполуки, що містять різні групи біля змінної А, можна одержати шляхом сполучення альтернативних комерційно доступних амінопохідних

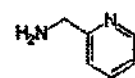


де Y¹ Y² мають вказані вище значення, використовуючи реакцію сполучення, описану для сполучення



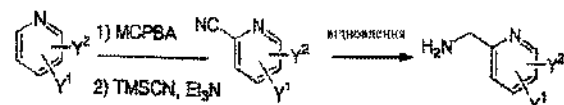
з карбоною кислотою. Альтернативні амінопохідні і способи одержання амінопохідних відомі фахівцям, і розкриті далі

1)

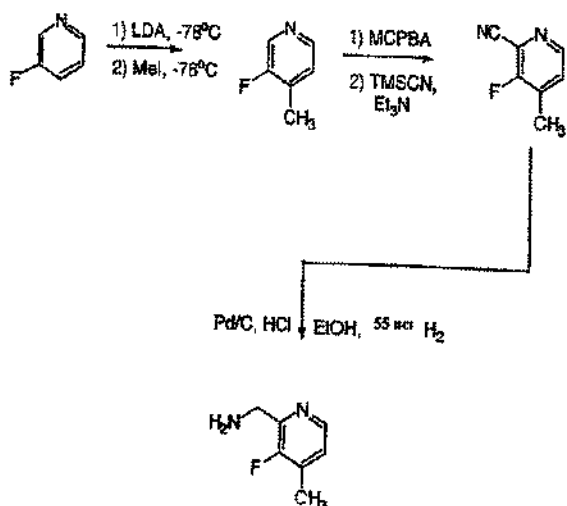


комерційно доступний

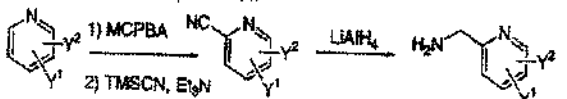
2)



наприклад,



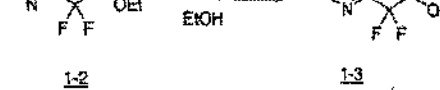
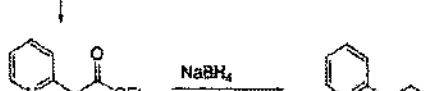
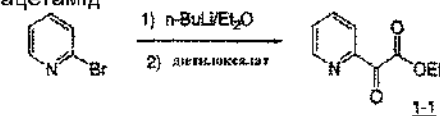
і також наприклад,

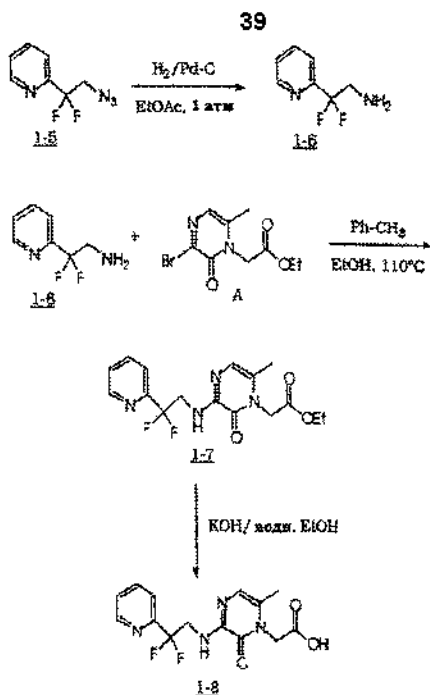


Якщо немає інших вказівок, усі спектри ЯМР отримані на приладі 400МГц

Приклад 1

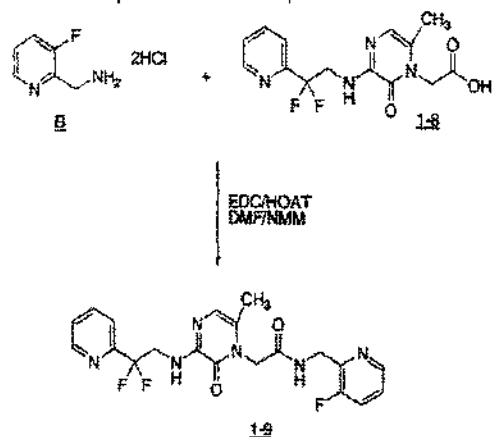
3-Фтор-2-піридилметил-3-(2,2-дифтор-2-(2-піридил)етил)аміно)-6-метилпіразин-2-он-1-ацетамід





Синтез 2,2-дифтор-2-(2-пиридил)етиламіну 1-6 включає одержання 2-лптіпиридину з 2-бромпиридину в ефірі, з подальшою взаємодією з діетилоксалатом, для одержання складного 2-пиридилкетоефіру 1-1. У результаті обробки надлишком діетиламіносальфуртрифториду одержують етил дифтор-2-пиридилацетат 1-2, який відновлюють без очищення, використовуючи борпідрид натрію. Отриманий 2,2-дифтор-2-пиридилетанол 1-3 очищують хроматографічно, і перетворюють на відповідний трифлат 1-4, використовуючи ангідрид трифтороцтової кислоти і 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпиридин у вигляді основи. Сирий трифлат потім обробляють азидом натрію в ДМФ, одержуючи 2,2-дифтор-2-пиридилетил азид 1-5, який також очищують на хроматографічній колонці з силікагелем. Відновлення азиду каталітичним підруванням призводить до одержання 2,2-дифтор-2-пиридилетиламіну 1-6.

Конденсування цього матеріалу з етил 3-бром-6-метилпіразин-2-он-1-ацетатом А в суміші толуол/етанол дає етил 3-(2,2-дифтор-2-(2-пиридил)етиламіно)-6-метилпіразин-2-он-1-ацетат 1-7. Його омилення призводить до одержання проміжної 3-(2,2-дифтор-2-(2-пиридил)етиламіно)-6-метилпіразин-2-он-1-оцтової кислоти 1-8.



Реакцію сполучення 2-амінометил-3-фторпиридину В і 3-(2,2-дифтор-2-(2-пиридил)етиламіно)-6-метилпіразин-2-он-1-оцтової кислоти 1-8 здійснюють у ДМФ, використовуючи EDC, HOAT і N-метилморфолін. Додавання води викликає осадження продукту, який потім очищують на хроматографічній колонці з силікагелем, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді злегка забарвленої твердої речовини, її перетворення на сіль хлористоводневої кислоти можна здійснити, обробляючи етилацетатний розчин двома еквівалентами 1M HCl у етилацетаті, з наступним фільтруванням.

Етил 2-пиридиноілформат (1-1)

До розчину, що перемішується, 20мл (210ммоль) 2-бромпиридину в 500мл сухого ефіру при -78°C в атмосфері Ar повільно додають 85мл 2.5M розчину n-бутиллітію в гексані. Після перемішування на холоді протягом 30 хвилин, розчин переносять за 5 хвилин через дві канюли в розчин, що перемішується при 0°C і складається з 100мл (736ммоль) діетилоксалату в 1,0л сухого ефіру в атмосфері Ar. Після перемішування протягом 2 годин на холоді, реакційну суміш промивають 600мл насиченого NaHCO₃ водою і сольовим розчином. Розчин сушать над MgSO₄, розчинники концентрують при зниженому тиску, одержуючи масло червоного кольору, яке очищують на хроматографічній колонці з SiO₂ (10x15cm), використовуючи градієнтне елювання 1:4 до 35:65 EtOAc-гексан. Фракції, що містять продукт, концентрують при зниженому тиску, одержуючи 1-1 у вигляді масла червоного кольору. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,42 (т, 3H), 4,45-4,55 (м, 2H), 7,55-7,6 (м, 1H), 7,9-7,95 (м, 1H), 8,11 (д, 1H), 8,78 (д, 1H).

Етил дифтор-2-пиридилацетат (1-2)

Розчин, що перемішується, 22г (123ммоль) етил 2-пиридиноіл-формата 1-1 і 75г (465ммоль) діетиламіносальфуртрифториду (DAST) нагрівають до 55°C в атмосфері Ar протягом ночі. Так як реакція не завершується, додають додатково 5г DAST, і реакційну суміш нагрівають додатково 24 години. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, і дуже повільно виливають суміш, що перемішується, у 1кг льоду, 400мл етилацетату і 500мл насиченого NaHCO₃. Після додавання, суміш підлучнюють, додаючи твердий NaHCO₃. Водний шар екстрагують EtOAc, і об'єднані органічні шари промивають насиченим NaHCO₃, сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄, і розчинники концентрують при зниженому тиску, одержуючи 1-2 у вигляді масла коричневого кольору. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,35 (т, 3H), 4,35-4,4 (м, 2H), 7,4-7,45 (м, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 8,45 (д, 1H).

2,2-Дифтор-2-(2-пиридил)етанол (1-3)

До розчину, що перемішується, 19,5г (97ммоль) етил дифтор-2-пиридилацетату 1-2 у 200мл абсолютного етанолу при 0°C невеликими порціями додають 4,42г (116ммоль) борпідриду натрію. Через 30 хвилин реакцію гасять, додаючи 50мл насиченого NH₄Cl. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску, і залишок розділяють між 500мл етилацетату і насиченим NaHCO₃. Органічний шар промивають водою, сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄, і концентрують при зниженому тиску, одержуючи масло коричневого ко-

льору, яке очищають на SiO_2 (10x17см), використовуючи суміш 1:1 EtOAc-гексан. Після повторної хроматографічної обробки змішаних фракцій, усі чисті фракції об'єднують і концентрують при зниженому тиску, одержуючи 1-3 у вигляді кристалічної твердої речовини бежевого кольору. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,6 (т, 1H), 4,17-4,3 (м, 2H), 7,4-7,45 (м, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 8,61 (д, 1H).

2,2-Дифтор-2-(2-пиридил)етил трифторметансульфонат (1-4)

До розчину, що перемішується, 5г (31,4ммоль) 2,2-дифтор-2-(2-пиридил)етанолу 1-3 і 9,69г (47,2ммоль) 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпіридину в 110мл метиленхлориду при -78°C в атмосфері Ar додають по краплях 7,93мл (47,2ммоль) ангидриду трифтороцтової кислоти. Через 1 годину реакційну суміш розбавляють 100мл пентану і фільтрують. Отриманий фільтрат концентрують, і знову обробляють пентаном і фільтрують. У результаті концентрування фільтрату одержують 1-4 у вигляді масла коричневого кольору, яке містить домішку 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпіридину. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,12 (т, 2H), 7,45-7,5 (м, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,86-7,94 (м, 1H), 8,65 (д, 1H).

2, 2-Дифтор-2-(2-пиридил)етилазид (1-5)

До розчину, що перемішується, 5,5г 2,2-дифтор-2-(2-пиридил)етил трифторметансульфонату 1-4 у 70мл ДМФ додають 6,74г (104ммоль) азиду натрію в атмосфері Ar . Суміш нагрівають до 80°C протягом ночі. Другу порцію обробляють тим же способом, і після охолодження до кімнатної температури обидві реакційні суміші виливають у 600мл води, і екстрагують 3x500мл ефіру. Об'єднані екстракти промивають сольовим розчином, сушать над Na_2SO_4 , і концентрують при зниженому тиску, одержуючи масло, яке очищають на SiO_2 (10x6см), використовуючи в якості елюенту гексан, 1:3 EtOAc-гексан і 1:1 EtOAc-гексан. Фракції, що містять продукт, концентрують при зниженому тиску, одержуючи 1-5 у вигляді масла жовтого кольору. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,05 (т, 2H), 7,4-7,45 (м, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,83-7,89 (м, 1H), 8,67 (д, 1H).

2,2-Дифтор-2-(2-пиридил)етиламін (1-6)

Розчин, що перемішується, 100мг 2,2-дифтор-2-(2-пиридил)етилазиду 1-6 гідрують у 10мл етилацетату над 100мг 10% паладію-на-вугіллі, використовуючи балон протягом 1 години. Каталізатор відфільтровують, і розчинники видаляють при зниженому тиску. Всього 1,8г (9,7ммоль) азиду відновлюють, використовуючи цей спосіб для одержання 1-6 у вигляді масла жовтого кольору. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,66 (д, 1H, 4,2Гц), 7,82 (тд, 1H, 7,7, 1,7Гц), 7,68 (д, 1H, 8,1Гц), 7,37-7,40 (м, 1H), 3,44 (т, 2H, 14,3Гц), 1,41 (шир, с, 2H).

Етил 3-(2,2-дифтор-2-(2-пиридил)етиламіно)-6-метилпіразин-(1H)-2-он-1-ацетат(1-7)

Розчин 7,13г (45,1ммоль) 2,2-дифтор-2-(2-пиридил)етиламіну і 12,4г (45,1ммоль) етил 3-бром-6-метилпіразин-(1H)-2-он-1-ацетату нагрівають до 125°C в запаяній ампулі протягом ночі в 15мл толуолу і 15мл етанолу. Реакційну суміш концентрують, залишок розбавляють етилацетатом, промивають 15% NaHCO_3 , і здійснюють зворотне промивання водного шару 3 порціями етилацетату. Об'єднані органічні шари сушать над MgSO_4 , і розчинники видаляють при зниженому тиску, одержуючи

решує масло, яке обробляють на хроматографічній колонці з SiO_2 , використовуючи 50:50 гексан-EtOAc, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,67 (д, 1H, 4,8Гц), 7,80 (т, 1H, 7,9Гц), 7,68 (д, 1H, 7,9Гц), 7,36-7,39 (м, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,31 (шир т, 1H), 4,69 (с, 2H), 4,35 (тд, 2H, 14,1, 6,6Гц), 4,24 (кв, 2H, 7,1Гц), 2,11 (с, 3H), 1,29 (т, 3H, 6,8Гц).

3-(2,2-Дифтор-2-(2-пиридил)етиламіно)-6-метилпіразин-(1H)-2-он-1-оцтова кислота (1-8)

До розчину, що перемішується, 9,67г (27,5ммоль) етил 3-(2,2-дифтор-2-(2-пиридил)етиламіно)-6-метилпіразин-(1H)-2-он-1-ацетату в 100мл метанолу додають 8,58г (153,0ммоль) гідроксиду калію в 20мл води. Через 1 годину, розчин концентрують при зниженому тиску, і залишок розчиняють у 25мл води. Цей розчин підкисляють до $\text{pH}=7$, використовуючи 1,3М HCl , і концентрують при зниженому тиску, одержуючи тверду речовину жовтого кольору, що містить хлорид калію і зазначену в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,65 (д, 1H, 4,7Гц), 7,95 (тд, 1H, 7,9, 1,8Гц), 7,72-7,74 (м, 1H), 7,50-7,54 (м, 1H), 6,64 (д, 1H, 1,09Гц), 4,78 (с, 2H), 4,31 (т, 2H, 14,1Гц), 2,18 (с, 3H).

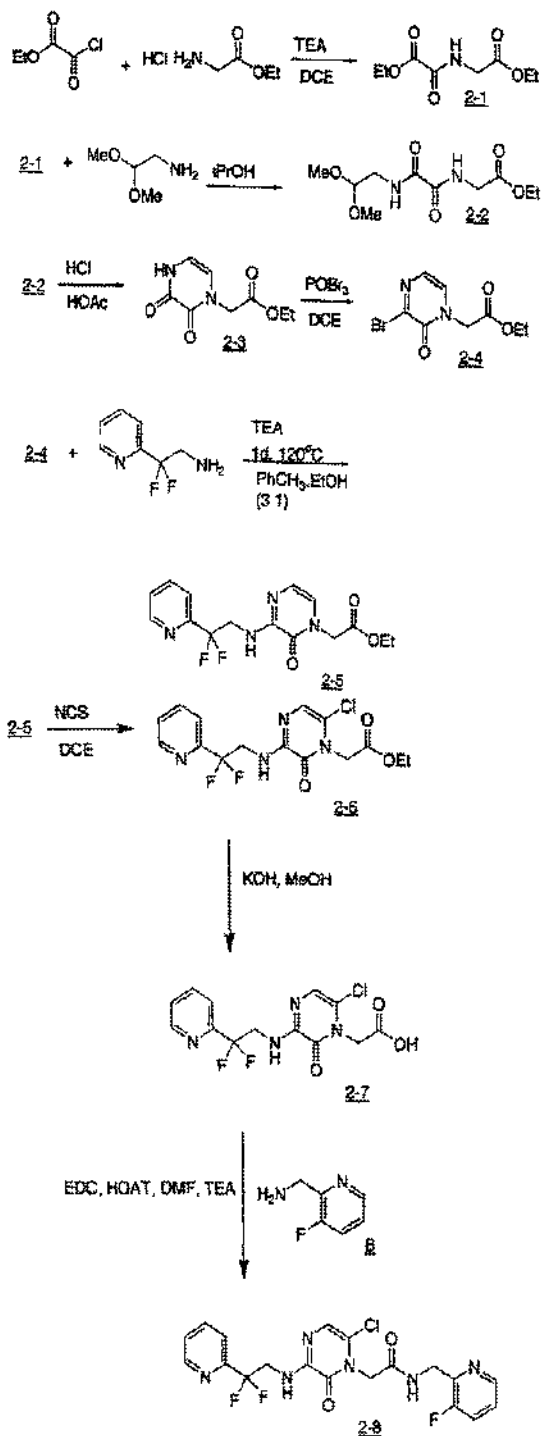
3-Фтор-2-пиридилметил-3-(2,2-дифтор-2-(2-пиридил)етиламіно)-6-метилпіразин-2-он-1-ацетамід (1-9)

До розчину, що перемішується, 300,1г (0,418ммоль) 3-(2,2-дифтор-2-(2-пиридил)етиламіно)-6-метилпіразин-(1H)-2-он-1-оцтової кислоти 1-8 і 99мг (0,501ммоль) дигідрохлориду 2-амінометил-3-фторпіридину В у 3мл ДМФ додають 50,0мг (0,26ммоль) EDC, 35,0мг (0,26ммоль) HOBT і 304мг (3,0ммоль) триетиламіну. Після перемішування протягом 1 години петку частину видаляють при зниженому тиску. Отримане темне масло розбавляють етилацетатом, промивають 5% NaHCO_3 , і здійснюють зворотне промивання водного шару 3 порціями етилацетату. Об'єднані органічні шари сушать над MgSO_4 і розчинники видаляють при зниженому тиску, одержуючи масло, яке очищають на хроматографічній колонці з SiO_2 , використовуючи суміш 95:5 хлороформ- MeOH , одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,67 (дд, 1H, 0,7, 4,8Гц), 8,31 (ддд, 1H, 1,3, 1,3, 4,6Гц), 7,81 (ддд, 1H, 1,7, 7,7, 7,7Гц), 7,69 (ддд, 1H, 0,9, 0,9, 8,1Гц), 7,20 (шир т, 1H), 7,37 (м, 2H), 7,23 (ддд, 1H, 8,6, 4,3, 4,3Гц), 6,75 (д, 1H, 0,9Гц), 6,34 (шир т, 1H, 6,3Гц), 4,73 (с, 2H), 4,63 (дд, 2H, 4,7, 1,6Гц), 4,37 (тд, 2H, 14,2, 6,5Гц), 2,25 (д, 3H, 0,9Гц).

Перетворення на дигідрохлоридну сіль можна здійснити, обробляючи діоксановий розчин двома еквівалентами 4,0М HCl у діоксані з наступним концентруванням. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,71 (шир д, 1H, 4,6Гц), 8,56 (дд, 1H, 0,9, 5,3Гц), 8,15 (ддд, 1H, 0,9, 8,9, 8,9Гц), 8,05 (ддд, 1H, 1,6, 7,8, 7,8Гц), 7,83 (д, 1H, 8,1Гц), 7,81 (м, 1H), 7,61 (дд, 1H, 5,1, 7,3Гц), 6,68 (д, 1H, 0,9Гц), 4,88 (с, 2H), 4,74 (д, 2H, 1,3Гц), 4,44 (т, 2H, 14,4Гц), 2,25 (д, 3H, 0,8Гц).

Приклад 2

Відповідно до представленого далі способу одержують хлорпіразинонове похідне сполуки 1-9



Етил N-(етил карбоксиметил)оксамат (2-1)

До суспензії етил гліцин • HCl (38,4г, 275ммоль) у 1,2-дихлоретані (360мл) додають триетиламін (77,0мл, 550ммоль) при кімнатній температурі. Після 30 хвилинного перемішування гетерогенну суміш охолоджують до 0°C, і по краплях додають етил оксалілхлорид (30,3мл, 275ммоль) протягом 1 години. Після завершення додавання, охолоджуючу баню видаляють, і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі.

Реакційну суміш розбавляють водою (250мл), і шари розділяють. Здійснюють зворотне промивання водного шару 2 порціями дихлорметану

(250мл). Об'єднані органічні шари промивають водою (250мл), потім сольовим розчином (250мл), сушать над $MgSO_4$ і концентрують, одержуючи масло 2-1, яке безпосередньо переносять на наступну стадію.

N-(Етил карбоксиметил)-N'-(2,2-диметоксietил)оксамід (2-2)

До розчину оксамату (84,0г, 414ммоль) 2-1 у 2-пропанолі (500мл) додають аміноацетальдегід диметилацеталь (45,7г, 435ммоль) однією порцією. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі, реакційну суміш концентрують до густого масла оранжевого кольору. Цю густу суспензію розбавляють 2-пропанолом (300мл), і тверду частину виймають шпателем. У результаті фільтрування одержують тверду речовину, яку далі промивають додатковою порцією 2-пропанолу. Видалення залишків 2-пропанолу здійснюють у високому вакуумі, одержуючи тверду речовину світло-оранжевого кольору 2-2 (89,9г). 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,82 (шир с, 1H), 7,50 (шир с, 1H), 4,41 (т, 1H, 5,3Гц), 4,24 (кв, 2H, 7,1Гц), 4,09 (д, 2H, 5,9Гц), 3,47 (дд, 2H, 5,3, 6,2Гц), 3,40 (с, 6H), 1,30 (т, 3H, 7,1Гц).

Етил 3-гідроксипіразин-(1H)-2-он-1-ацетат (2-3)

Розчин оксаміду (89,8г, 343ммоль) 2-2, оцтову кислоту (400мл), і концентровану HCl (2мл) нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником. Через 1 годину чорну реакційну суміш концентрують до густого масла (високий вакуум використовують для повного видалення $AcOH$), яке розбавляють EtOH (150мл) і MeOH (150мл). Подряпування густого чорного масла шпателем викликає осадження продукту. MeOH видалають у роторному випарнику, і суспензію, що залишилася, фільтрують і промивають EtOH (200мл), одержуючи тверду речовину жовто-коричневого кольору. У результаті перекристалізації з киплячого зі зворотним холодильником EtOH (300мл) одержують брудно-білий порошок 2-3. 1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,50 (д, 1H, 5,9Гц), 6,36 (д, 1H, 5,9Гц), 4,58 (с, 2H), 4,23 (кв, 2H, 7,1Гц), 1,28 (т, 3H, 7,1Гц). Додатковий сирий діон можна одержати після концентрування маточного розчину.

Етил 3-бромпіразин-(1H)-2-он-1-ацетат (2-4)

Розчин гідроксипіразинону (25,0г, 126ммоль) 2-3 і оксидоброміду фосфору (37,9г, 132ммоль) у 1,2-дихлоретані (250мл) нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником. Через 8 годин реакційну суміш обробляють насиченим водним розчином Na_2CO_3 (250мл), і перемішують протягом 1 години. Цю суміш розбавляють водою (100мл) і дихлорметаном (100мл), шари розділяють, і здійснюють зворотне промивання водного шару EtOAc (3x200мл). Об'єднані органічні шари сушать ($MgSO_4$), і концентрують, одержуючи масло, яке зберігають у високому вакуумі протягом ночі, одержуючи тверду речовину коричневого кольору 2-4. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,17 (д, 1H, 4,2Гц), 7,07 (д, 1H, 4,2Гц), 4,65 (с, 2H), 4,27 (кв, 2H, 7,2Гц), 1,31 (т, 3H, 7,2Гц).

Етил 3-(2,2-дифтор-2-(2-піридилетиламіно)піразин-(1H)-2-он-1-ацетат (2-5)

Розчин 4,80г (30,4ммоль) 2,2-дифтор-2-(2-піридил)-етиламіну, 4,24мл (30,4ммоль) триетила-

міну і 7,93г (30,4ммоль) етил 3-бромпіразин-(1H)-2-он-1-ацетату 2-4 нагрівають до 120°C в запаяній ампулі протягом ночі в 12мл толуолу і 4мл етанолу. Реакційну суміш концентрують, і залишок розділяють між дихлорметаном і насиченим водним розчином NaHCO_3 . Здійснюють зворотне промивання водного шару 4 порціями дихлорметану. Об'єднані органічні шари сушать над MgSO_4 , і розчинники видаляють при зниженому тиску, одержуючи масло, яке обробляють на хроматографічній колонці з SiO_2 , використовуючи градієнтне елюювання 60/40 до 40/60 гексан- EtOAc , і одержуючи 2-5 у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,67 (дд, 1H, 4,8, 0,7Гц), 7,81 (ддд, 1H, 7,8, 7,8, 1,7Гц), 7,69 (дд, 1H, 7,8, 1Гц), 7,38 (дд, 1H, 5,1, 7,0Гц), 6,86 (д, 1H, 4,8Гц), 6,54 (шир т, 1H, 5,9Гц), 6,40 (д, 1H, 4,6Гц), 4,54 (с, 2H), 4,38 (тд, 2H, 14,0, 6,4Гц), 4,24 (кв, 2H, 7,1Гц), 1,29 (т, 3H, 7,1Гц).

Етил 3-(2,2-дифтор-2-(2-піридилетиламіно)-6-хлорпіразин-(1H)-2-он-1-ацетат (2-6)

Розчин, що перемішується, 8,81г (20,1ммоль) етил 3-(2,2-дифтор-2-(2-піридилетиламіно)піразин-(1H)-2-он-1-ацетату 2-5 і 2,42г (18,1ммоль) N-хлорсукциніміду в 100мл 1,2-дихлоретану нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником. До реакційної суміші додають додатково 242мг (1,81ммоль) і 75мг (0,58ммоль) NCS через 1 годину і 1,5 години, відповідно. Усього через 2,5 години розчин охолоджують до кімнатної температури і розділяють між дихлорметаном (150мл) і насиченим водним розчином NaHCO_3 (200мл). Шари розділяють, і здійснюють зворотне промивання водної фази дихлорметаном (2х200мл). Об'єднані органічні шари сушать над MgSO_4 , і розчин концентрують до об'єму 10мл. Цю рідину безпосередньо вводять у колонку з SiO_2 і здійснюють градієнтне елюювання, використовуючи 65/35 до 55/45 гексан- EtOAc , одержуючи 2-6 у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,68 (д, 1H, 4,8Гц), 7,83 (ддд, 1H, 7,7, 7,7, 1,6Гц), 7,9 (дд, 1H, 7,9Гц), 7,40 (дд, 1H, 4,9, 7,3Гц), 6,96 (с, 1H), 6,49 (шир т, 1H, 5,9Гц), 4,89 (с, 2H), 4,38 (тд, 2H, 13,9, 6,5Гц), 4,26 (кв, 2H, 7,1Гц), 1,30 (т, 3H, 7,1Гц).

3-(2,2-Дифтор-2-(2-піридилетиламіно)-6-хлорпіразин-(1H)-2-он-1-оцтова кислота (2-7)

До розчину, що перемішується, 7,27г (19,5ммоль) етил 3-(2,2-дифтор-2-(2-піридилетиламіно)-6-хлорпіразин-(1H)-2-он-1-ацетату 2-6 у 200мл метанолу додають 39мл (39,0ммоль) 1M водного гідроксиду калію. Через 3 години цей розчин підкисляють до pH=7, використовуючи концентровану HCl , і концентрують при зниженому тиску (азеотроп із PhCH_3), одержуючи тверду речовину білого кольору, яка містить хлорид калію і 2-2 ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,64 (д, 1H, 4,8Гц), 7,93 (ддд, 1H, 7,7, 7,7, 1,5Гц), 7,70 (д, 1H, 8,0Гц), 7,49 (дд, 1H, 5,2, 7,4Гц), 6,80 (с, 1H), 4,67 (с, 2H), 4,27 (т, 2H, 13,9Гц).

3-Фтор-2-піридилметил-3-(2,2-дифтор-2-(2-піридил)етиламіно)-6-хлорпіразин-2-он-1-ацетамід (2-8)

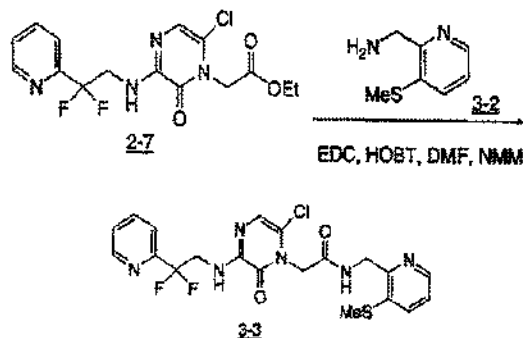
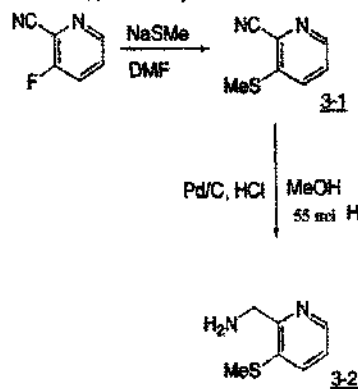
До розчину, що перемішується, 330мг (0,536ммоль) 3-(2,2-дифтор-2-(2-піридилетиламіно)-6-хлорпіразин-(1H)-2-он-1-оцтової кислоти 2-7 і 160мг (0,805ммоль) дигідрохлориду 2-амінометил-3-фторпіридину в 2мл ДМФ додають 128мг

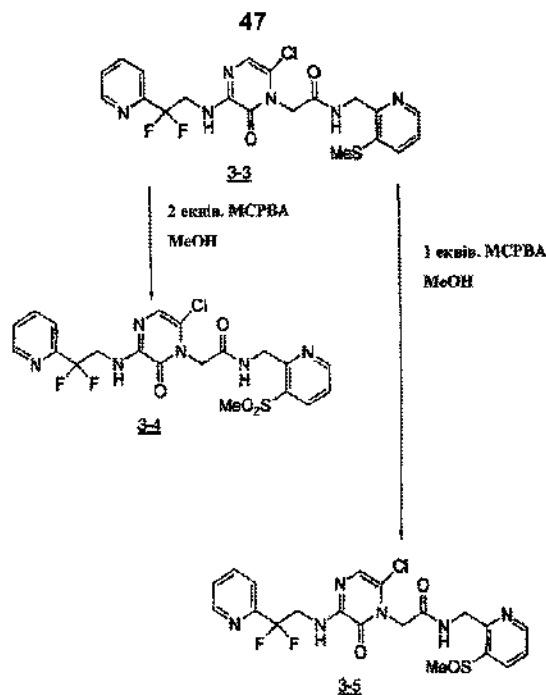
(0,67ммоль) EDC, 91мг (0,67ммоль) HOAT і 0,30мл (2,1ммоль) триетиламіну. Після перемішування протягом ночі додають 80мг дигідрохлориду 2-амінометил-3-фторпіридину, 128мг EDC, 91мг HOAT і 0,08мл (2,1ммоль) триетиламіну. Реакційну суміш перемішують протягом ще 24 годин, і летку частину видаляють у вакуумі. Залишок розбавляють насиченим водним розчином NaHCO_3 (10мл) і водою (15мл) і фільтрують, одержуючи тверду речовину жовто-коричневого кольору. Здійснюють градієнтне елюювання цього матеріалу на колонці з SiO_2 , використовуючи як елюент 1/99 до 5/95 $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$, одержуючи тверду речовину жовтого кольору 2-8. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,67 (д, 1H, 4,6Гц), 8,32 (д, 1H, 4,6Гц), 7,81 (дд, 1H, 7,8, 6,4Гц), 7,69 (д, 1H, 7,8Гц), 7,41-7,37 (м, 2H), 7,27-7,22 (м, 2H), 6,97 (с, 1H), 6,49 (шир т, 1H, 6,0Гц), 4,93 (с, 2H), 4,66 (д, 2H, 4,0Гц), 4,38 (тд, 2H, 13,9, 6,5Гц).

2-8 називають також 2-{3-[(2,2-дифтор-2-(2-піридил)етил)аміно]-6-хлор-2-оксогідропіразиніл}-N-[(3-фтор(2-піридил))метил]ацетамідом. Перетворення на гідрохлоридну сіль можна здійснити, розбавляючи продукт етилацетатом (2мл), і обробляючи 5мл 1,5M HCl в етилацетаті, з наступним фільтруванням. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,72 (д, 1H, 4,6Гц), 8,56 (дд, 1H, 0,9, 5,3Гц), 8,16-8,11 (м, 2H), 7,87 (д, 1H, 8,1Гц), 7,80 (ддд, 1H, 4,8, 4,8, 9,0Гц), 7,68 (дд, 1H, 5,4, 7,2Гц), 6,87 (с, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,74 (д, 2H, 1,1Гц), 4,35 (т, 2H, 13,8Гц).

Приклад 3

Відповідно до представленого далі способу синтезу одержують тіо-, сульфонільні та сульфінільні похідні сполуки 2-7.





2-Ціано-3-метилтіопіридин (3-1)

Розчин, що перемішується, 1,00г (8,19ммоль) 2-ціано-3-фтор-піридину і 0,631г (9,01ммоль) тіометоксиду натрію в 8мл ДМФ перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляють водою (80мл) і перемішують 5 хвилин. Отриману тверду речовину відфільтровують і сушать у високому вакуумі, одержуючи 3-1 у вигляді брудно-білої твердої речовини. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,46 (д, 1H, 4,6Гц), 7,66 (д, 1H, 8,3Гц), 7,44 (дд, 1H, 4,6, 8,3Гц), 2,58 (с, 3H)

2-Амінометил-3-метилтіопіридин дигдрохлорид (3-2)

Розчин, що перемішується, 659мг (4,39ммоль) 2-ціано-3-метилтіопіридину 3-1 у 25мл метанолу і 5мл 6М водної HCl підрують над 659мг 10% паладію-на-вугіллі при 55псі протягом 5 годин. Катализатор видаляють фільтруванням, і розчинники концентрують при зниженому тиску. Отриманий матеріал розбавляють метанолом і концентрують (2х), одержуючи 3-2 у вигляді брудно-білої твердої речовини. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 2,58 (с, 3H), 4,28 (с, 2H), 7,43 (м, 1H), 7,86 (дд, $J=1,3$ і 8,1Гц, 1H), 8,43 (дд, $J=1,3$ і 4,8Гц, 1H)

3-Метилтіо-2-піридилметил-3-(2,2-дифтор-2-(2-піридил)етил-аміно)-6-хлорпіразин-2-он-1-ацетамід (3-3)

До розчину 545мг (0,886ммоль) 3-(2,2-дифтор-2-(2-піридил)етил-аміно)-6-хлорпіразин-(1H)-2-он-1-оцтової кислоти 2-7 і 144мг (0,930ммоль) 2-амінометил-3-метилтіопіридин дигдрохлориду 3-2 у 9мл ДМФ, що перемішується, додають 178мг (0,930ммоль) EDC, 126мг (0,930ммоль) HOBT і 179мг (1,77ммоль) NMM . Після перемішування протягом ночі, реакційну суміш розділяють між EtOAc і 10% водним NaHCO_3 , і нерозчинний матеріал відфільтровують. Органічну фазу промивають водою, сольовим розчином, сушать (MgSO_4) і концентрують. Цей залишок і відфільтровану тверду частину об'єднують, і на хроматографічній колонці з SiO_2 здійснюють градієнтне елювання, використовуючи в якості елюенту 1 99 до 5 95 MeOH .

CHCl_3 . Цей матеріал розчиняють у 5мл метанолу, і додають 3 краплі етанолу, насиченого HCl . У результаті концентрування одержують 3-3 у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору. ^1H ЯМР (D_6DMSO) δ 2,49 (нечіткий с, 3H), 4,22 (м, 2H), 4,42 (д, $J=4,9$ Гц, 2H), 4,82 (с, 2H), 6,91 (с, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,57 (м, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,96 (м, 1H), 8,32 (д, $J=3,9$ Гц, 1H), 8,69 (м, 2H). Мас-спектр високого дозволу (FAB) розраховано $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ ($M+1$) 481,1019, знайдено 481,0999

3-Метилтіо-2-піридилметил-3-(2,2-дифтор-2-(2-піридил)етил-аміно)-6-хлорпіразин-2-он-1-ацетамід (3-4)

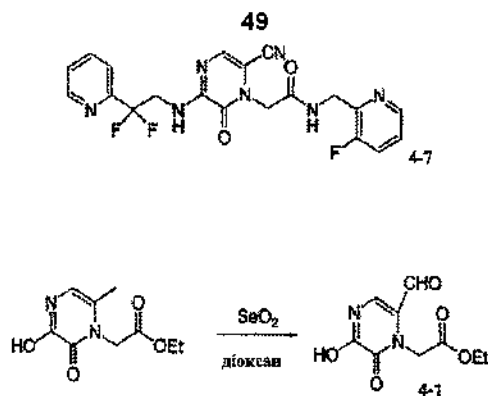
3-Метилтіо-2-піридилметил-3-(2,2-дифтор-2-(2-піридил)етил-аміно)-6-хлорпіразин-2-он-1-ацетамід (15мг, 0,031ммоль) 3-3 суспендують у 2,5мл метанолу та обробляють MCPBA (50-80%, 21,5мг, 0,062ммоль). Після перемішування протягом 3 годин додають додатковий еквівалент MCPBA (50-60%, 10,75мг, 0,031ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі, і додають насичений водний розчин NaHCO_3 доти, поки розчин не стає нейтральним. Цю суміш концентрують, а залишок розділяють між EtOAc і водою. Органічну фазу промивають водою, сольовим розчином, сушать (MgSO_4) і концентрують. Цей матеріал обробляють на хроматографічній колонці з SiO_2 , використовуючи градієнтне елювання 1 99 до 3 97 MeOH - CHCl_3 , одержуючи 3-4. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,25 (с, 3H), 4,38 (м, 2H), 4,91 (с, 2H), 4,96 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 6,50 (т, 1H), 6,98 (с, 1H), 7,26 (нечіткий м, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,70 (дд, 1H), 7,84 (т, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,67 (м, 2H), 8,74 (т, 1H). Мас-спектр високого дозволу (FAB) розраховано $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ ($M+1$) 513,0923, знайдено 513,0895

[R,S] 3-метилсульфініл-2-піридилметил-3-(2,2-дифтор-2-(2-піридил)етил-аміно)-6-хлорпіразин-2-он-1-ацетамід (3-5)

3-Метилтіо-2-піридилметил-3-(2,2-дифтор-2-(2-піридил)етил-аміно)-6-хлорпіразин-2-он-1-ацетамід (50мг, 0,104ммоль) 3-3 суспендують у 8мл метанолу та обробляють MCPBA (50-60%, 35,9мг, 0,104ммоль). Після перемішування протягом 1 години додають насичений водний розчин NaHCO_3 доти, поки розчин не стає нейтральним. Потім цю суміш очищають за допомогою BEPCX , одержуючи 3-5 у вигляді безбарвної твердої речовини. ^1H ЯМР (D_6DMSO) δ 2,76 (с, 3H), 4,21 (м, 2H), 4,45 (м, 2H), 4,78 (с, 2H), 6,90 (с, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,96 (т, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,69 (м, 2H), 8,96 (т, 1H). Мас-спектр високого дозволу HRMS (FAB) розраховано $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ ($M+1$) 497,0969, знайдено 497,0970. Енантіомери розділяють на колонці Chiralpak AD , елюючи сумішшю 1 1 2-пропанол гексан/0,1% діетиламін (для одержання енантіомера, що виходить раніше, у вигляді безбарвної твердої речовини), а потім 7 3 2-пропанол гексан/0,1% діетиламін (для одержання енантіомера, що виходить пізніше, у вигляді безбарвної твердої речовини).

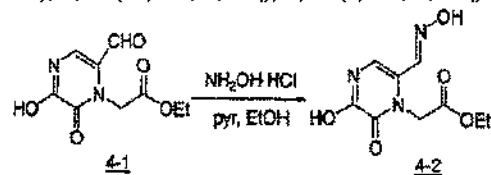
Приклад 4

Одержання гідро хлориду 3-фтор-2-піридилметил-3-(2,2-дифтор-2-(2-піридил)етил-аміно)-6-ціанопіразин-2-он-1-ацетаміду (4-7)



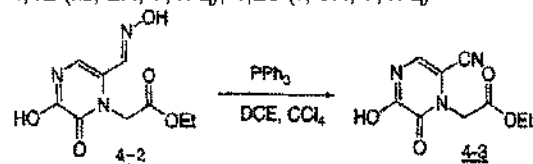
Стадія А Етил 6-форміл-3-гідроксипіразин-(1H)-2-он-1-ацетат (4-1)

Суспензію гідроксипіразинону (5,0г, 23,6ммоль) і оксиду селену (IV) (2,62г, 23,6ммоль) у 1,4-діоксані (100мл) нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Темну реакційну суміш охолоджують і фільтрують через шар целюліти за допомогою MeOH. У результаті концентрування та очищення залишку на колонці з силікагелем, здійснюючи градієнтне елюювання 3:97 до 10:90 MeOH/CH₂Cl₂, одержують 4-1 у вигляді твердої речовини оранжевого кольору. ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 9,11 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,22 (кв, 2H, 7,1Гц), 1,29 (т, 3H, 7,1Гц).



Стадія В Етил 6-формоксиміл-3-гідроксипіразин-(1H)-2-он-1-ацетат (4-2)

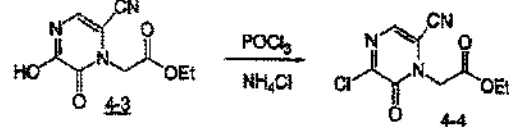
До суспензії формілпіразинону 4-1 (5,43г, 24,0ммоль) і гідрохлориду гідроксиламіну (1,67г, 24,0ммоль) у етанолі (100мл) додають піридин (1,90мл, 24,0ммоль). Через 2 години при кипінні зі зворотним холодильником, реакційну суміш охолоджують і концентрують. Сируватку тверду речовину перекристалізують з етанолу (100мл), одержуючи 4-2 у вигляді твердої речовини. Додаткову кількість продукту одержують при концентруванні фільтрату і ретельному розтиранні його з водою (50мл). ¹H ЯМР (DMSO) δ 11,85 (д, 1H), 11,19 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 6,79 (д, 1H, 5,9Гц), 5,05 (с, 2H), 4,12 (кв, 2H, 7,1Гц), 1,20 (т, 3H, 7,1Гц).



Стадія С Етил 6-ціано-3-гідроксипіразин-(1H)-2-он-1-ацетат (4-3)

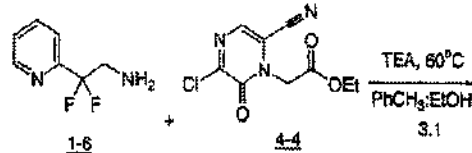
Суспензію гідроксипіразинону 4-2 (2,70г, 11,2ммоль) і зв'язаного на полімері трифенілфосфіну (1,55ммоль/г смоли 15,1г, 23,5ммоль) у 1,2-дихлоретані (90мл) і чотирихлористому вуглеці (9мл) нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом півтори години. Реакційну суміш охолоджують, фільтрують, і смолу промивають 1:1 MeOH/CH₂Cl₂ (200мл). Концентрування фільтрату призводить до одержання 4-3 у вигляді твердої

речовини жовто-коричневого кольору. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,06 (с, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,29 (кв, 2H, 7,1Гц), 1,33 (т, 3H, 7,1Гц).



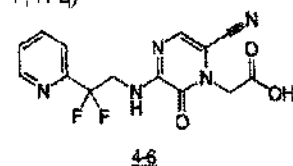
Стадія D Етил 3-хлор-6-ціанопіразин-(1H)-2-он-1-ацетат (4-4)

Суспензію гідроксипіразинону 4-3 (450мг, 2,02ммоль) і амонію хлориду (237мг, 4,44ммоль) у хлоридису фосфору (2мл) нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом 1,5 години. Реакційну суміш охолоджують, і летку частину видаляють у роторному випарнику. Залишок гасять водою, і твердий Na₂CO₃ додають доти, поки суміш не стає основною. Цю водну суміш екстрагують дихлорметаном (3х), і об'єднані органічні екстракти сушать (Na₂SO₄) і концентрують, одержуючи 4-4 у вигляді масла бурштинового кольору. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,60 (с, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,32 (кв, 2H, 7,1Гц), 1,31 (т, 3H, 7,1Гц).



Стадія Е Етил 3-(2,2-дифтор-2-(2-піридил)етиліаміно)-6-ціанопіразин-(1H)-2-он-1-ацетат (4-5)

Суміш 0,300г (1,9ммоль) 2,2-дифтор-2-(2-піридил)етиліаміну 1-6, 0,35мл (2,5ммоль) триетиліаміну і 0,42г (1,75ммоль) етил 3-хлор-6-ціанопіразин-(1H)-2-он-1-ацетату 4-4 у 3мл толуолу і 0,5мл етанолу нагрівають до 60°C протягом 1 години. Реакційну суміш концентрують, а залишок розділяють між дихлорметаном і насиченим водним розчином NaHCO₃. Здійснюють зворотне промивання водної фази дихлорметаном (2х), сушать і концентрують. У результаті обробки за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту 25-50% EtOAc/гексан, одержують 4-5 у вигляді порошку жовто-коричневого кольору. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,67 (д, 1H, 4,8Гц), 7,86 (дд, 1H, 1,6, 7,8, 7,8Гц), 7,71 (дд, 1H, 0,9, 8,0Гц), 7,43 (м, 2H), 7,35 (шир т, 1H), 4,79 (с, 2H), 4,62 (дт, 2H, 6,5, 13,5Гц), 4,29 (кв, 2H, 7,1Гц), 1,32 (т, 3H, 7,1Гц).



Стадія F 3-(2,2-Дифтор-2-(2-піридил)етиліаміно)-6-ціанопіразин-(1H)-2-он-1-оцтова кислота (4-6)

6)

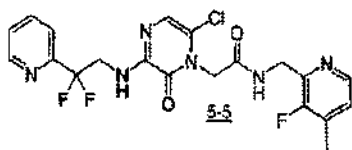
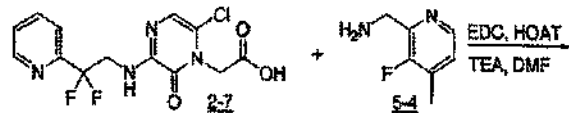
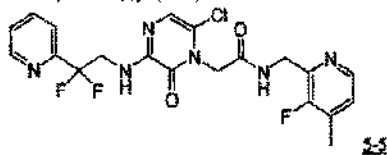
До розчину 0,38г (1,06ммоль) етил 3-(2,2-дифтор-2-(2-пиридил)етиламіно)-6-ціанопіразин-(1H)-2-он-1-ацетату 4-5 у диметоксигетані (10мл), що перемішується, додають 1,6мл розчину гідроксиду літію (1,0М у воді). Через 1 годину розчин нейтралізують, використовуючи 1М HCl. У результаті концентрування при зниженому тиску (азеотроп з PhCH₃) одержують брудно-білу тверду речовину, що містить хлорид літію і 4-6, яку використовують безпосередньо на наступній стадії.

Стадія G Гідрохлорид 3-фтор-2-пиридилметил 3-(2,2-дифтор-2-(2-пиридил)етиламіно)-6-ціанопіразин-2-он-1-ацетаміду (4-7)

До розчину 0,080ммоль 3-(2,2-дифтор-2-(2-пиридил)етиламіно)-6-ціанопіразин-(1H)-2-он-1-оцтової кислоти 4-6 і 24мг (0,12ммоль) дигідрохлориду 2-амінометил-3-фторпиридину в 1мл ДМФ, що перемішується, додають 23мг (0,12ммоль) EDC, 16мг (0,12ммоль) HOAT і 0,056мл (0,40ммоль) триетиламіну. Після перемішування протягом 24 годин додають 20мг дигідрохлориду 2-амінометил-3-фторпиридину, 25мг EDC, і 0,050мл триетиламіну. Реакційну суміш перемішують додатково протягом 72 годин, і петку частину видаляють у вакуумі. Залишок розбавляють насиченим водним розчином NaHCO₃ (5мл), водою (5мл), і фільтрують, одержуючи тверду речовину жовто-коричневого кольору. Цей матеріал очищають на хроматографічній колонці з SiO₂, використовуючи градієнтне елювання 2 98 до 4 96 MeOH-CH₂Cl₂, одержуючи тверду речовину жовтого кольору 4-7. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,66 (д, 1H, 4,8Гц), 8,34 (дд, 1H, 4,8Гц), 7,84 (ддд, 1H, 1,5, 7,8, 7,8Гц), 7,70 (дд, 1H, 1, 7,9Гц), 7,44-7,39 (м, 3H), 7,33 (м, 2H), 7,26 (м, 2H), 4,83 (с, 2H), 4,68 (д, 2H, 4,4Гц), 4,44 (дт, 2H, 6,5, 13,1Гц).

Приклад 5

Одержання 3-фтор-4-метил-2-пиридилметил 3-(2,2-дифтор-2-(2-пиридил)етиламіно)-6-хлорпіразин-2-он-1-ацетаміду (5-5)



3-фтор-4-метилпиридин (5-1)

До розчину LDA (5,5ммоль) що перемішується

при -78°C, додають по краплях 3-фторпиридин (486мг, 5,0ммоль). Після перемішування протягом 4 годин при -78°C по краплях додають метилйодид (0,343мл, 5,5ммоль). Реакцію гасять після перемішування при -78°C протягом 2 годин, додаючи 20мл насиченого водного NH₄Cl. Цю суміш екстрагують EtOAc (3x25мл), об'єднані органічні екстракти сушать і концентрують, одержуючи продукт у вигляді твердої речовини жовтого кольору 5-1. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,36 (шир с, 1H), 8,27 (д, 1H, 4,8Гц), 7,15 (шир, дд, 1H, 5,7, 5,7Гц), 2,32 (с, 3H).

3-фтор-4-метилпиридин-N-оксид (5-2)

До розчину 3,17г (28,6ммоль) 3-фтор-4-метилпиридину в 5-1 35мл дихлорметану, що перемішується, додають 4,83г NaHCO₃ (57,5ммоль, у 10мл H₂O). Цю суміш охолоджують до 0°C, і трьома порціями протягом 15 хвилин додають 9,85г MCPBA (57,1ммоль). Реакційні суміші дають нагрітис до кімнатної температури протягом ночі. Шари двофазної суміші розділяють, і водну фазу промивають хлороформом (3x100мл). Об'єднані органічні шари сушать над MgSO₄, і розчинники видаляють при зниженому тиску, одержуючи масло, яке очищають на хроматографічній колонці з SiO₂, використовуючи 95 5 DCM-MeOH, одержуючи 5-2 у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,13 (д, 1H, 4,6Гц), 7,99 (д, 1H, 6,6Гц), 7,09 (шир дд, 1H, 7,6, 7,6Гц), 2,30 (с, 3H).

2-Ціано-3-фтор-4-метилпиридин (5-3)

До розчину, що перемішується, 0,95г (7,48ммоль) N-оксиду 3-фтор-4-метилпиридину 5-2 у 20мл ацетонітрилу додають 1,14г (11,2ммоль) триетиламіну, а потім 1,48г (15,0ммоль) триметилсилілціаніду. Цю реакційну суміш нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом 48 годин, після чого цей розчин концентрують при зниженому тиску. Темний залишок розчиняють у CHCl₃, промивають насиченим водним NaHCO₃, і здійснюють зворотне промивання водного шару хлороформом (4x). Об'єднані органічні шари сушать над MgSO₄, і розчинники видаляють при зниженому тиску, одержуючи масло, яке очищають на хроматографічній колонці з SiO₂, використовуючи 75 25 гексан-EtOAc, одержуючи 5-3 у вигляді масла жовтого кольору. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,39 (д, 1H, 4,8Гц), 7,09 (шир дд, 1H, 5,8, 5,8Гц), 2,41 (с, 3H).

Дигідрохлорид 2-амінометил-3-фтор-4-метилпиридину (5-4)

Розчин, що перемішується, 332мг (2,44ммоль) 2-ціано-3-фтор-4-метилпиридину 5-3 у 15мл етанолу і 0,61мл (7,32ммоль) концентрованої HCl, підрують над 175мг 10% паладію-на-вугіллі при 55псі протягом 16 годин. Каталізатор видаляють фільтруванням, і розчинники видаляють при зниженому тиску, одержуючи 5-4 у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 8,41 (д, 1H, 5,1Гц), 7,54 (дд, 1H, 5,5, 5,5Гц), 4,40 (с, 2H), 2,44 (с, 3H).

3-Фтор-4-метил-2-пиридилметил 3-(2,2-дифтор-2-(2-пиридил)етиламіно)-6-хлорпіразин-2-он-1-ацетамід (5-5)

До розчину 80мг (0,197ммоль, решта KCl) 3-(2,2-дифтор-2-(2-пиридил)етиламіно)-6-хлорпіразин-(1H)-2-он-1-оцтової кислоти 2-7 і 63мг (0,296ммоль) дигідрохлориду 2-амінометил-3-

фтор-4-метилпіридину 5-4 у 1мл ДМФ, що перемішується, додають 77мг (0,40ммоль) EDC, 54мг (0,40ммоль) HOAT і 0,13мл (0,89ммоль) TEA. Після перемішування протягом ночі летку частину видаляють у вакуумі. Залишок розбавляють насиченим водним розчином NaHCO_3 , фільтрують, і залишок промивають водою, одержуючи тверду речовину коричневого кольору. Цей матеріал обробляють за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи 2-4% MeOH DCM, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору. Перетворення її на сіль

HCl здійснюють, розбавляючи вільну основу MeOH (5мл), обробляючи 2,5M HCl (2мл) і концентруючи до твердої речовини 5-5. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,82 (д, 1H, 4,1Гц), 8,56 (д, 1H, 5,1Гц), 8,33 (дд, 1H, 7,4, 7,4Гц), 8,04 (д, 1H, 7,8Гц), 8,00 (шир т, 1H), 7,87 (шир т, 1H, 5,6Гц), 6,92 (с, 1H), 5,0 (с, 2H), 4,80 (с, 2H), 4,44 (т, 2H, 13,6Гц), 2,621 (с, 3H).

Типові серцевини таблеток, придатних для введення інгібіторів тромбіну, складаються з (але цим не обмежуються) таких кількостей стандартних інгредієнтів

Пропоновані інтервали для складу ексципієнтів у серцевині таблеток без оболонки

Ексципієнт	загальний інтервал (%)	кращий інтервал (%)	найкращий інтервал (%)
маніт	10-90	25-75	30-60
мікрокристалічна целюлоза	10-90	25-75	30-60
стеарат магнію	0,1-5,0	0,1-2,5	0,5-1,5

Маніт, мікрокристалічну целюлозу і стеарат магнію можна замінити альтернативними фармацевтично прийнятними ексципієнтами.

Наступні способи синтезу можна використовувати для одержання сполук даного винаходу.

In vitro аналіз для визначення інгібування протеази

Аналізи людського α -тромбіну і людського трипсину здійснюють практично у відповідності зі способами, розкритими в Thrombosis Research, Issue No. 70, page 173 (1993) by S D Lewis et al.

Ці аналізи здійснюють при 25°C в 0,05M TRIS буфері, pH 7,4, 0,15M NaCl, 0,1% PEG. Аналіз для трипсину включає також 1mM CaCl_2 . В аналізах для визначення швидкості гідролізу р-нітроанлідного (pna) субстрату використовують зчитувальний пристрій для 96-ямок планшетів Thermomax, для вимірювання (при 405nm) залежності від часу появи р-нітроанлідиду. Для аналізу людського α -тромбіну використовують sag-PR-pna ($K_m=125\text{мкМ}$) і бичачий трипсин ($K_m=125\text{мкМ}$). Концентрацію р-нітроанлідного субстрату визначають, вимірюючи поглинання при 342nm, використовуючи коефіцієнт екстинкції $8270\text{см}^{-1}\text{M}^{-1}$.

У деяких дослідженнях потенційних інгібіторів ($K_i < 10\text{нМ}$), коли ступінь інгібування тромбіну високий, використовують більш чутливий аналіз активності. У цьому аналізі визначають швидкість каталізованого тромбіном гідролізу флюорогенного субстрату Z-GPR-afc ($K_m=27\text{мкМ}$) за зростанням флуоресценції на 500nm (збудження при 400nm), яке пов'язане з утворенням 7-аміно-4-трифторметилкумарину. Концентрації вихідних розчинів Z-GPR-afc визначають, вимірюючи поглинання при 380nm 7-аміно-4-трифторметилкумарину, що утворюється після завершення гідролізу аликвоти вихідного розчину під дією тромбіну.

Аналізи активності здійснюють, розбавляючи вихідний розчин субстрату, принаймні, у 10 разів до кінцевої концентрації $\leq 0,1K_m$ у розчині, що містить фермент, або фермент, урівноважений інгібітором. Проміжки часу, необхідні для досягнення рівноваги між ферментом та інгібітором, визначають у контрольних експериментах. Вимірюють початкові швидкості утворення продукту при відсутності (V_0) або в присутності інгібітора (V_i). Припус-

каючи конкурентне інгібування, і те, що одиниця надзвичайно мала в порівнянні з $K_m/[S]$, $[I]/e$ і $[I]/e$ (де $[S]$, $[I]$, і e , відповідно, представляють повні концентрації субстрату, інгібітора і ферменту), константу рівноваги (K_i) для дисоціації інгібітора від ферменту можна одержати з залежності V_0/V_i від $[I]$, що представлено рівнянням 1

$$V_0/V_i = 1 + [I]/K_i \quad (1)$$

Активності, продемонстровані в цьому аналізі, вказують на те, що сполуки даного винаходу є терапевтично корисними сполуками для лікування різних станів у пацієнтів, що страждають на нестабільну стенокардію, стабільну стенокардію, при інфарктах міокарду, короточасних нападах ішемічної хвороби, фібриляції передсердя, тромбозі, емболії, тромбозі глибоких вен, розсіяній внутрішньосудинній коагуляції, і реоклюзії або рестенозі реканалізованих судин.

Інгібуючу активність сполук даного винаходу виражають "****", що вказує на те, що K_i більше або дорівнює 1нМ, або "****", що вказує на те, що K_i менше 1нМ, вимірюють, використовуючи аналіз, представлений вище.

Приклад 6

Виготовлення таблеток

Таблетки, що містять 8, 10, 20 і 40мг, відповідно, таких активних сполук, готують як проілюстровано далі (композиції А-С). Активний інгредієнт вибирають із групи сполук, що включає сполуку 1-9.

(3-фтор-2-піридилметил-3-(2,2-дифтор-2-(2-піридил)етиламіно)-6-метилпіразин-2-он-3-ацетамід), сполуку 2-8 (3-фтор-2-піридилметил-3-(2,2-дифтор-2-(2-піридил)етиламіно)-6-хлорпіразин-2-он-1-ацетамід), сполуку 3-5 ([R,S] 3-метил-сульфініл-2-піридилметил-3-(2,2-дифтор-2-(2-піридил)етиламіно)-6-хлорпіразин-2-он-1-ацетамід), сполуку 4-7 (3-фтор-2-піридилметил-3-(2,2-дифтор-2-(2-піридил)етиламіно)-6-ціанопіразин-2-он-1-ацетамід гідроклорид) і сполуку 5-5 (3-фтор-4-метил-2-піридилметил 3-(2,2-дифтор-2-(2-піридил)етиламіно)-6-хлорпіразин-2-он-1-ацетамід).

Представлені кількості відповідають кількості вільних основ.

Таблетки для доз, що відповідають 8-40мг активної сполуки

Компонент	Кількість, мг			
	A	B	C	D
Активний інгредієнт	8	10	20	40
Мікрокристалічна целюлоза	37,25	100	200	200
Модифікований кукурудзяний крохмаль	37,25	4,25	8,5	8,5
Стеарат магнію	0,5	0,75	1,5	1,5

Всі активні сполуки, целюлозу і частину кукурудзяного крохмалю змішують і гранулюють, одержуючи 10% пасту кукурудзяного крохмалю. Отримані гранули просівають, сушать і змішують з рештою кукурудзяного крохмалю і стеаратом магнію. Потім отримані гранули пресують у таблетки,

що містять 25,0, 50,0, і 100,0мг, відповідно, активного інгредієнта в таблетці.

Приклад 7

Приготування таблеток

Приблизний склад активних інгредієнтів у таблетках представлений далі.

Компонент	0,25мг	2мг	10мг	50мг
Активний інгредієнт	0,500%	1,000%	5,000%	14,29%
Маніт	49,50%	49,25%	47,25%	42,61%
Мікрокристалічна целюлоза	49,50%	49,25%	47,25%	42,61%
Стеарат магнію	0,500%	0,500%	0,500%	0,500%

У цій таблиці таблетка, що містить, наприклад, 2мг активного інгредієнта, включає 98,5мг маніту, 98,5мг мікрокристалічної целюлози і 1мг стеарату магнію. На таблетки вагою 2, 10 і 50мг наносять плівку, використовуючи водну дисперсію гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози і діоксиду титану, забезпечуючи при цьому збільшення номінальної ваги.

Приготування таблеток прямим пресуванням

Активний інгредієнт, маніт і мікрокристалічну целюлозу просівають через сито з конкретним розміром отворів (звичайно від 250 до 750мкм), і об'єднують у підходящому змішувачі. Цю суміш потім перемішують (звичайно 15-30 хвилин) доти, поки ліки не виявляться рівномірно розподіленими в отриманій суміші у вигляді сухого порошку. Просівають стеарат магнію і додають його у змішувач, після чого суміш для таблеток додатково перемішують (звичайно від 2 до 10 хвилин). Суміш для таблеток потім пресують, прикладаючи тиск, звичайно в інтервалі від 0,5 до 2,5 метричних тон, чого досить для одержання таблеток достатньої фізичної міцності і з підходящим часом розкладання (специфікація змінюється в залежності від розміру та ефективності таблеток, що пресуються). У випадку таблеток з вмістом активного інгредієнта 2, 10 і 50мг, таблетки звільняють від дрібних час-

ток і наносять на них плівку за допомогою водної дисперсії водорозчинного полімеру і пігменту.

Приготування таблеток способом сухого гранулювання

В іншому варіанті суміш у вигляді сухого порошку пресують під невеликим тиском, і знову подрібнюють для одержання гранул заздалегідь визначеного розміру. Потім гранули змішують зі стеаратом магнію, і таблетують зазначеним вище способом.

Приклад 8

Композиції для внутрішньовенного введення

Композиції для внутрішньовенного введення активного інгредієнта одержують відповідно до загальноприйнятих процедур приготування композицій для внутрішньовенного введення.

Компонент	Встановлений інтервал
Активний інгредієнт	0,12-0,61мг
D-глюкуронова кислота*	0,5-5мг
Маніт NF	50-53мг
1N гідроксид натрію	q s pH 3,9-4,1
Вода для ін'єкцій	q s 1,0мл

Приклади композицій A-C такі

Компонент	A	B	C
Активний інгредієнт	0,61мг*	0,30**	0,15***
D-глюкуронова кислота*	1,94мг	1,94мг	1,94мг
Маніт NF	51,2мг	51,2мг	51,2мг
1N гідроксид натрію	q s pH 4,0	q s pH 4,0	q s pH 4,0
Вода для ін'єкцій	q s 1,0мл	q s 1,0мл	q s 1,0мл

* 0,50мг вільна основа

** 0,25мг вільна основа

*** 0,12мг вільна основа

Глюкуронову кислоту можна замінити різними іншими буферними кислотами, такими, як L-молочна кислота, оцтова кислота, лимонна кислота, або будь-яким кон'югатом фармацевтично при-

йнятної кислоти з основою з розумною буферуючою здатністю в інтервалі значень pH, прийнятних для внутрішньовенного введення.

