



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 107457

(13) C2

(51) МПК

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

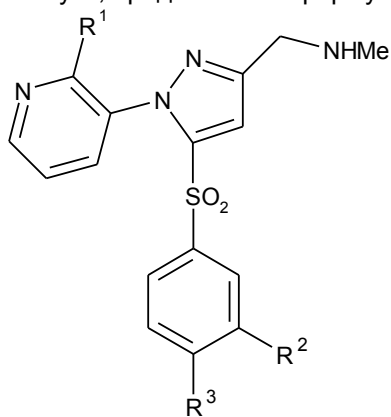
(21) Номер заявки:	а 2011 12488	(72) Винахідник(и):	Нішіда Харуюкі (JP), Фуджіморі Ікуо (JP/US)
(22) Дата подання заявки:	25.03.2010	(73) Власник(и):	ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТІКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045, Japan (JP)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	12.01.2015	(74) Представник:	Шамріна Олена Олексіївна, реєстр. №141
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	2009-077078	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2008108380 (A2), 12.09.2008 WO 2007026916 (A1), 08.03.2007 WO 2009041705 (A2), 02.04.2009 WO 2007114338 (A1), 11.10.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	26.03.2009		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	JP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.11.2011, Бюл.№ 22		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	12.01.2015, Бюл.№ 1		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/JP2010/055257, 25.03.2010		

(54) ПОХІДНІ ПІРАЗОЛУ

(57) Реферат:

Винахід стосується сполуки, що більш сильно пригнічує секрецію кислоти та має противиразкову дію, тощо.

Сполука, представлена формулою



UA 107457 C2

де R^1 є замісником, R^2 означає (i) атом водню, (ii) C_{1-6} -алкіл, який необов'язково містить атом галогену, або (iii) ціаногрупу, R^3 означає (i) атом водню, (ii) атом галогену, (iii) ціаногрупу, (iv) C_{1-6} -алкіл, який необов'язково містить атом галогену, або (v) C_{1-6} -алкокси, який необов'язково містить атом галогену, один з R^2 та R^3 означає атом водню та інший є замісником, що не є атомом водню, або її сіль.

Галузь винаходу

Даний винахід стосується піразолу, що пригнічує секрецію кислоти.

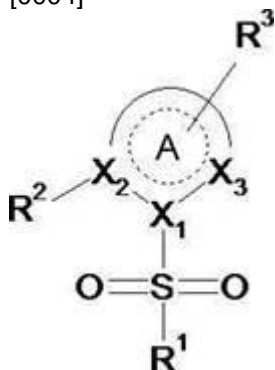
Передумови винаходу

Інгібітори протонної помпи, представлені омепразолом, що пригнічує секрецію шлункової
 5 кислоти для лікування пептичної виразки, рефлюксного езофагіту тощо, широко використовували у клінічних випадках. Однак, існуючі інгібітори протонної помпи мають недоліки щодо впливу та побічних ефектів. Зокрема, внаслідок того, що існуючі інгібітори протонної помпи є нестабільними в кислотних умовах, їх зазвичай формують у кишкові лікарські форми, у цьому випадку для початку впливу потрібно декілька годин та приблизно 5 діб послідовних
 10 введень, щоб проявили максимальну ефективність. Більш того, внаслідок того, що існуючі інгібітори протонної помпи проявляють різноманітну дію внаслідок метаболічного поліморфізму ферментів та взаємодії з медикаментами, такими як діазепам тощо, бажано їх вдосконалити.

[0003]

Як сполуки, що інгібують протонну помпу, патентний документ 1 описує сполуку,
 15 представлену формулою:

[0004]



[0005]

де

20 кільце A є насиченим або ненасиченим 5- або 6- членним кільцем, яке необов'язково містить, як кільце утворюючий атом окрім атомів вуглецю, 1-4 гетероатоми, вибрані з атому азоту, кисню та сірки, та кільце утворюючі атоми X₁ та X₂ кожен з яких є атомом вуглецю або азоту, R¹ означає необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил, R² означає необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений арил або необов'язково
 25 заміщений гетероарил, та

R³ означає замісник на кільце-утворюючому атомі, який не є X₁, X₂ та X₃, який необов'язково має замісники, вибрані з наступних: нижчий алкіл, атом галогену, ціаногрупа та оксо.

Перелік документів

[0006]

30 патентний документ 1: WO 2007/114338

Резюме винаходу

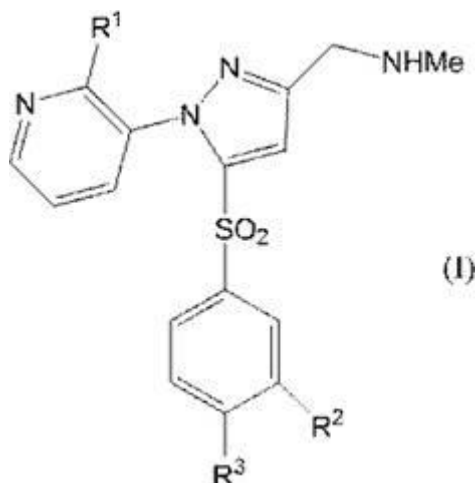
[0007]

Лікарський засіб, що ефективно пригнічує секрецію шлункової кислоти, як відомі інгібітори протонної помпи, з покращеною стабільністю в кислотних умовах, варіабельністю впливу
 35 внаслідок метаболічному поліморфізму ферментів та взаємодії ліків, які є проблемами відомих інгібіторів протонної помпи, повинен забезпечувати більш якісне лікування пептичної виразки, рефлюксного езофагіту тощо. Тому ціллю даного винаходу є отримання сполуки, яка проявляє значне пригнічення секреції кислоти (зокрема, ефект інгібування протонної помпи).

[0008]

40 Дані винахідники здійснювали різноманітні дослідження та виявили, що сполука, представлена формулою (I)

[0009]



[0010]

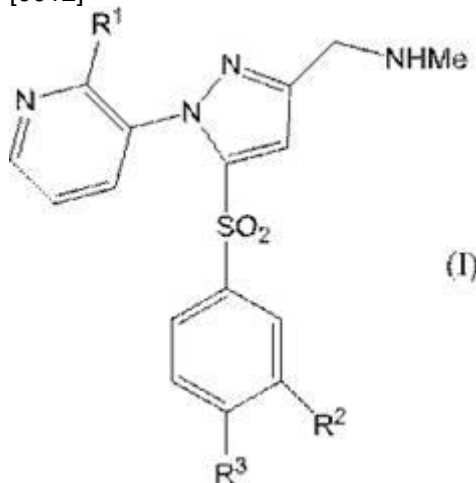
де R^1 є замісником, R^2 означає (i) атом водню, (ii) C_{1-6} -алкіл, який необов'язково містить атом галогену або (iii) ціаногрупу, R^3 означає (i) атом водню, (ii) атом галогену, (iii) ціаногрупу, (iv) C_{1-6} -алкіл, який необов'язково містить атом галогену, або (v) C_{1-6} -алкокси, який необов'язково містить атом галогену, та один з R^2 та R^3 означає атом водню та інший є замісником, що не є атомом водню, або її сіль [надалі у даному документі інколи виражена аббревіатурою сполука (I)] неочікувано проявила значний ефект інгібування протонної помпи, та є повністю придатною як лікарський засіб, що привело до завершення даного винаходу.

[0011]

Відповідно, даний винахід стосується

[1] сполуки, представлені формулою (I)

[0012]



[0013]

де R^1 є замісником, R^2 означає (i) атом водню, (ii) C_{1-6} -алкіл, який необов'язково містить атом галогену або (iii) ціаногрупу, R^3 означає (i) атом водню, (ii) атом галогену, (iii) ціаногрупу, (iv) C_{1-6} -алкіл, який необов'язково містить атом галогену, або (v) C_{1-6} -алкокси, який необов'язково містить атом галогену, один з R^2 та R^3 означає атом водню та інший є замісником, що не є атомом водню, або її сіль,

[2] сполуки за [1], де R^1 означає замісник, який складається з 1-7 атомів, окрім атома водню, або її сіль,

[3] сполуки за [1], де R^1 означає атом галогену, ціаногрупу, необов'язково заміщений C_{1-6} -алкіл або необов'язково заміщений C_{1-6} -алкокси, або її сіль,

[4] сполуки за [1], де R^2 означає атом водню, C_{1-6} -алкіл або ціаногрупу, або її сіль,

[5] сполуки за [1], де R^3 означає атом водню, атом галогену, C_{1-6} -алкіл або C_{1-6} -алкокси, або її сіль,

[6] 1-{5-[(4-фторфеніл)сульфаніл]-1-(2-фторпіридин-3-іл)-1H-піразол-3-іл}-N-метилметанаміну або його солі,

[7] 1-{1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-[(4-метоксифеніл)сульфаніл]-1Н-піразол-3-іл}-N-метилметанаміну або його солі,

[8] 1-{1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-[(3-метилфеніл)сульфаніл]-1Н-піразол-3-іл}-N-метилметанаміну або його солі,

5 [9] 3-({1-(2-фторпіридин-3-іл)-3-[(метиламіно)метил]-1Н-піразол-5-іл}сульфаніл)бензонітрилу або його солі,

[10] пролікарської форми сполуки за [1] або її солі,

[11] лікарського засобу, який містить сполуку за [1] або її сіль або її пролікарську форму,

[12] лікарського засобу за [11], який є інгібітором секреції кислоти,

10 [13] лікарського засобу за [11], який є кальцій-конкурентним блокатором кислоти,

[14] лікарського засобу за [11], який є агентом для профілактики або лікування наступних захворювань: пептична виразка, синдром Золінгера-Елісона, гастрит, рефлюксний езофагіт, симптоматична гастроезофагальна рефлюксна хвороба (Симптоматична ГЕРХ), стравохід Барретта, функціональна диспепсія, рак шлунку, MALT-лімфома шлунку, виразка, викликана нестероїдними протизапальними лікарськими речовинами, або підвищена кислотність або виразка, викликана постоперативним стресом; або пригнічувачем крововиливу верхнього відділу шлунково-кишкового тракту внаслідок пептичної виразки, гострої стресової виразки, геморагічного гастриту або інвазійного стресу.

20 [15] способу профілактики або лікування наступних захворювань: пептична виразка, синдром Золінгера-Елісона, гастрит, рефлюксний езофагіт, симптоматична гастроезофагальна рефлюксна хвороба (Симптоматична ГЕРХ), стравохід Барретта, функціональна диспепсія, рак шлунку, MALT-лімфома шлунку, виразка, викликана нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, або підвищена кислотність або виразка, викликана постоперативним стресом; або способу пригнічення крововиливу верхнього відділу шлунково-кишкового тракту внаслідок пептичної виразки, гострої стресової виразки, геморагічного гастриту або інвазійного стресу, включає введення ефективної кількості сполуки за [1] або її солі або її пролікарської форми ссавцю, та

25 [16] застосування сполуки за [1] або її солі або її пролікарської форми для виготовлення агента для профілактики або лікування наступних захворювань: пептична виразка, синдром Золінгера-Елісона, гастрит, рефлюксний езофагіт, симптоматична гастроезофагальна рефлюксна хвороба (Симптоматична ГЕРХ), стравохід Барретта, функціональна диспепсія, рак шлунку, MALT-лімфома шлунку, виразка, викликана нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, або підвищена кислотність або виразка, викликана постоперативним стресом; або пригнічувача крововиливу верхнього відділу шлунково-кишкового тракту внаслідок пептичної виразки, гострої стресової виразки, геморагічного гастриту або інвазійного стресу.

Результат винаходу

[0014]

Сполука (I) даного винаходу проявляє значне інгібування протонної помпи. Звичайні інгібітори протонної помпи, такі як омепразол, лансопразол, тощо, перетворюються на активні форми у кислотному середовищі парієтальних клітин шлунку та утворюють ковалентний зв'язок з залишком цистеїну H^+/K^+ -АТФази, та безповоротно інгібують ферментативну активність. Навпаки, сполука (I) інгібує активність протонної помпи (H^+/K^+ -АТФаза) зворотнім та K^+ конкурентним інгібіторним шляхом, та як результат пригнічує секрецію кислоти. Тому, її іноді називають кальцій-конкурентним блокатором кислоти (P-CAB), або антагоністом кислотної помпи (APA). Сполука (I) швидко проявляє свою дію, показує максимальну ефективність від початку введення, та менше залежить від генетичного поліморфізму (менша різниця між пацієнтами). Більш того, завдяки тому, що сполука має замісники R^2 та R^3 у м-положенні та п-положенні фенольної групи, відповідно, вона може мати покращену фармакокінетику та одночасно більш сильну фармакологічну дію та нижчу цитотоксичність, у порівнянні зі звичайними сполуками, які мають інгібіторну дію на протонну помпу. Відповідно, даний винахід забезпечує клінічно придатний агент для профілактики або лікування наступних хвороб: пептична виразка (наприклад, виразка шлунку, дуоденальна виразка, анастомозна виразка, виразка, викликана нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, виразка, викликана постоперативним стресом тощо), синдром Золінгера-Елісона, гастрит, ерозійний езофагіт, рефлюксний езофагіт, симптоматична гастроезофагальна рефлексна хвороба (Симптоматична ГЕРХ), стравохід Барретта, функціональна диспепсія, рак шлунку, MALT-лімфома шлунку або підвищена кислотність; або пригнічувач крововиливу верхнього відділу шлунково-кишкового тракту внаслідок пептичної виразки, гострої стресової виразки, геморагічного гастриту або інвазійного стресу; тощо. Завдяки тому, що сполука (I) проявляє низьку токсичність та має покращену розчинність у воді, in vivo кінетику та ефективність, вона є придатною для

використання у фармацевтичній композиції. Завдяки тому, що сполука (I) є стабільною навіть у кислотних умовах, її можна вводити орально як звичайну таблетку тощо, без формування у кишкову лікарську форму. Це надає перевагу в тому, що лікарська форма (таблетка) може мати менший розмір, та легко ковтатись пацієнтами, зокрема людьми похилого віку та дітьми. Більш того, завдяки тому що така таблетка не має уповільненого вивільнення внаслідок відсутності кишкового покриття, початок інгібіторної дії на секрецію шлункової кислоти є швидким, та швидко прибираються симптоми, так і як біль тощо.

[Опис варіантів втілення]

[0015]

У даному описі, термін “атом галогену” або “галоген” означає атом фтору, атом хлору, атом бром у та атом йоду.

[0016]

У формулі (I), R^1 є замісником. Термін “замісник” бажано означає замісник, який складається з 1-7 атомів, окрім атому водню та атому галогену, ціаногрупи, більш бажано необов'язково заміщений C_{1-6} -алкілом або необов'язково заміщений C_{1-6} -алкокси.

[0017]

“ C_{1-6} -алкіл” “необов'язково заміщеного C_{1-6} -алкілу” для R^1 бажано означає метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор.-бутил, трет.-бутил, н-пентил, втор.-пентил, ізопентил, неопентил, н-гексил, ізогексил, тощо.

[0018]

Замісником “ C_{1-6} -алкілу” є (1) атом галогену, (2) нітро, (3) ціано, (4) гідрокси, (5) а C_{1-6} -алкокси, який необов'язково містить 1-3 атом галогену (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор.-бутокси, пентилокси, гексилокси, фторметокси, тощо), (8) меркапто, (9) C_{1-6} -алкілтіо, який необов'язково містить 1-3 атоми галогену (наприклад, метилтіо, дифторметилтіо, трифторметилтіо, етилтіо, пропілтіо, ізопропілтіо, бутилтіо, 4,4,4-трифторбутилтіо, пентилтіо, гексилтіо тощо), (10) C_{6-14} -арилтіо (наприклад, фенілтіо, нафтилтіо тощо), (11) C_{7-16} -аралкілтіо (наприклад, бензилтіо, фенетилтіо, дифенілметилтіо, 1-нафтилметилтіо, 2-нафтилметилтіо, 2,2-дифенілетилтіо, 3-фенілпропілтіо, 4-фенілбутилтіо, 5-фенілпентилтіо тощо), (12) аміно, (13) моно- C_{1-6} -алкіламіно (наприклад, метиламіно, етиламіно тощо), (14) моно- C_{6-14} -ариламіно (наприклад, феніламіно, 1-нафтиламіно, 2-нафтиламіно тощо), (15) моно- C_{7-16} -аралкіламіно (наприклад, бензиламіно тощо), (16) ди- C_{1-6} -алкіламіно (наприклад, диметиламіно, діетиламіно тощо), (17) ди- C_{6-14} -ариламіно (наприклад, дифеніламіно тощо), (18) ди- C_{7-16} -аралкіламіно (наприклад, дибензиламіно тощо), (19) форміл, (20) C_{1-6} -алкіл-карбоніл (наприклад, ацетил, пропіоніл, тощо), (21) C_{6-14} -арил-карбоніл (наприклад, бензоіл, 1-нафтоіл, 2-нафтоіл, тощо), (22) карбоксил, (23) C_{1-6} -алкокси-карбоніл (наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, трет.-бутоксикарбоніл, тощо), (24) C_{6-14} -арилокси-карбоніл (наприклад, феноксикарбоніл, тощо), (25) карбамоїл, (26) тіокарбамоїл, (27) моно- C_{1-6} -алкіл-карбамоїл (наприклад, метилкарбамоїл, етилкарбамоїл, тощо), (28) ди- C_{1-6} -алкіл-карбамоїл (наприклад, диметилкарбамоїл, діетилкарбамоїл, етилметилкарбамоїл, тощо), (29) C_{6-14} -арил-карбамоїл (наприклад, фенілкарбамоїл, 1-нафтилкарбамоїл, 2-нафтилкарбамоїл, тощо), (30) C_{1-6} -алкілсульфаніл (наприклад, метилсульфаніл, етилсульфаніл, тощо), (31) C_{6-14} -арилсульфаніл (наприклад, фенілсульфаніл, 1-нафтилсульфаніл, 2-нафтилсульфаніл, тощо), (32) C_{1-6} -алкілсульфініл (наприклад, метилсульфініл, етилсульфініл, тощо), (33) C_{6-14} -арилсульфініл (наприклад, фенілсульфініл, 1-нафтилсульфініл, 2-нафтилсульфініл, тощо), (34) форміламіно, (35) C_{1-6} -алкіл-карбоніламіно (наприклад, ацетиламіно тощо), (36) C_{6-14} -арил-карбоніламіно (наприклад, бензоїламіно, нафтоїламіно тощо), (37) C_{1-6} -алкокси-карбоніламіно (наприклад, метоксикарбоніламіно, етоксикарбоніламіно, пропоксикарбоніламіно, бутоксикарбоніламіно тощо), (38) C_{1-6} -алкілсульфаніламіно (наприклад, метилсульфаніламіно, етилсульфаніламіно тощо), (39) C_{6-14} -арилсульфаніламіно (наприклад, фенілсульфаніламіно, 2-нафтилсульфаніламіно, 1-нафтилсульфаніламіно тощо), (40) C_{1-6} -алкіл-карбонілокси (наприклад, ацетокси, пропіонілокси, тощо), (41) C_{6-14} -арил-карбонілокси (наприклад, бензоїлокси, нафтилкарбонілокси, тощо), (42) C_{1-6} -алкокси-карбонілокси (наприклад, метоксикарбонілокси, етоксикарбонілокси, пропоксикарбонілокси, бутоксикарбонілокси, тощо), (43) моно- C_{1-6} -алкіл-карбамоїлокси (наприклад, метилкарбамоїлокси, етилкарбамоїлокси, тощо), (44) ди- C_{1-6} -алкіл-карбамоїлокси (наприклад, диметилкарбамоїлокси, діетилкарбамоїлокси, тощо), (45) C_{6-14} -арил-карбамоїлокси (наприклад, фенілкарбамоїлокси, нафтилкарбамоїлокси, тощо), (46) 5-7-членний насичений циклічний аміно, який необов'язково містить, окрім атомів вуглецю та одного атому азоту, 1 або 2 види 1-4 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню (наприклад, пірролідін-1-іл, піперидино, піперазин-1-іл, морфоліно, тіоморфоліно, гексагідроазепін-1-іл, тощо), (47) 5-10-членна ароматична гетероциклічна група,

яка містить окрім атомів вуглецю, 1 або 2 види 1-4 гетероатомів, вибраних з а атому азоту, атому сірки та атому кисню (наприклад, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 2-хіноліл, 3-хіноліл, 4-хіноліл, 5-хіноліл, 8-хіноліл, 1-ізохіноліл, 3-ізохіноліл, 4-ізохіноліл, 5-ізохіноліл, 1-індоліл, 2-індоліл, 3-індоліл, 2-бензотіазоліл, 2-бензо[b]тієніл, 3-бензо[b]тієніл, 2-бензо[b]фураніл, 3-бензо[b]фураніл, тощо), (48) C_{1-3} алкілендіокси (наприклад, метилендіокси, етилендіокси, тощо), (49) C_{3-7} -циклоалкіл (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, тощо) тощо, де кількість замісників дорівнює 1-5, бажано 1-3.

[0019]

“ C_{1-6} -алкокси” “необов’язково заміщеного C_{1-6} -алкокси” для R^1 означає метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, пентилокси, гексилокси, тощо.

[0020]

Замісниками “ C_{1-6} -алкокси” є групи, подібні до перелічених як замісники вищенаведеного “необов’язково заміщеного C_{1-6} -алкілу”, де кількість замісників становить 1-5, бажано 1-3.

[0021]

R^2 означає (i) атом водню, (ii) C_{1-6} -алкіл, який необов’язково містить атом галогену, або (iii) ціаногрупу.

[0022]

“ C_{1-6} -алкілом” “ C_{1-6} -алкілу, який необов’язково містить атом галогену” для R^2 є групи, подібні до “ C_{1-6} -алкілу” “необов’язково заміщеного C_{1-6} -алкілу” для R^1 , які необов’язково містять 1-5, бажано 1-3 атоми галогену.

[0023]

R^3 означає (i) атом водню, (ii) атом галогену, (iii) ціаногрупу, (iv) C_{1-6} -алкіл, який необов’язково містить атом галогену, або (v) C_{1-6} -алкокси, який необов’язково містить атом галогену.

[0024]

“ C_{1-6} -алкілом, який необов’язково містить атом галогену” для R^3 є групи, подібні до “ C_{1-6} -алкілу, який необов’язково містить атом галогену” для R^2 .

[0025]

“ C_{1-6} -алкокси” “ C_{1-6} -алкокси, який необов’язково містить атом галогену” для R^3 є групи, подібні до “ C_{1-6} -алкокси” “необов’язково заміщеного C_{1-6} -алкокси” для R^1 , які необов’язково містять 1-5, бажано 1-3 атоми галогену.

[0026]

Один з R^2 та R^3 означає атом водню та інший є замісником, що не є атомом водню.

[0027]

R^1 означає більш бажано атом галогену, ціаногрупу, метил, етил, метокси або етокси, більш бажано атом галогену, та особливо бажаним є атом фтору.

[0028]

R^2 означає бажано атом водню, C_{1-6} -алкіл або ціаногрупу, більш бажано атом водню, метил або ціаногрупу.

[0029]

R^3 означає бажано атом водню, атом галогену, C_{1-6} -алкіл або C_{1-6} -алкокси, більш бажано атом водню, атом галогену, метил або метокси.

[0030]

В іншому варіанті втілення, R^3 означає атом водню, атом галогену або C_{1-6} -алкокси. R^3 означає бажано атом водню, атом галогену або C_{1-3} алкокси, більш бажано атом водню, атом галогену або метокси.

У формулі (I), R^1 означає бажано замісник, який складається з 1-7 атомів, окрім атому водню, R^2 означає бажано атом водню, C_{1-6} -алкіл або ціаногрупу, R^3 означає бажано атом водню, атом галогену, C_{1-6} -алкіл або C_{1-6} -алкокси, один з R^2 та R^3 означає бажано атом водню та інший є замісником, що не є атомом водню, та у формулі (I) R^1 означає більш бажано атом галогену, ціаногрупу, необов’язково заміщений C_{1-6} -алкіл або необов’язково заміщений C_{1-6} -алкокси, R^2 означає більш бажано атом водню, C_{1-6} -алкіл або ціаногрупу, R^3 означає більш бажано атом водню, атом галогену, C_{1-6} -алкіл або C_{1-6} -алкокси, один з R^2 та R^3 означає більш бажано атом водню та інший є замісником, що не є атомом водню.

[0031]

У даному винаході, бажаними є зокрема наступні сполуки.

1-{5-[(4-фторфеніл)сульфаніл]-1-(2-фторпіридин-3-іл)-1H-піразол-3-іл}-N-метилметанамін або її сіль.

1-{1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-[(4-метоксифеніл)сульфаніл]-1H-піразол-3-іл}-N-метилметанамін або її сіль.

1-{1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-[(3-метилфеніл)сульфаніл]-1Н-піразол-3-іл}-N-метилметанамін
або її сіль.

3-({1-(2-фторпіридин-3-іл)-3-[(метиламіно)метил]-1Н-піразол-5-іл}сульфаніл) бензонітрил
або її сіль.

5 [0032]

Приклади солей сполука (I) включають солі металів, солі амонію, солі з органічною основою, солі неорганічних кислот, солі органічних кислот, солі основних або кислотних амінокислот тощо. Бажані приклади солей металів включають солі лужних металів, такі як натрієва сіль, калієва сіль тощо; солі лужноземельних металів, такі як сіль кальцію сіль магнію, сіль барію тощо; сіль алюмінію тощо. Бажані приклади солей з органічною основою включають наступні солі: триметиламін, триетиламін, піридин, піколін, 2,6-лутидин, етаноламін, діетаноламін, триетаноламін, циклогексиламін, дициклогексиламін, N,N'-добензилетилендіамін тощо. Бажані приклади солей неорганічних кислот включають солі наступних кислот: хлорводнева кислота, бромводнева кислота, азотна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота тощо. Бажані приклади солей органічних кислот включають солі наступних кислот: мурашина кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, фталева кислота, фумарова кислота, щавлева кислота, винна кислота, малеїнова кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота, оксибурштинова кислота, метансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота тощо. Бажані приклади солей основних амінокислот включають солі наступних кислот: аргінін, лізин, орнітин тощо. Бажані приклади солей кислотних амінокислот включають солі наступних кислот: аспарагінова кислота, глютамінова кислота тощо.

[0033]

Серед них бажаними є фармацевтично прийнятні солі. Наприклад, коли сполука містить кислотну функціональну групу, неорганічні солі, такі як солі лужних металів (наприклад, натрієва сіль, калієва сіль тощо), солі лужноземельних металів (наприклад, сіль кальцію сіль магнію, сіль барію тощо) тощо, солі амонію тощо; та коли сполука містить основну функціональну групу, наприклад, солі неорганічної кислоти, такі як хлорводнева кислота, бромводнева кислота, азотна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота тощо, або солі з органічною кислотою, такі як оцтова кислота, фталева кислота, фумарова кислота, щавлева кислота, винна кислота, малеїнова кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота, метансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота тощо.

[0034]

Далі пояснюються способи виготовлення сполуки (I) даного винаходу.

[0035]

35 Сполуки (Ia)-(XII) на реакційній схемі можуть утворювати солі, та солі, наприклад, подібні до солей сполуки (I).

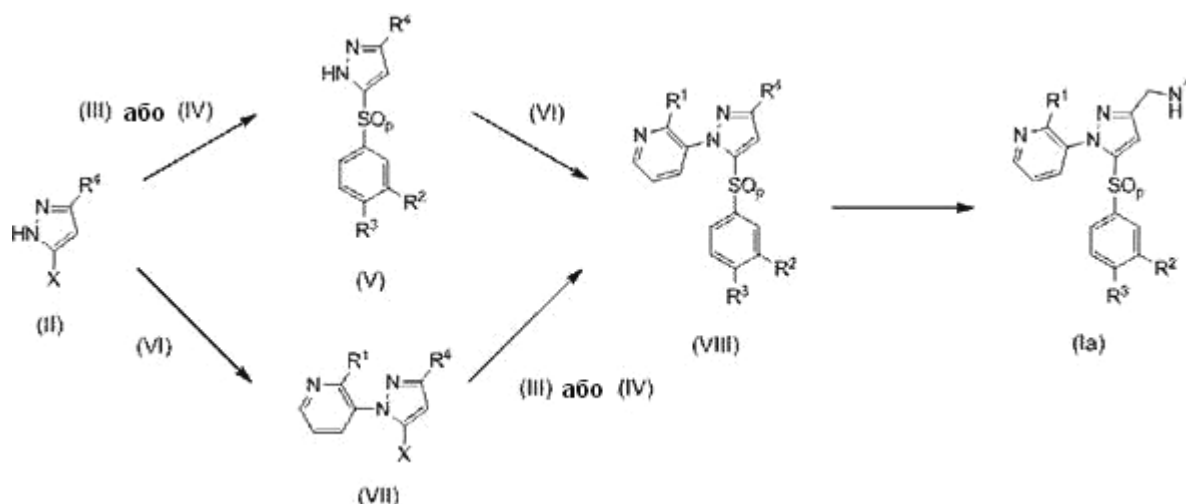
[0036]

40 У формулі, р дорівнює цілому числу 0, 1 або 2, та коли р дорівнює 0 або 1, сполука може бути перетворена на сполуку, де р дорівнює 2, шляхом окислення використовуючи придатний окислювач (наприклад, водний розчин перекису водню, 3-хлорпербензойна кислота тощо) для кожної сполуки. Сполука (I) є сполукою (Ia), де р дорівнює 2.

[0037]

45 Сполуки, отримані на відповідних стадіях можуть використовувати на наступних реакціях у вигляді реакційної суміші або неочищеного продукту, також їх можна ізолювати з реакційної суміші за звичайним способом та легко очистити за допомогою способів очистки, таких як перекристалізація, дистилювання, хроматографія тощо.

[0038]



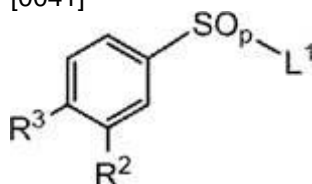
[0039]

Сполука (II), де X означає атом водню; група, що відходить, така як атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду), метансульфанілокси, п-толуолсульфанілокси, трифторметансульфанілокси, тощо; гідроксигрупа; аміногрупа або меркапто, та R^4 означає атом водню, форміл, карбоксил, естер, ціаногрупа, метиламінокарбоніл, тощо, є наявним на ринку продуктом, або може бути виготовлена відомим способом, наприклад, спосіб, описаний у Heterocycles, vol. 46, page 489 (1997) тощо, або аналогічним способом.

[0040]

Сполука (V), де кожен символ є таким як визначено вище, отримують шляхом, коли X у сполуці (II) є атомом водню, група, що відходить, така як атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду), метансульфанілокси, п-толуолсульфанілокси, трифторметансульфанілокси, тощо, реагування сполуки (II) зі сполукою (III)

[0041]

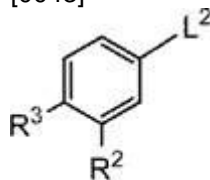


(III)

[0042]

де R^2 , R^3 та L^1 є такими як зазначено вище, та L^1 означає атом водню, група, що відходить, така як атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду) тощо, або атом металу, такого як натрій, калій тощо, або коли X сполуки (II) означає меркапто, реагування сполуки (II) зі сполукою (IV)

[0043]



(IV)

[0044]

де R^2 та R^3 є такими як зазначено вище, та L^2 означає атом водню або групу, що відходить, така як атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду), метансульфаніл, п-толуолсульфаніл, тощо.

[0045]

Кількість використаної сполуки (III) становить приблизно від 1 до приблизно 10 моль, бажано від приблизно 1 до приблизно 3 моль, на 1 моль сполуки (II).

Кількість використаної сполуки (IV) становить приблизно від 1 до приблизно 10 моль, бажано від приблизно 1 до приблизно 3 моль, на 1 моль сполуки (II).

[0046]

Цю реакцію переважно здійснюють використовуючи інертний розчинник. Можна вибрати
любий розчинник, доки триває реакція. Їх бажані приклади включають вуглеводні, такі як бензол, толуол, тощо, етери, такі як тетрагідрофуран тощо, амід, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід тощо, та суміші таких розчинників тощо.

[0047]

Реакцію переважно здійснюють, використовуючи основу. Приклади основи включають неорганічні основи, такі як гідрид натрію, гідроксид натрію, гідроксид калію тощо; основні солі, такі як карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію, гідрокарбонат натрію тощо; металеві основи, такі як етоксид калію, трет-бутоксид калію, метоксид натрію, етоксид натрію тощо; ароматичні аміни, такі як піридин, лутидин тощо; третинні аміни, такі як триетиламін, N-діізопропілетиламін, трипропіламін, трибутиламін, циклогексилдиметиламін, 4-диметиламінопіридин, N,N-диметиланілін, N-метилпіперидин, N-метилпірролідін, N-метилморфолін тощо. Кількість використаної основи становить від приблизно 1 до приблизно 10 моль, бажано від приблизно 1 до приблизно 5 моль, на 1 моль сполуки (II).

[0048]

Цю реакцію також здійснюють у присутності краун етера або галогенуючого агента. Приклади краун-етеру включають 15-краун-5-етер, 18-краун-6-етер тощо, та приклади галогенуючого агента включають N-йодсукцинімід, N-бромсукцинімід, N-хлорсукцинімід, бром тощо. Кількість використаного краун-етеру або галогенуючого агента становить приблизно від 1 до приблизно 10 моль, бажано від приблизно 1 до приблизно 5 моль, на 1 моль сполуки (II).

[0049]

Реакцію також здійснюють в присутності металевого каталізатора, такого як каталізатор паладію тощо. Приклади каталізатора паладію включають тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0), тріс(добензиліденацетон)дипаладію, ацетат паладію, тощо. У цьому випадку, цю реакцію також здійснюють якщо бажано в спів-присутності фосфінів. Приклади фосфінів включають 9,9-диметил-4,5-біс(дифенілфосфіно)ксантин (XANTPHOS), 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (BINAP), тощо. Кількість використаного каталізатора паладію або фосфіну становить від приблизно 0,01 до приблизно 0,5 моль, бажано від приблизно 0,01 до приблизно 0,3 моль, на 1 моль сполуки (II).

[0050]

Хоча час реакції різниться в залежності від використаних реагенту та розчинника, він зазвичай становить від приблизно 30 хв. до приблизно 24 годин, бажано від приблизно 30 хв. до приблизно 18 годин.

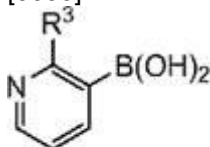
[0051]

Температура реакції зазвичай становить від 0°C до приблизно 150°C, бажано від приблизно 10°C до приблизно 120°C.

[0052]

Сполука (VII), де кожен символ є таким як визначено вище, може бути наявним на ринку продуктом або може бути виготовлена відомим способом, наприклад, спосіб, описаний у Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, vol. 16, page 731 (2006), Chemical and Pharmaceutical Bulletin, vol. 31, page 1228 (1983), WO2004/98589 тощо, або аналогічним способом. Більш того, її можна отримати шляхом реагування сполуки (II) зі сполукою (VI)

[0053]



(VI)

[0054]

де кожен символ є таким як визначено вище (або різні естерні похідні сполуки (VI)), за способом, описаним у Tetrahedron Letters, vol. 39, page 2941 (1998), або аналогічним способом.

[0055]

Кількість використаної сполуки (VI) становить від приблизно 1 до приблизно 10 моль, бажано від приблизно 1 до приблизно 3 моль, на 1 моль сполуки (II).

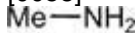
[0056]

Сполуку (VIII) одержують з сполуки (V) за способом подібним до способу отримання сполуки (VII) зі сполуки (II), або аналогічним способом. Також її одержують з сполуки (VII) за способом подібним до способу отримання сполуки (V) зі сполуки (II), або аналогічним способом.

5 [0057]

Сполуку (Ia) одержують, коли R⁴ сполуки (VIII) означає форміл, шляхом відновлювального амінування, використовуючи сполуку (IX)

[0058]



(IX)

10 [0059]

де Me означає метил, за способом, описаним у Shinjikken Kagaku Kouza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 14-III, pages 1380-1385 (Maruzen Press) тощо.

[0060]

15 Кількість використаної сполуки (IX) становить від приблизно 1 до приблизно 20 моль, бажано від приблизно 1 до приблизно 10 моль, на 1 моль сполуки (VIII).

[0061]

20 Сполуку (Ia) одержують шляхом, коли R⁴ сполуки (VIII) означає атом водню, наприклад, формулювання за способом, описаним у Jikken Kagaku Kouza, 4th ed. vol. 21, pages 106 to 124 (1991) (Maruzen Press) тощо або аналогічним способом, що слідує за вищезгаданим відновлювальним амінуванням.

[0062]

25 Більш того, сполуку (Ia) одержують шляхом, коли R⁴ сполуки (VIII) означає естер, відновлюванням естерної групи відновлювальним агентом, таким як алюмогідрид літію, гідриддіізобутилалюмінію, боргідрид натрію, біс(боргідрид) кальцію тощо, реагуванням отриманої гідрокси групи з окислювачем, таким як комплекс хромова кислота-піридин, хлор хромат піридину, діоксид марганцю, комплекс триоксид сірки-піридин або перрутеноат тетра-н-пропіламонію, тощо, щоб перетворити формільну групу, після відновлюваного амінування, згаданого вище.

[0063]

30 Як відновлюваний агент бажано використовують гідрид діізобутилалюмінію. Кількість використаного відновлюваного агенту становить від приблизно 0,75 до приблизно 10 еквівалентів, бажано від приблизно 1 до приблизно 5 еквівалентів, на 1 моль сполуки (VIII).

[0064]

35 Бажані приклади окислювачу включають діоксид марганцю, комплекс триоксид сірки-піридин та перрутеноат тетра-н-пропіламонію. Кількість окислювачу становить від приблизно 0,01 до приблизно 30 еквівалентів, бажано від приблизно 0,05 до приблизно 10 еквівалентів, на 1 моль сполуки (VIII). Реакцію окислення здійснюють, наприклад, за способом, описаним у Synthesis, стор. 639 (1994).

[0065]

40 Цю реакцію переважно здійснюють, використовуючи інертний розчинник. Будь-який розчинник може використовуватись доки триває реакція, та бажаним є вуглеводні, такі як бензол, толуол, тощо, та етери, такі як тетрагідрофуран, діетиловий етер тощо, або суміш цих розчинників тощо.

[0066]

45 Хоча час реакції різниться в залежності від використаних реагенту та розчинника, він зазвичай становить від приблизно 30 хв. до приблизно 24 годин, бажано від приблизно 30 хв. до приблизно 18 годин.

[0051]

50 Температура реакції зазвичай становить від -78°C до приблизно 100°C, бажано від приблизно -78°C до приблизно 25°C.

[0068]

Також, сполуку (Ia) отримують шляхом, коли R⁴ сполуки (VIII) означає ціаногрупу, відновлення відновлювальним агентом, таким як гідрид діізобутилалюмінію, тощо, для перетворення на форміл, після вищезгаданого відновлюваного амінування.

55 [0069]

Як відновлюваний агент бажаним є діізобутилалюмінію гідрид. Кількість використаного відновлюваного агенту становить від приблизно 0,75 до приблизно 10 еквівалентів, бажано від приблизно 1 до приблизно 5 еквівалентів, на 1 моль сполуки (VIII).

[0070]

Цю реакцію переважно здійснюють, використовуючи інертний розчинник. Будь-який розчинник може використовуватись доки триває реакція, та бажаними є вуглеводні, такі як бензол, толуол, тощо, та етери, такі як тетрагідрофуран, діетиловий етер тощо, або суміш цих розчинників тощо.

[0071]

Хоча час реакції різниться в залежності від використаних реагенту та розчинника, він зазвичай становить від приблизно 30 хв. до приблизно 24 годин, бажано від приблизно 30 хв. до приблизно 18 годин.

Температура реакції зазвичай становить від -78°C до приблизно 100°C , бажано від приблизно -78°C до приблизно 25°C .

[0073]

Більш того, сполуку (Ia) отримують шляхом, коли R^4 сполуки (VIII) означає метиламінокарбоніл, відновлення відновлювальним агентом.

[0074]

Як відновлюваний агент бажано використовують гідриди металів, такі як бор гідрид натрію, алюмогідрид літію, тощо, борани, такі як комплекс боран тетрагідрофуран, тощо, тощо. Кількість використаного відновлюваного агенту становить від приблизно 0,5 до приблизно 10 моль, бажано від приблизно 1 до приблизно 5 моль, на 1 моль сполуки (VIII). У разі потреби, разом з відновлюваним агентом додають кислотний каталізатор.

[0075]

Як каталізатор використовують кислоту Льюїса, таку як комплекс трифторборан діетиловий етер, хлорид алюмінію тощо. Кількість використаного кислотного каталізатора становить від приблизно 0,5 до приблизно 10 моль, бажано від приблизно 1,0 до приблизно 5,0 моль, по відношенню до сполуки (VIII).

[0076]

Цю реакцію переважно здійснюють без розчинника або використовуючи інертний розчинник. Будь-який розчинник може використовуватись доки триває реакція. Наприклад, використовують спирти, такі як метанол, етанол, пропанол, тощо, вуглеводні такі як циклогексан, гексан, бензол, толуол, ксилен, мезитилен тощо, органічні кислоти, такі як мурашина кислота, оцтова кислота тощо, етери, такі як тетрагідрофуран, діоксан, 1,2-диметоксиетан, діетиловий етер, діізопропіловий етер тощо, аніліни, такі як N,N-диметиланілін, N,N-діетиланілін тощо, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлоретан тощо або суміш таких розчинників тощо.

[0077]

Час реакції зазвичай становить від 10 хв. до приблизно 24 годин, бажано від приблизно 30 хв. до 12 годин. Температура реакції зазвичай становить від 0 до приблизно 120°C , бажано від приблизно 25 до приблизно 100°C .

[0078]

Більш того, сполуку (Ia) отримують шляхом, коли R^4 сполуки (VIII) означає естер або карбоксильну групу, конденсація з сполукою (IX), після вищезгаданого відновлення.

[0079]

Вищезгадану реакцію можна здійснювати у присутності придатного конденсувального агента.

[0080]

Приклади конденсувального агента включають N,N'-карбодііміди, такі як N,N'-дициклогексилкарбодіімід, 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід (WSC) гідрохлорид тощо; азоліди, такі як N,N'-карбонілдімідазол, тощо; дегідрувальні агенти, такі як N-етоксикарбоніл-2-етокси-1,2-дигідрохінолін, оксихлорид фосфору, оцтовий ангідрид тощо; 2-галогенопіридини, такі як 2-хлорметилпіридин йодид, 2-фтор-1-хлорметилпіридин йодид тощо. Кількість використаного конденсувального агента становить від приблизно 1 до приблизно 5 моль, бажано від приблизно 2 до 3 моль, на 1 моль сполуки (VIII).

[0081]

У разі потреби, реакцію можна здійснювати у спів-присутності основи та конденсувального агента. Як основи використовують основні солі, такі як ацетат калію, ацетат натрію, тощо, моногідрат 1-гідрокси-1H-бензотріазолу (HOBt), тощо. Кількість використаної основи становить від приблизно 1 до приблизно 5 моль, бажано становить від приблизно 2 до приблизно 3 моль, на 1 моль сполуки (VIII).

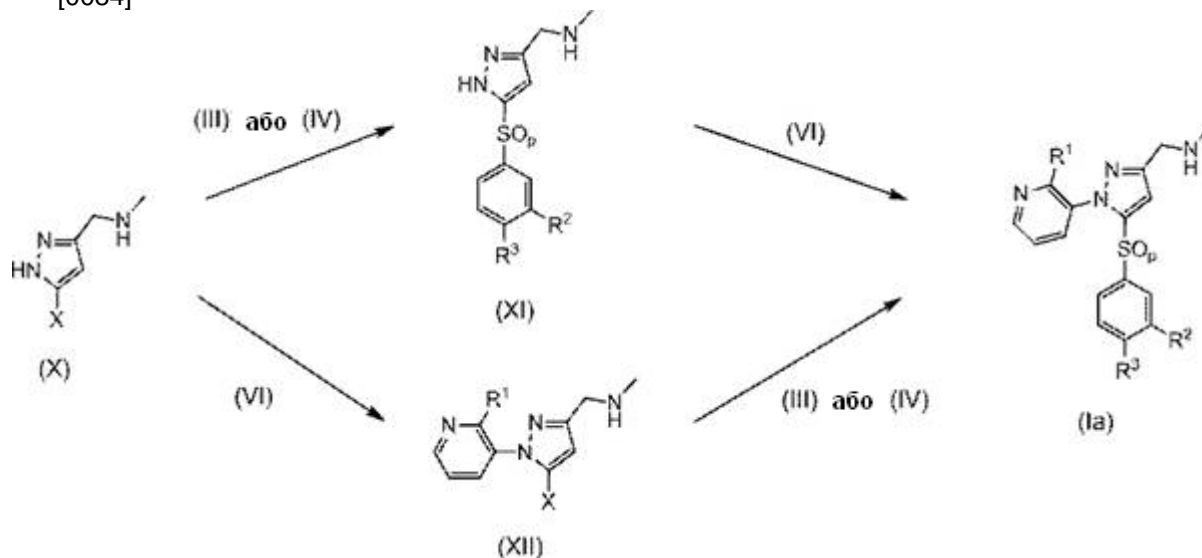
[0082]

Цю реакцію переважно здійснюють, використовуючи інертний розчинник. Бажані приклади розчинника включають спирти, такі як метанол, етанол, пропанол, тощо, вуглеводні, такі як циклогексан, гексан, бензол, толуол, ксилен тощо, етери, такі як тетрагідрофуран, діоксан, 1,2-диметоксиетан, діетиловий етер, діізопропіловий етер тощо, амід, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, гексаметилфосфорний триамід тощо, сульфоксиди, такі як диметил сульфоксид тощо, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлоретан тощо, кислотні ангідриди, такі як оцтовий ангідрид тощо, або суміші вказаних розчинників тощо.

[0083]

Час реакції зазвичай становить від 30 хв. до приблизно 48 годин, бажано від приблизно 30 хв. до 24 годин. Температура реакції зазвичай становить від 0 до приблизно 120°C, бажано від приблизно 25 до приблизно 100°C.

[0084]



[0085]

Сполука (X) де X є таким як визначено вище може бути продуктом наявним на ринку або виготовленою за добре відомим способом, наприклад, спосіб, описаний у Journal of American Chemical Society, vol. 72, page 745 (1950) тощо, або аналогічним способом.

[0086]

Сполуку (XI) одержують з сполуки (X) за способом подібним до способу одержання сполуки (V) зі сполуки (II), або аналогічним способом.

[0087]

Сполуку (XII) одержують з сполуки (X) за способом подібним до способу одержання сполуки (VII) зі сполуки (II), або аналогічним способом.

[0088]

Альтернативно, сполуку (X) одержують з сполуки (II) за способом подібним до способу одержання сполуки (Ia) зі сполуки (VIII), або аналогічним способом, сполуку (XI) одержують з сполуки (V) за способом подібним до способу одержання сполуки (Ia) зі сполуки (VIII), або аналогічним способом, та сполуку (XII) одержують з сполуки (VII) за способом подібним до способу одержання сполуки (Ia) зі сполуки (VIII), або аналогічним способом.

[0089]

Сполуку (Ia) одержують з сполуки (XI) за способом подібним до способу одержання сполуки (VII) зі сполуки (II), або аналогічним способом, або одержують з сполуки (XII) за способом подібним до способу одержання сполуки (V) зі сполуки (II), або аналогічним способом.

[0090]

У кожній з вищевказаних реакцій, коли вихідна сполука має аміногрупу, карбоксильну групу або гідроксильну групу як замісник, то в ці групи можна ввести захисну групу, яку зазвичай використовують у хімії білків. Потрібну сполуку можна отримати шляхом обов'язкового видалення захисної групи після реакції. Введення або видалення цих захисних груп здійснюють за відомим способом, наприклад, способом, описаним у Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.", Wiley-Interscience (1999), тощо.

[0091]

У будь-якій зі сполук (Ia) - (XII) у формулі, у разі потреби, сполуку (I) синтезують шляхом надання-зняття захисту, реакцією ацилювання, алкілюванням, гідруванням, окисленням, відновленням, реакцією подовження вуглецевого ланцюга та реакцією заміни замісника, окремо або у комбінації двох або більше видів.

5 [0092]

У будь-якій зі сполук (Ia) - (XII) у формулі, коли сполуку одержують у вільній формі, її можна перетворити на бажану сіль за відомим способом або аналогічним способом. Навпаки, коли сполуку одержують у формі солі, її можна перетворити на вільну форму або на іншу бажану сіль за відомим способом або аналогічним способом.

10 [0093]

Сполука (I) можна виділити та очистити за відомим способом, наприклад, фазовим переносом, концентруванням, екстрагуванням розчинником, фракціонуванням, рідинною конверсією, кристалізацією, перекристалізацією, хроматографією тощо.

[0094]

15 Коли сполуку (I) одержують у вигляді вільної сполуки, її можна перетворити на бажану сіль за відомим способом або аналогічним способом; навпаки, коли сполуку (I) одержують у вигляді солі, її можна перетворити на вільну форму або на іншу бажану сіль за відомим способом або аналогічним способом.

[0095]

20 Сполука (I) можна використовувати як пролікарську форму. Пролікарська форма сполуки (I) означає сполуку, перетворену на сполуку (I) у фізіологічних умовах в тілі шляхом реагування з ферментом, шлунковою кислотою тощо, тобто, сполуку перетворену на сполуку (I) шляхом ферментативного оксидування, відновлення, гідролізу, тощо; сполуку перетворену на сполуку (I) шляхом гідролізу з шлунковою кислотою, тощо.

25 [0096]

Приклади пролікарської форми сполуки (I) включають сполуку, де аміногрупа сполуки (I) модифікована ацилом, алкілом або фосфориллом (наприклад, сполука, де аміногрупа сполуки (I) модифікована ейкозаноїлом, аланілом, пентиламінокарбонілом, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метоксикарбонілом, тетрагідрофуранілом, пірролідилметилом, півалоїлоксиметилом або т-бутилом, тощо); сполука, де гідроксигрупа сполуки (I) модифікована ацилом, алкілом, фосфорною кислотою або борною кислотою (наприклад, сполука, де гідроксигрупа сполуки (I) модифікована ацетилом, пальмітоїлом, пропаноїлом, півалоїлом, сукцинілом, фумарилом, аланілом або диметиламінометилкарбонілом, тощо); сполука, де карбоксильна група сполуки (I) модифікована естером або амідом (наприклад, сполука, де карбоксильна група сполуки (I) модифікована етиловим естером, феніловим естером, карбоксиметиловим естером, диметиламінометиловим естером, півалоїлоксиметиловим естером, етоксикарбонілоксietiловим естером, фталідиловим естером, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метиловим естером, циклогексикарбонілетиловим естером або метиламідом, тощо); тощо. Ці сполуки одержують з сполуки (I) за відомим способом.

40 [0097]

Більш того, пролікарська форма сполуки (I) може бути сполукою, перетвореною на сполуку (I) в фізіологічних умовах, як описано у *Pharmaceutical Research and Development, Vol. 7 (Molecule Design)*, pp. 163-198 (1990), опубліковано Hirokawa Publishing Co.

[0098]

45 Коли сполука (I) містить ізомер, такий як оптичний ізомер, стереоізомер, регіоізомер або ротамер, то ізомер або суміш цих ізомерів є включеними у сполуку (I). Наприклад, коли сполука (I) має оптичний ізомер, оптичний ізомер виділений з рацемату є також включеним у сполуку (I). Ці ізомери також одержують як окремі продукти за відомими способами синтезу та розділення (концентрування, екстрагуванням розчинником, колонкова хроматографія, перекристалізація, тощо)

50 [0099]

Сполука (I) може існувати у формі кристалу, та окремий кристал так як і суміш кристалів є включеними у сполуку (I). Кристали одержують кристалізацією за відомими способами кристалізації.

55 [0100]

Сполука (I) може існувати у формі сольвату (наприклад, гідрату тощо) або не-сольвату, де обидва є включеними у сполуку (I).

[0101]

60 Сполука, мічена ізотопом (наприклад, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I тощо) та дейтерієва перетворена форма, де ^1H перетворено на $^2\text{H}(\text{D})$, також є включеними у сполуку (I).

[0102]

Сполука (I) та її про лікарська форма даного винаходу (у даному документі інколи позначається як сполука даного винаходу) має ефект інгібування протонної помпи та ефективно пригнічує секрецію шлункової кислоти. Більш того, оскільки вони проявляють низьку токсичність (наприклад, гостру токсичність, хронічну токсичність, генетичну токсичність, репродуктивну токсичність, кардіотоксичність, взаємодія лікарських засобів, канцерогенність тощо) та значну розчинність у воді, та мають покращену стабільність, in vivo кінетику (абсорбційна здатність, розподілення, метаболізм, екскреція тощо), та ефективність експресії, ці сполуки є придатними як лікарські засоби.

[0103]

Сполука даного винаходу є придатною для профілактики або лікування наступних хвороб: пептична виразка (наприклад, виразка шлунку, дуоденальна виразка, анастомозна виразка, виразка, викликана нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, виразка, викликана постоперативним стресом тощо); синдром Золінгера-Елісона; гастрит; ерозійний езофагіт; рефлюксний езофагіт, такий як ерозивний рефлюксний езофагіт тощо; симптоматична гастроезофагальна рефлексна хвороба (Симптоматична ГЕРХ), такі як езофагальний рефлюкс, що не викликає ерозії, езофагальний рефлюкс, що не супроводжується езофагітом тощо; стравохід Барретта; функціональна диспепсія; рак шлунку (включаючи рак шлунку, асоційований з надмірним виробленням інтерлейкіна-1 α внаслідок генного поліморфізму інтерлейкіна-1); MALT-лімфома шлунку; підвищена кислотність; крововилив верхнього відділу шлунково-кишкового тракту, викликаний пептичною виразкою, гостра стресова виразка, геморагічний гастрит, інвазійний стрес (наприклад, стрес, викликаний значним хірургічним втручанням, що потребує пост-оперативного інтенсивного догляду, або цереброваскулярний розлад, травма голови, множинне пошкодження органів або значний опік, що потребує інтенсивного лікування) тощо; розлади дихальних шляхів; астма; тощо у ссавців (наприклад, людини, мавпи, вівці, бика, коня, собаки, kota, кроля, пацюка, миші тощо), введення при анестезії, знищення або допомога в знищенні *Helicobacter pylori* тощо. Як використано в даному документі, вищенаведений рефлюксний езофагіт (ерозійний езофагіт) та симптоматичну гастроезофагальну рефлексну хворобу (симптоматичну ГЕРХ) інколи разом називають просто ГЕРХ.

[0104]

Вміст сполуки даного винаходу у фармацевтичній композиції даного винаходу становить від приблизно 0,01 до 100 мас.% по відношенню до всієї композиції. Хоча доза залежить від мішені введення, шляху введення, хвороби, тощо, доза становить приблизно від 0,5 до 1,500 мг/добу, бажано приблизно від 5 до 150 мг/добу, в розрахунок на активний інгредієнт, коли, наприклад, сполуку вводять орально як агент проти виразки дорослій людині (60 кг). Сполуку даного винаходу вводять один раз на добу або двічі або тричі на добу.

[0105]

Сполука даного винаходу проявляє низьку токсичність та її можна безпечно вводити орально або парентерально (наприклад, місцево, ректально, внутрішньовенно тощо) як саму по собі, так і у лікарській формі, що включає фармацевтичну композицію, яка містить фармакологічно прийнятний носій, доданий за відомим способом, такий як таблетки (включаючи таблетки, покриті цукровою оболонкою, та таблетки, покриті плівкою), порошок, гранули, капсули (включаючи м'які капсули), таблетка, що вводиться орально, орально дизінтегруюча плівка, рідина, ін'єкція, супозиторій, лікарська форма з довготривалим вивільненням, пластир тощо. Зокрема, сполуку даного винаходу бажано вводять у вигляді оральної лікарської форми у формі таблетки, гранули, капсули, тощо.

[0106]

Приклади фармакологічно прийнятного носія, що використовують для одержання фармацевтичної композиції даного винаходу, включають різноманітні органічні та неорганічні носії, що зазвичай використовують для фармакологічних матеріалів, включаючи наповнювачі, лубриканти, зв'язувальні речовини, дизінтегранти, водні полімери та основні неорганічні солі для твердих лікарських форм; та розчинники, солюбілізатори, суспендувальні агенти, агенти, що надають ізотонічності, буфери та заспокійливі агенти для рідких лікарських форм тощо. Також у разі потреби використовують звичайні фармацевтичні добавки, такі як консерванти, антиоксиданти, барвники, підсолоджувачі, підкислювачі, баработувальні агенти та ароматизатори. Приклади "наповнювачів" включають лактозу, цукрозу, D-манітол, крохмаль, кукурудзяний крохмаль, кристалічну целюлозу, неконцентровану безводну кремнієву кислоту, оксид титану тощо. Приклади "лубрикантів" включають стеарат магнію, естер цукрози та жирних кислот, поліетиленгліколь, тальк, стеаринову кислоту тощо. Приклади "зв'язувальних речовин"

включають гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, кристалічну целюлозу, крохмаль, полівінілпіролідон, гуміарабік порошок, желатин, пулюлан, низько-заміщену гідроксипропілцелюлозу тощо. Приклади “дизінтегрантів” включають (1) кросповідон, (2) так звані супер-дизінтегранти, такі як кроскармелоза натрію (виготовлена FMC-Asahi Chemical) та кармелоза кальцію (виготовлена GOTOBU CHEMICAL CO., LTD.) тощо, (3) карбоксиметилкрохмаль натрію (наприклад, продукт Matsutani Chemical), (4) низько-заміщену гідроксипропілцелюлозу (наприклад, продукт Shin-Etsu Chemical), (5) кукурудзяний крохмаль, тощо. Вказаний “кросповідон” може бути полівінілпіролідоном (PVPP), будь-яким поперечно-зшитим полімером з хімічною назвою гомополімер 1-етеніл-2-пірролідинон, включаючи гомополімер 1-виніл-2-пірролідинон, представлені Colidon CL (виготовлені BASF), Polyplasdon XL (виготовлений ISP), Polyplasdon XL-10 (виготовлений ISP), Polyplasdon INF-10 (виготовлений ISP) тощо. Приклади “водних полімерів” включають етанол-розчинні водні полімери [наприклад, похідні целюлози, такі як гідроксипропілцелюлоза (у даному документі також називають НРС) тощо, полівінілпіролідон тощо], етанол-нерозчинні водні полімери [наприклад, похідні целюлози, такі як гідроксипропілметилцелюлоза (у даному документі також називають НРМС) тощо, метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза натрію тощо, натрію поліакрилат, полівиніловий спирт, альгінат натрію, гуарова смола тощо] тощо. Приклади “основних неорганічних солей” включають основні неорганічні солі натрію, калію, магнію та/або кальцію. Бажаними є основні неорганічні солі магнію та/або кальцію. Більш бажаними є основні неорганічні солі магнію. Приклади основних неорганічних солей натрію включають карбонат натрію, гідрокарбонат, дигідрофосфат натрію, тощо. Приклади основних неорганічних солей калію включають карбонат калію, гідрокарбонат калію тощо. Приклади основних неорганічних солей магнію включають карбонат магнію важкий, карбонат магнію, оксид магнію, гідроксид магнію, алюмометасилікат магнію, силікат магнію, алюмінат магнію, синтетичний гідроталькіт $[Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O]$, та алюмінію магнію гідроксид. Бажаними є карбонат магнію важкий, магній карбонат, оксид магнію, гідроксид магнію тощо. Приклади основних неорганічних солей кальцію включають осадовий карбонат кальцію, гідроксид кальцію тощо. Приклади “розчинників” включають воду для ін’єкцій, спирт, пропіленгліколь, макрогол, кунжутну олію, кукурудзяну олію, оливу, тощо. Приклади “солюбілізаторів” включають поліетиленгліколь, пропіленгліколь, D-манітол, бензилбензоат, етанол, трісамінометан, холестерин, триетаноламін, карбонат натрію, цитрат натрію тощо. Приклади “суспендувальних агентів” включають поверхнево-активні речовини, такі як стеарилтриетаноламін, лаурилсульфат натрію, лауриламінпропіонова кислота, лецитин, бензалконію хлорид, бензетонію хлорид, гліцерилмоностеарат тощо; гідрофільні полімери, такі як полівиніловий спирт, полівінілпіролідон, карбоксиметилцелюлоза натрію, метилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза тощо. Приклади “агентів, що надають ізотонічності” включають глюкозу, D-сорбітол, хлорид натрію, гліцерин, D-манітол, тощо. Приклади “буферів” включають буферні розчини фосфатів, ацетатів, карбонатів, цитратів тощо. Приклади “заспокійливих агентів” включають бензиловий спирт тощо. Приклади “консервантів” включають естери п-оксибензойної кислоти, хлорбутанол, бензиловий спирт, фенетиловий спирт, дегідрооцтова кислота, сорбінова кислота тощо. Приклади “антиоксидантів” включають сульфіти, аскорбінова кислота, α -токоферол, тощо. Приклади “фарбників” включають харчові барвники, такі як харчовий жовтий No. 5, харчовий червоний No. 2, харчовий блакитний No. 2 тощо; харчові лаки барвники, такі як оксид заліза III червоний тощо. Приклади “підсолоджувачів” включають сахарин натрію, гліциррізинат калію, аспартам, стевія, тауматин тощо. Приклади “підкислювачів” включають лимонну кислоту (лимонний ангідрид), винну кислоту, оксибурштинову кислоту тощо. Приклади “бароботувальних агентів” включають бікарбонат натрію тощо. “Ароматизатори” можуть бути синтетичними сполуками або природними, та їх приклади включають лимон, лайм, апельсин, ментол, полуниця тощо.

[0107]

Сполука даного винаходу може бути включеною у лікарську форму для орального введення за відомим способом, наприклад, формуванням під тиском з носієм, таким як наповнювач, дезінтегрант, зв’язувальний агент, лубрикант, тощо, та після цього нанесенням покриття на лікарську форму за відомим способом з метою маскування смаку, розчинення у шлунку або довготривалого вивільнення. Для кишкової лікарської форми також наносять проміжний шар за відомим способом, між кишковим шаром та шаром, що містить лікарський засіб, з метою відокремлення цих шарів.

[0108]

Для формування сполук даного винаходу у вигляді таблетки, що вводиться орально, використовують доступні способи, які включають спосіб, де ядро, що містить кристалічну

целюлозу та лактозу, покривають сполукою даного винаходу та, у разі необхідності, основною неорганічною сіллю, та після цього наносять покривний шар, що містить водний полімер, з отриманням композиції, яка покрита кишковим покриттям, що містить поліетиленгліколь, також покрита кишковим покриттям, що містить триетилцитрат, також покрита кишковим покриттям, що містить поліетиленгліколь, та наприкінці покрита манітолом з отриманням дрібних гранул, та змішують з добавками та формують.

[0109]

Приклади вищезгаданого “кишкового покриття” включають шар, що складається з суміші одного або кількох видів водних кишкових полімерів, таких як целюлози ацетат фталат (CAP), гідроксипропілметилцелюлози фталат, гідроксиметилцелюлози ацетат сукцинат, співполімери метакрилової кислоти (наприклад, Eudragit L30D-55 (торгова назва; вироблено Rohm), Colicoat MAE30DP (торгова назва; вироблено BASF), Polyquid PA30 (торгова назва; вироблено San-yo Chemical) тощо), карбоксиметилетил целюлоза, шелак тощо; сполуки з довготривалим вивільненням, такі як співполімери метакрилової кислоти (наприклад, Eudragit NE30D (торгова назва), Eudragit RL30D (торгова назва), Eudragit RS30D (торгова назва), тощо) тощо; водні полімери; пластифікатори, такі як триетилцитрат, поліетиленгліколь, ацетильовані моногліцериди, триацетин, касторова олія тощо.

[0110]

Приклади вищезгаданих “добавок” включають водні цукрові спирти (наприклад, сорбітол, манітол, малтітол, відновлені сахариди крохмалю, ксиліт, відновлена палатіноза, еритритол, тощо), кристалічну целюлозу (наприклад, Ceolas KG 801, Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 301, Avicel PH 302, Avicel RC-591 (кристалічна целюлоза-кармелоза натрію) тощо), низько-заміщену гідроксипропіл целюлозу (наприклад, LH-22, LH-32, LH-23, LH-33 (Shin-Etsu Chemical), їх суміші тощо) тощо. Більш того, також використовують зв'язувальні речовини, підкислювачі, баработувальні агенти, підсолоджувачі, ароматизатори, лубриканти, барвники, стабілізатори, наповнювачі, дезінтегранти, тощо.

[0111]

Сполуку даного винаходу використовують у комбінації з 1-3 іншими активними інгредієнтами. Приклади “інших активних інгредієнтів” включають анти-*Helicobacter pylori* активні сполуки, сполуки імідазолу, солі бісмута, сполуки хінолону, тощо. Приклади “анти-*Helicobacter pylori* активних сполук” включають пеніцилінові антибіотики (наприклад, амоксицилін, бензилпеніцилін, піперацилін, мециллінам, ампіцилін, темоцилін, бакампіцилін, аспоксицилін, сультаміцилін, ленампіцилін тощо), цефеми (наприклад, цефіксим, цефаклор тощо), макроліди (наприклад, еритроміцин, кларитроміцин, роксітроміцин, рокітаміцин, флуритроміцин, телітроміцин тощо), тетрацикліни (наприклад, тетрациклін, міноциклін, стрептоміцин тощо), аміноглікозиди (наприклад, гентаміцин, амікацин тощо), іміпенем тощо. Серед них, пеніциліни та макроліди, тощо є бажаними. Приклади “сполук імідазолу” включають метронідазол, міконазол, тощо. Приклади “солей бісмуту” включають ацетат бісмуту, цитрат бісмуту, субсаліцилат бісмуту тощо. Приклади “сполук хінолону” включають офлоксацин, циплоксацин тощо. Для знищення *Helicobacter pylori* бажано використовують сполуку (I) даного винаходу з пеніциліновим антибіотиком (наприклад, амоксициліном тощо) та еритроміциновим антибіотиком (наприклад, кларитроміцином тощо).

[0112]

Для знищення *Helicobacter pylori*, хоча сполука даного винаходу має анти-*H. pylori* дію (бактеріостатичну або знищувальну) сама по собі, вона може покращувати антибактеріальну дію інших антибіотиків, на основі рН контролюючої дії в шлунку тощо, та також забезпечує допоміжні ефекти, такі як знищення на основі дії антибіотиків для застосування у комбінації. “Інші активні інгредієнти” та сполука (I) даного винаходу можуть біти змішаними, виготовлені як окрема фармацевтична композиція [наприклад, таблетки, порошки, гранули, капсули (включаючи м'які капсули), рідини, ін'єктивні лікарські форми, супозиторії, лікарська форма з довготривалим вивільненням, тощо.], згідно з відомим способом, та використані у комбінації, та також можуть виготовлятися як окремі лікарські форми та вводяться об'єкту одночасно або з інтервалом.

[0113]

Більш того, сполука даного винаходу може застосовуватись у комбінації з покращувачем рухомості шлунку, лікарським засобом, що впливає на нижній езофагальний сфінктер (наприклад, супресант тимчасової релаксації нижнього езофагального сфінктеру тощо), відкривач C1C-2 каналу (покращував секреції кишкового соку), антагоніст H_2 рецептору гістаміну, антацид, седативний засіб, шлунковий засіб, що покращує травлення, або не-стероїдний протизапальний лікарський засіб (NSAID). Приклади “покращувача рухомості шлунку”

включають домперідон, метоклопрамід, мозаприд, ітоприд, тегасерод тощо. Приклади “лікарським засобом, що впливає на нижній езофагальний сфінктер” включають агоністи рецептору GABA-B, такі як баклофен, їх оптично активна форма тощо, антагоністи рецептора глутаміну тощо. Приклади “відкривач CIC-2 каналу (покращував секреції кишкового соку)” включають лубіпростон тощо. Приклади “антагоніст H₂ рецептору гістаміну” включають циметидин, ранітидин, фамотидин, роксатидин, нізатидин, лафутидин тощо. Приклади “антациду” включають гідрокарбонат, алюмінію гідроксид тощо. Приклади “седативного засобу” включають діазепам, хлордіазепоксид тощо. Приклади “шлункового засобу, що покращує травлення” включають горечавку, сверцію японську, діастазу тощо. Приклади “не-стероїдного протизапального лікарського засобу” включають аспірин, індометацин, ібупрофен, мефенамінову кислоту, діклофенак, етодорак, піроксикам, celecoxib, тощо.

[0114]

Покращувач рухомості шлунку, лікарський засіб, що впливає на нижній езофагальний сфінктер, відкривач CIC-2 каналу (покращував секреції кишкового соку), антагоніст H₂ рецептору гістаміну, антацид, седативний засіб, шлунковий засіб, що покращує травлення, або не-стероїдний протизапальний лікарський засіб та сполука (I) даного винаходу можуть бути змішаними, виготовлені як окрема фармацевтична композиція [наприклад, таблетки, порошки, гранули, капсули (включаючи м'які капсули), рідини, ін'єкції, супозиторії, лікарські форми з довготривалим вивільненням, тощо] за відомим способом для комбінованого застосування, або можуть також бути виготовленими як окремі лікарські форми та вводиться суб'єкту одночасно або поступово.

[0115]

Сполуку даного винаходу використовують у комбінації з наступними ліками.

(i) інгібітор протонної помпи, наприклад, омепразол, езомепразол, пантопразол, рабепразол, тенатопразол, ілапразол та лансопразол;

(ii) оральний комбінований антацидний агент, наприклад, Маалокс, Алудрокс та Гавіскон;

(iii) протектор слизової оболонки, наприклад, полапрецинк, натрію екабет, ребаміпід, тепренон, цетраксат, сукралфат, хлорпілін-мідь та плаунотол;

(iv) агент проти гастриту, наприклад, вакцина проти гастрину, ітріглумід та Z-360;

(v) 5-HT₃ антагоніст, наприклад, доласетрон, палоносетрон, аласетрон, азасетрон, рамосетрон, мітразапін, гранісетрон, тропісетрон, E-3620, ондансетрон та індісетрон;

(vi) 5-HT₄ агоніст, наприклад, тегасерод, мозаприд, цинітаприд та окстриптан;

(vii) проносне, наприклад, Трифіба, Фібогель, Консил, Ізогель, Регулан, Целевак та Нормакол;

(viii) GABA_B агоніст, наприклад, баклофен та AZD-3355;

(ix) GABA_B антагоніст, наприклад, GAS-360 та SGS-742;

(x) блокатор кальцієвого каналу, наприклад, аранідипін, лацидипін, фалодипін, азелнідипін, клінідипін, ломерізін, дилтіазем, галлопаміл, ефонідипін, нізолдипін, амлодипін, лерканідипін, бевантолол, никардипін, ізрадипін, бенідипін, верапаміл, нітрендипін, барнідипін, пропафенон, манідипін, бепридил, ніфедипін, нілвадипін, німодипін та фазудил;

(xi) антагоніст допаміну, наприклад, метоклопрамід, домперідон та левозульпірид;

(xii) антагоніст тахікініну (NK), зокрема, антагоніст NK-3, NK-2 та NK-1, наприклад, непадутант, саредутант, талнетант, (□R,9R)-7-[3,5-біс(трифторметил)бензил]-8,9,10,11-тетрагідро-9-метил-5-(4-метилфеніл)-7Н-[1,4]діазоцино[2,1-*g*][1,7]нафтіридин-6-13-діон (ТАК-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етокси-3-(4-фторфеніл)-4-морфолініл]метил]-1,2-дигідро-3Н-1,2,4-тріазол-3-он (МК-869), ланепітант, дапітант та 3-[[[2-метокси-5-(трифторметокси)феніл]метиламіно]-2-феніл-піперидин (2S, 3S);

(xiii) інгібітор синтази оксиду азоту, наприклад, GW-274150, тіларгінін, P54, гуанідіоетилдисульфід та нітрофлурбіпрофен;

(xiv) антагоніст ванілоїдного рецептора 1, наприклад, AMG-517 та GW-705498;

(xv) агоніст греліну, наприклад, капроморелин та TZP-101;

(xvi) стимулятор вивільнення AchE, наприклад, Z-338 та KW-5092.

[0116]

Вищенаведені лікарські засоби (i)-(xvi) та сполуку (I) даного винаходу можна змішувати, виготовляти як єдину фармацевтичну композицію [наприклад, таблетки, порошки, гранули, капсули (включаючи м'які капсули), рідини, ін'єкції, супозиторії, лікарську форму з довготривалим вивільненням, тощо] відомим способом для комбінованого застосування, або можуть також бути виготовленими як окремі лікарські форми та вводиться суб'єкту одночасно або поступово.

Приклади

[0117]

Даний винахід детально описаний наступними Порівняльними Прикладами, Прикладами та Експериментальними Прикладами, які не є вичерпними.

[0118]

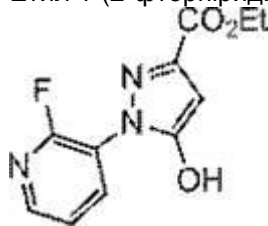
- 5 В наступних Порівняльних Прикладах та Прикладах, термін "кімнатна температура" зазвичай означає від приблизно 10°C до приблизно 35°C, проте вона не є чітко обмеженою. Змішувальне співвідношення рідин показує об'ємне співвідношення. Доки не вказано протилежне, "%" означає мас.%. Вихід виражено у моль/моль%. Колонкову хроматографію на кремнеземі здійснювали, використовуючи силікагель 60 (0,063-0,200 мм), виготовлений MERCK, Fuji Silysia Chemical Ltd. Chromatorex (торгова назва) NH (описану як колонкова хроматографія на основному кремнеземі) або Purif-Pack, виготовлений MORITEX (колонкова хроматографія на кремнеземі або колонкова хроматографія на основному кремнеземі). Точку плавлення вимірювали, використовуючи вимірювач точки плавлення Yanagimoto trace або Buechi trace (B-545), та показані без коригування. Для ¹H-ЯМР спектру, тетраметилсилан використовували як внутрішній стандарт, та для вимірювань використовували Varian Gemini-200 (200МГц), Mercury-300 (300МГц) спектрометр, Bruker AVANCE AV300 (300МГц) та JNM-AL400 (400МГц) прилад для ядерно магнітного резонансу JEOL DATUM (JEOL DATUM LTD.). Наступні аббревіатури використовували для описування результатів вимірювань.

- с: синглет, д: дублет, дд: дублет дублетів, ддд: дублет дублет дублетів, дт: дуплет триплетів, т: триплет, к: квартет, дк: дублет квартетів, м: мультиплет, ш: широкий, шс: широкий синглет, J: константа зв'язування, Гц: Герц.

[0119]

Порівнювальний приклад 1

Етил 1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-3-карбоксилат



25

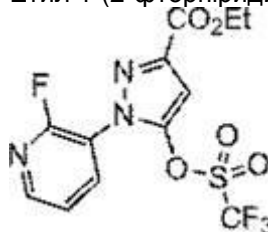
- До розчину 2-фтор-3-гідразінопіридину (30,0 г) в етанолі (472 мл) додавали карбонат натрію (65,2 г) та діетилбут-2-індіоату (40,2 г). Після кип'ятіння зі зворотнім холодильником протягом 18 годин, суміш охолоджували до кімнатної температури, обробляли 2 моль/л хлорводневої кислоти та двічі екстрагували етилацетатом. Екстракт висушували над безводним сульфатом натрію та концентрували при пониженому тиску. Залишок суспендували в діетиловому етері, та одержану тверду речовину збирали фільтруванням та висушували при пониженому тиску з отриманням сполуки, вказаної у заголовку, у вигляді жовтої твердої речовини (вихід 20,0 г, вихід 34%).

- 35 ¹H-ЯМР(ДМСО-d₆) δ: 1,28 (3H, т, J=7,2Гц), 4,23 (2H, к, J=7,2Гц), 5,94 (1H, с), 7,57 (1H, ддд, J=7,6, 4,8, 1,2Гц), 7,49 (1H, ддд, J=9,6, 7,6, 1,6Гц), 8,39 (1H, дт, J=4,8, 1,6Гц), 12,3 (1H, шс).

[0120]

Порівнювальний приклад 2

Етил 1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-[[[(трифторметил)сульфаніл]окси]-1H-піразол-3-карбоксилат



40

- До розчину етил 1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-3-карбоксилату (2,0 г) у тетрагідрофурані (20 мл) додавали триетиламін (966 мг) та N-фенілбіс(трифторметансульфонід) (3,1 г). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 15 хв., до реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою

45

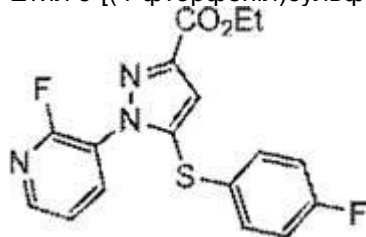
хроматографією на силікагелі (елюент: гексан-етилацетат=19:1→9:1) з отриманням сполуки, вказаної у заголовку, у вигляді жовтої олії (вихід 2,1 г, вихід 70%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,43 (3H, т, J=7,2Гц), 4,46 (2H, к, J=7,2Гц), 6,88 (1H, с), 7,40-7,45 (1H, м), 7,99-8,06 (1H, м), 8,40-8,43 (1H, м).

5 [0121]

Порівнювальний приклад 3

Етил 5-[(4-фторфеніл)сульфаніл]-1-(2-фторпіридин-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксилат



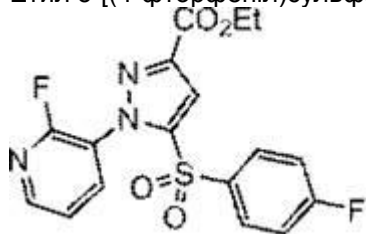
10 Розчин етил 1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-[(трифторметил)сульфаніл]окси-1H-піразол-3-карбоксилату (353 мг), 4-фторбензолтіолу (130 мг) та карбонату натрію (146 мг) у толуолі (5 мл) достатньо деаерували. Тріс(добензиліденацетон)дипаладію(0) (8,4 мг) та 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (11 мг) додавали та суміш додатково деаерували. Суміш перемішували в атмосфері аргону при 110°C протягом 3 годин, охолоджували до

15 кімнатної температури, додавали етилацетат, та суміш фільтрували крізь силікагель. Органічний шар фільтрату промивали насиченим сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: гексан-етилацетат =19:1→2:1) з отриманням сполуки, вказаної у заголовку, у вигляді неочищеної жовтої олії (вихід 203 мг).

20 [0122]

Порівнювальний приклад 4

Етил 5-[(4-фторфеніл)сульфаніл]-1-(2-фторпіридин-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксилат



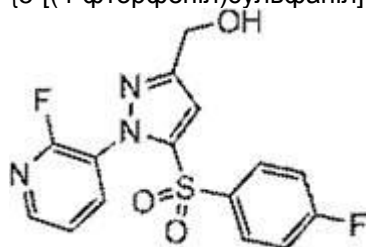
25 До розчину неочищеного етил 5-[(4-фторфеніл)сульфаніл]-1-(2-фторпіридин-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксилату (203 мг) у етилацетаті (3 мл) додавали 3-хлорпербензойну кислоту (596 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, обробляли насиченим водним розчином тіосульфату натрію та екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (елюент: гексан-етилацетат=9:1→2:1) з отриманням сполуки, вказаної у заголовку, у вигляді безкольорової олії (вихід 171 мг, 2 стадія вихід 47%).

35 ¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 1,41 (3H, т, J=7,2Гц), 4,44 (2H, к, J=7,2Гц), 7,10-7,20 (2H, м), 7,40 (1H, ддд, J=7,8, 4,9, 0,9Гц), 7,54-7,65 (3H, м), 7,93 (1H, ддд, J=9,2, 7,5, 1,9Гц), 8,41 (1H, дт, J=4,9, 1,5Гц).

[0123]

Порівнювальний приклад 5

{5-[(4-фторфеніл)сульфаніл]-1-(2-фторпіридин-3-іл)-1H-піразол-3-іл}метанол



40

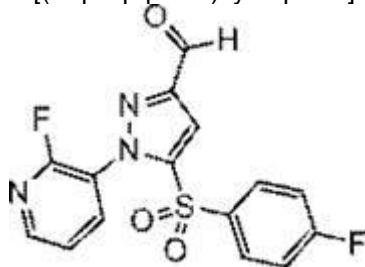
Розчин етил 5-[(4-фторфеніл)сульфаніл]-1-(2-фторпіридин-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксилату (170 мг) у тетрагідрофурані (2,5 мл) охолоджували до -78°C, та краплями додавали 1,5 моль/л розчин (1,2 мл) гідриду діізобутилалюмінію у толуолі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, обробляли 1 моль/л хлорводневою кислотою, та екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію та концентрували при пониженому тиску з отриманням сполуки, вказаної у заголовку, у вигляді жовтої твердої речовини (вихід 135 мг, вихід 89%).

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 4,77 (2H, с), 7,05-7,19 (3H, м), 7,32-7,43 (1H, м), 7,52-7,63 (2H, м), 7,91 (1H, ддд, J=9,1, 7,6, 1,9Гц), 8,35-8,41 (1H, м), 1H не вимірювали.

[0124]

Порівнювальний приклад 6

5-[(4-фторфеніл)сульфаніл]-1-(2-фторпіридин-3-іл)-1H-піразол-3-карбальдегід



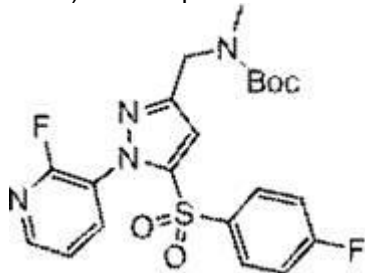
{5-[(4-Фторфеніл)сульфаніл]-1-(2-фторпіридин-3-іл)-1H-піразол-3-іл}метанол (135 мг) розчиняли у толуолі (2 мл), додавали діоксид марганцю (167 мг), та суміш перемішували при 100°C протягом 42 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували при пониженому тиску та залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан-етилацетат =19:1→3:1) з отриманням сполуки, вказаної у заголовку, у вигляді безкольорової олії (вихід 108 мг, вихід 80%).

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 7,11-7,21 (2H, м), 7,45 (1H, ддд, J=7,8, 4,9, 0,9Гц), 7,53 (1H, с), 7,55-7,64 (2H, м), 7,98 (1H, ддд, J=9,1, 7,6, 1,9Гц), 8,45 (1H, дт, J=4,9, 1,5Гц), 10,00 (1H, с).

[0125]

Порівнювальний приклад 7

Трет-бутил ((5-[(4-фторфеніл)сульфаніл]-1-(2-фторпіридин-3-іл)-1H-піразол-3-іл)метил)метилкарбамат



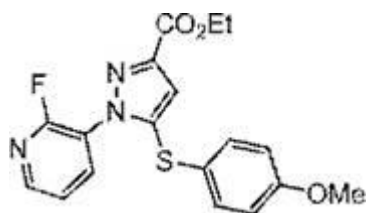
До розчину 5-[(4-фторфеніл)сульфаніл]-1-(2-фторпіридин-3-іл)-1H-піразол-3-карбальдегіду (108 мг) у метанолі (2 мл) додавали метиламонію хлорид (23 мг), безводний сульфат магнію (56 мг) та триетиламін (34 мг). Після перемішування протягом 3 годин при кімнатній температурі, боргідрид натрію (14 мг) додавали охолоджуючи на льоду. Розчинник випаровували при пониженому тиску, та до залишку додавали воду та етилацетат, та після цього ди-трет-бутилбікарбонат (101 мг). Реакційну суміш розділяли між органічним та водним шарами, та відділений водний шар знову екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан-етилацетат =9:1→2:1) з отриманням сполуки, вказаної у заголовку, у вигляді безкольорової олії (вихід 132 мг, вихід 93%).

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 1,49 (9H, с), 2,89 (3H, шс), 4,45 (2H, шс), 7,03 (1H, шс), 7,08-7,18 (2H, м), 7,37 (1H, дд, J=7,4, 5,2Гц), 7,50-7,63 (2H, м), 7,85-7,97 (1H, м), 8,31-8,40 (1H, м).

[0126]

Порівнювальний приклад 8

Етил 1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-[(4-метоксифеніл)сульфаніл]-1H-піразол-3-карбоксилат

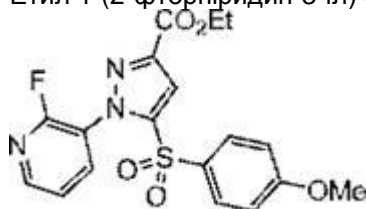


Розчин етил 1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-[(трифторметил)сульфаніл]окси-1Н-піразол-3-карбоксилату (351 мг), 4-метоксибензолтіол (141 мг) та карбонат натрію (146 мг) у толуолі (5 мл) достатньо деаерували, додавали тріс(добензиліденацетон)дипаладію(0) (17 мг) та 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (21 мг), та суміш додатково деаерували. В атмосфері аргону при 110°C, суміш перемішували протягом 13 годин, та охолоджували до кімнатної температури. Додавали етилацетат, та суміш фільтрували крізь силікагель. Органічний шар фільтрату промивали насиченим сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан-етилацетат =9:1→2:1) з отриманням сполуки, вказаної у заголовку, у вигляді неочищеної жовтої олії.

[0127]

Порівнювальний приклад 9

Етил 1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-[(4-метоксифеніл)сульфаніл]-1Н-піразол-3-карбоксилат



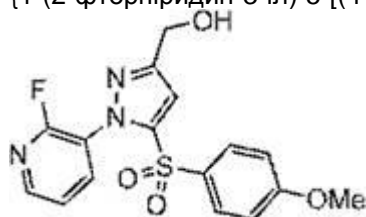
За способом Порівнювального прикладу 4 та використовуючи неочищений етил 1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-[(4-метоксифеніл)сульфаніл]-1Н-піразол-3-карбоксилат замість неочищеного етил 5-[(4-фторфеніл)сульфаніл]-1-(2-фторпіридин-3-іл)-1Н-піразол-3-карбоксилату, синтезували сполуку (2 стадія вихід 46%).

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 1,41 (3H, т, J=6,9 Гц), 3,87 (3H, с), 4,44 (2H, к, J=7,3Гц), 6,85-6,95 (2H, м), 7,38 (1H, дд, J=7,6, 4,8Гц), 7,44-7,51 (2H, м), 7,53 (1H, с), 7,86-8,00 (1H, м), 8,39 (1H, д, J=5,0 Гц).

[0128]

Порівнювальний приклад 10

{1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-[(4-метоксифеніл)сульфаніл]-1Н-піразол-3-іл}метанол



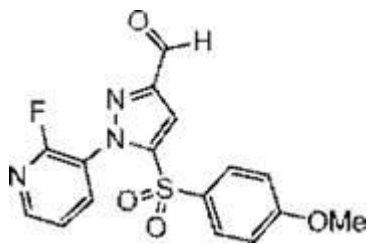
За способом Порівнювального прикладу 5 та використовуючи етил 1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-[(4-метоксифеніл)сульфаніл]-1Н-піразол-3-карбоксилат замість етил 5-[(4-фторфеніл)сульфаніл]-1-(2-фторпіридин-3-іл)-1Н-піразол-3-карбоксилату, синтезували сполуку (вихід 97%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,97-2,05 (1H, м), 3,86 (3H, с), 4,76 (2H, д, J=5,8Гц), 6,84-6,92 (2H, м), 7,08 (1H, с), 7,36 (1H, ддд, J=7,7, 5,0, 1,1Гц), 7,43-7,50 (2H, м), 7,91 (1H, ддд, J=9,2, 7,6, 1,9Гц), 8,35 (1H, дт, J=4,8, 1,4Гц).

[0129]

Порівнювальний приклад 11

1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-[(4-метоксифеніл)сульфаніл]-1Н-піразол-3-карбальдегід



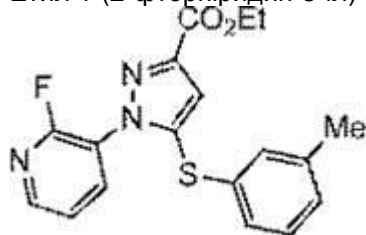
За способом Порівнювального прикладу 6 та використовуючи {1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-[(4-метоксифеніл)сульфаніл]-1H-піразол-3-іл}метанол замість {5-[(4-фторфеніл)сульфаніл]-1-(2-фторпіридин-3-іл)-1H-піразол-3-іл}метанолу, синтезували сполуку (вихід 91%).

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ: 3,87 (3H, с), 6,86-6,95 (2H, м), 7,39-7,53 (4H, м), 7,94-8,05 (1H, м), 8,43 (1H, д, J=5,0Гц), 9,99 (1H, с).

[0130]

Порівнювальний приклад 12

Етил 1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-[(3-метилфеніл)сульфаніл]-1H-піразол-3-карбоксилат

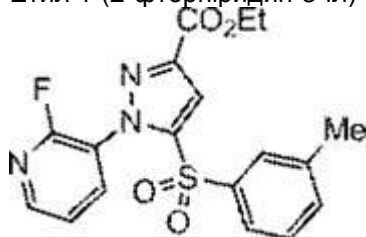


Розчин етил 1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-[(трифторметил)сульфаніл]окси-1H-піразол-3-карбоксилату (575 мг), 3-метилбензолтіолу (224 мг) та карбонату натрію (238 мг) у толуолі (7,5 мл) достатньо деаерували, додавали тріс(добензиліденацетон)дипаладію(0) (41 мг) та 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (52 мг), та суміш додатково деаерували. В атмосфері аргону при 130°C, суміш перемішували протягом 28 годин та охолоджували до кімнатної температури. Додавали етилацетат та суміш фільтрували крізь основний силікагель. Фільтрат концентрували при пониженому тиску, та отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан-етилацетат =9:1→2:1) з отриманням сполуки, вказаної у заголовку, у вигляді неочищеної жовтої олії (вихід 334 мг).

[0131]

Порівнювальний приклад 13

Етил 1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-[(3-метилфеніл)сульфаніл]-1H-піразол-3-карбоксилат



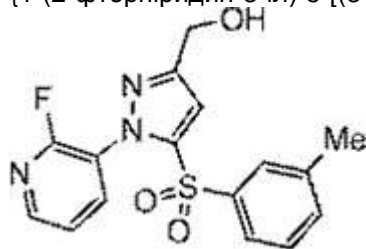
До розчину неочищеного етил 1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-[(3-метилфеніл)сульфаніл]-1H-піразол-3-карбоксилату (334 мг) у етилацетаті (7,5 мл) додавали 3-хлорпербензойна кислот (1,59 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, обробляли насиченим водним розчином тіосульфату натрію та екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан-етилацетат =9:1→2:1) з отриманням сполуки, вказаної у заголовку, у вигляді безкольорової олії (вихід 384 мг, 2 стадії вихід 62%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,41 (3H, т, J=7,2Гц), 2,35 (3H, с), 4,44 (2H, к, J=6,9Гц), 7,29 (1H, с), 7,32-7,41 (3H, м), 7,41-7,48 (1H, м), 7,60 (1H, с), 7,92 (1H, ддд, J=9,1, 7,6, 1,9Гц), 8,39 (1H, дт, J=4,6, 1,5Гц).

[0132]

Порівнювальний приклад 14

{1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-[(3-метилфеніл)сульфаніл]-1H-піразол-3-іл}метанол



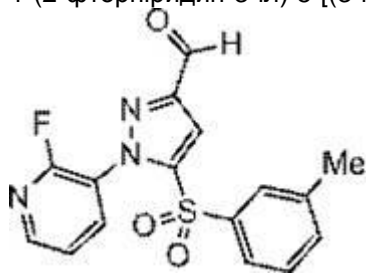
Розчин етил 1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-[(3-метилфеніл)сульфаніл]-1H-піразол-3-карбоксилату (384 мг) у тетрагідрофурані (5 мл) охолоджували до -78°C, краплями додавали 1,5 моль/л розчину (2,6 мл) гідриду діізобутилалюмінію у толуолі. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 0°C, обробляли 1 моль/л хлорводневої кислоти, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію та концентрували при пониженому тиску з отриманням сполуки, вказаної у заголовку, у вигляді безкольорової олії (вихід 320 мг, вихід 94%)

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ: 2,00 (1H, шс), 2,34 (3H, с), 4,77 (2H, д, J=4,2Гц), 7,15 (1H, с), 7,28 (1H, с), 7,30-7,45 (4H, м), 7,91 (1H, ддд, J=9,2, 7,5, 1,9Гц), 8,35 (1H, дт, J=4,9, 1,5Гц).

[0133]

Порівнювальний приклад 15

1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-[(3-метилфеніл)сульфаніл]-1H-піразол-3-карбальдегід



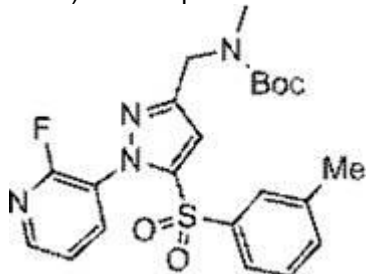
{1-(2-Фторпіридин-3-іл)-5-[(3-метилфеніл)сульфаніл]-1H-піразол-3-іл}метанол (320 мг) розчиняли у толуолі (5 мл), додавали діоксид марганцю (802 мг), та суміш перемішували при 90°C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували при пониженому тиску, та залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан-етилацетат =9:1→2:1) з отриманням сполуки, вказаної у заголовку, у вигляді безкольорової олії (вихід 266 мг, вихід 83%).

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ: 2,35 (3H, с), 7,30 (1H, с), 7,32-7,39 (2H, м), 7,39-7,49 (2H, м), 7,53 (1H, с), 7,98 (1H, ддд, J=9,1, 7,6, 1,9Гц), 8,43 (1H, дт, J=4,9, 1,5Гц), 10,00 (1H, с).

[0134]

Порівнювальний приклад 16

Трет-бутил ({1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-[(3-метилфеніл)сульфаніл]-1H-піразол-3-іл}метил)метилкарбамат



До розчину 1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-[(3-метилфеніл)сульфаніл]-1H-піразол-3-карбальдегід (265 мг) у метанолі (4 мл) додавали метиламонію хлорид (57 мг), безводний сульфат магнію (139 мг) та триетиламін (85 мг). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі, боргідрид натрію (35 мг) додавали охолоджуючи на льоду та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом години. Розчинник випаровували при пониженому тиску. До залишку додавали воду та етилацетат, та після цього ди-трет-бутилбікарбонат (251 мг). Реакційну суміш розділяли між органічним та водним шарами, та відділений водний шар знову

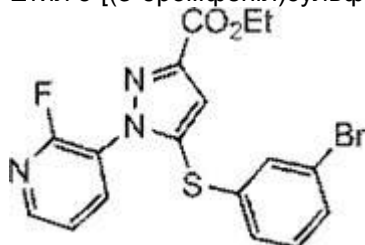
екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (елюент: гексан-етилацетат =9:1→2:1) з отриманням сполуки, вказаної у заголовку, у вигляді безкольорової олії (вихід 302 мг, вихід 85%).

^1H -ЯМР(CDCl_3) δ : 1,49 (9H, с), 2,34 (3H, с), 2,90 (3H, шс), 4,45 (2H, шс), 7,03 (1H, шс), 7,22-7,48 (5H, м), 7,85-7,97 (1H, м), 8,34 (1H, дт, $J=3,3, 1,6\text{Гц}$).

[0135]

Порівнювальний приклад 17

Етил 5-[(3-бромфеніл)сульфаніл]-1-(2-фторпіридин-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксилат

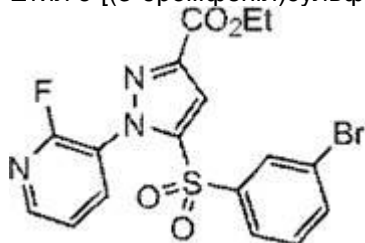


Розчин етил 1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-[(трифторметил)сульфаніл]окси-1H-піразол-3-карбоксилату (767 мг), 3-бромбензолтіолу (567 мг) та карбонату натрію (424 мг) у толуолі (10 мл) достатньо деаерували, додавали тріс(добензиліденацетон)дипаладію(0) (92 мг) та 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (116 мг), та суміш додатково деаерували. В атмосфері аргону при 110°C , реакційну суміш перемішували протягом 16 годин, та охолоджували до кімнатної температури. Етилацетат додавали та суміш фільтрували крізь основний силікагель. Фільтрат концентрували при пониженому тиску, та залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан-етилацетат = 9:1→2:1) з отриманням сполуки, вказаної у заголовку, у вигляді неочищеної жовтої олії (вихід 869 мг).

[0136]

Порівнювальний приклад 18

Етил 5-[(3-бромфеніл)сульфаніл]-1-(2-фторпіридин-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксилат



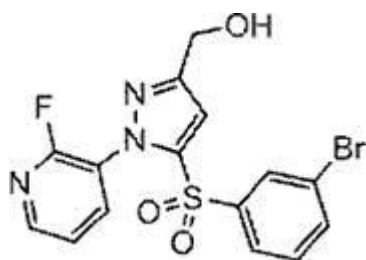
До розчину неочищеного етил 5-[(3-бромфеніл)сульфаніл]-1-(2-фторпіридин-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксилату (869 мг) у етилацетаті (10 мл) додавали 3-хлорпербензойну кислоту (2,73 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, обробляли насиченим водним розчином тіосульфату натрію та екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (елюент: гексан-етилацетат =19:1→4:1) з отриманням сполуки, вказаної у заголовку, у вигляді безкольорової олії (вихід 410 мг, 2 стадії вихід 45%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,41 (3H, т, $J=7,2\text{Гц}$), 4,45 (2H, к, $J=6,9\text{Гц}$), 7,31-7,46 (2H, м), 7,49-7,55 (1H, м), 7,60 (1H, т, $J=1,7\text{Гц}$), 7,63 (1H, с), 7,77 (1H, дк, $J=8,0, 1,0\text{Гц}$), 7,90 (1H, ддд, $J=9,1, 7,6, 1,9\text{Гц}$), 8,43 (1H, дт, $J=4,7, 1,6\text{Гц}$).

[0137]

Порівнювальний приклад 19

{5-[(3-бромфеніл)сульфаніл]-1-(2-фторпіридин-3-іл)-1H-піразол-3-іл}метанол



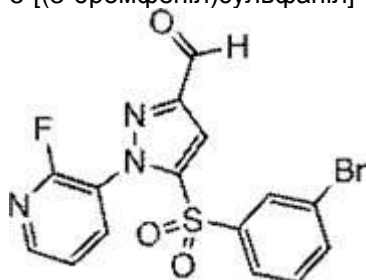
Розчин етил 5-[(3-бромфеніл)сульфаніл]-1-(2-фторпіридин-3-іл)-1Н-піразол-3-карбоксилату (467 мг) у тетрагідрофурани (5 мл) охолоджували до -78°C , та краплями додавали 1,5 моль/л розчин (2,7 мл) гідриду діізобутилалюмінію у толуолі. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин, обробляли 1 моль/л хлорводневої кислоти, та екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, та концентрували при пониженому тиску з отриманням сполуки, вказаної у заголовку, у вигляді жовтої олії (вихід 371 мг, вихід 88%).

^1H -ЯМР(CDCl_3) δ : 2,19 (1H, шс), 4,77 (2H, шс), 7,19 (1H, с), 7,29-7,43 (2H, м), 7,50 (1H, дк, $J=8,0, 1,0$ Гц), 7,60 (1H, т, $J=1,9$ Гц), 7,69-7,79 (1H, м), 7,88 (1H, ддд, $J=9,1, 7,6, 1,9$ Гц), 8,39 (1H, дт, $J=4,7, 1,6$ Гц).

[0138]

Порівнювальний приклад 20

5-[(3-бромфеніл)сульфаніл]-1-(2-фторпіридин-3-іл)-1Н-піразол-3-карбальдегід



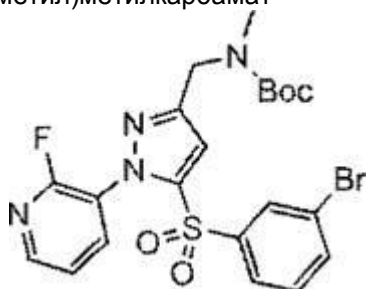
{5-[(3-бромфеніл)сульфаніл]-1-(2-фторпіридин-3-іл)-1Н-піразол-3-іл}метанол (371 мг) розчиняли у толуолі (5 мл), додавали діоксид марганцю (626 мг) та суміш перемішували при 90°C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували при пониженому тиску, та залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан-етилацетат = 19:1 \rightarrow 3:1) з отриманням сполуки, вказаної у заголовку, у вигляді безкольорової твердої речовини (вихід 280 мг, вихід 76%).

^1H -ЯМР(CDCl_3) δ : 7,32-7,42 (1H, м), 7,42-7,49 (1H, м), 7,53 (1H, дт, $J=7,9, 1,3$ Гц), 7,57-7,63 (2H, м), 7,78 (1H, дк, $J=7,9, 1,0$ Гц), 7,96 (1H, ддд, $J=9,1, 7,6, 2,1$ Гц), 8,47 (1H, дт, $J=4,9, 1,5$ Гц), 10,01 (1H, с).

[0139]

Порівнювальний приклад 21

Трет-бутил ((5-[(3-бромфеніл)сульфаніл]-1-(2-фторпіридин-3-іл)-1Н-піразол-3-іл)метил)метилкарбамат



До розчину 5-[(3-бромфеніл)сульфаніл]-1-(2-фторпіридин-3-іл)-1Н-піразол-3-карбальдегід (270 мг) у метанолі (3,5 мл) додавали метиламонію хлорид (49 мг), безводний сульфат магнію (119 мг) та триетиламін (73 мг). Після перемішування протягом 3 годин при кімнатній

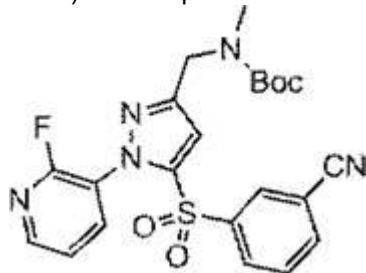
температурі, боргідрид натрію (37 мг) додавали охолоджуючи на льоду, та суміш додатково перемішували при кімнатній температурі протягом години. Розчинник випаровували при пониженому тиску. До залишку додавали воду та етилацетатом, та після цього ди-трет-бутил бікарбонат (215 мг). Реакційну суміш розділяли на органічний та водний шари, та відділений водний шар знову екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан-етилацетат =9:1→2:1) з отриманням сполуки, вказаної у заголовку, у вигляді безкольорової олії (вихід 315 мг, вихід 91%).

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ: 1,49 (9H, с), 2,90 (3H, шс), 4,46 (2H, шс), 7,08 (1H, шс), 7,30-7,43 (2H, м), 7,50 (1H, д, J=8,0Гц), 7,58 (1H, т, J=1,9Гц), 7,74 (1H, дк, J=8,2, 0,8Гц), 7,89 (1H, ддд, J=9,2, 7,5, 1,9Гц), 8,38 (1H, дт, J=4,9, 1,5Гц).

[0140]

Порівнювальний приклад 22

Трет-бутил (5-[(3-ціанофеніл)сульфаніл]-1-(2-фторпіридин-3-іл)-1H-піразол-3-іл)метил)метилкарбамат



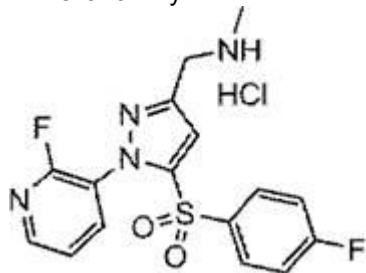
Розчин трет-бутил (5-[(3-бромфеніл)сульфаніл]-1-(2-фторпіридин-3-іл)-1H-піразол-3-іл)метил)метилкарбамату (315 мг) та ціаніду цинку (107 мг) у диметилформаміді (3 мл) достатньо деаерували, додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (138 мг), та суміш додатково деаерували. Після перемішування в атмосфері аргону при 110°C протягом 2 годин, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, промивали водою та насиченим сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: гексан-етилацетат =9:1→2:1) з отриманням сполуки, вказаної у заголовку, у вигляді жовтої олії (вихід 247 мг, вихід 87%).

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ: 1,50 (9H, с), 2,91 (3H, шс), 4,47 (2H, шс), 7,13 (1H, шс), 7,42 (1H, дд, J=7,9, 4,9Гц), 7,57-7,67 (1H, м), 7,70-7,83 (2H, м), 7,85-8,00 (2H, м), 8,41 (1H, дт, J=4,9, 1,3Гц).

[0141]

Приклад 1

Гідрохлорид 1-{5-[(4-фторфеніл)сульфаніл]-1-(2-фторпіридин-3-іл)-1H-піразол-3-іл}-N-метилметанаміну



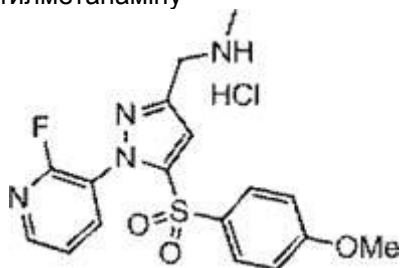
Трет-бутил (5-[(4-фторфеніл)сульфаніл]-1-(2-фторпіридин-3-іл)-1H-піразол-3-іл)метил)метилкарбамат (132 мг) розчиняли у етилацетаті (2 мл) та 2-пропанолі (1 мл), та додавали розчин (3 мл) 4 моль/л гідрохлорид-етилацетат. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, та залишок перекристалізували з суміші розчинників етанолу та етилацетату з отриманням сполуки, вказаної у заголовку, у вигляді безкольорових кристалів (вихід 83 мг, вихід 73%). Температура плавлення 211-214°C.

¹H-ЯМР(ДМСО-d₆) δ: 2,59 (3H, с), 4,25 (2H, с), 7,41-7,51 (2H, м), 7,52 (1H, с), 7,56-7,70 (3H, м), 8,11 (1H, ддд, J=9,5, 7,8, 1,9Гц), 8,51 (1H, дт, J=4,9, 1,5Гц), 9,24 (2H, шс).

[0142]

Приклад 2

Гідрохлорид 1-{1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-[(4-метоксифеніл)сульфаніл]-1H-піразол-3-іл}-N-метилметанаміну



5

Використовуючи спосіб, подібний до Порівнювального прикладу 7, 1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-[(4-метоксифеніл)сульфаніл]-1H-піразол-3-карбальдегід піддавали відновлювальному амінуванню, та синтезували сполуку, використовуючи розчин 4 моль/л гідрохлорид-етилацетат. Температура плавлення 222-225°C.

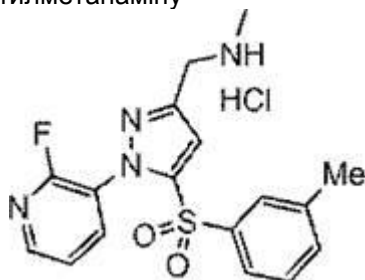
10

¹H-ЯМР(ДМСО-d₆) δ: 2,58 (3H, c), 3,85 (3H, c), 4,23 (2H, c), 7,06-7,15 (2H, м), 7,41-7,52 (3H, м), 7,60 (1H, дд, J=7,7, 5,0Гц), 8,07 (1H, ддд, J=9,6, 7,7, 1,9Гц), 8,44-8,58 (1H, м), 9,27 (2H, шс).

[0143]

Приклад 3

Гідрохлорид 1-{1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-[(3-метилфеніл)сульфаніл]-1H-піразол-3-іл}-N-метилметанаміну



20

Трет-бутил (({1-(2-фторпіридин-3-іл)-5-[(3-метилфеніл)сульфаніл]-1H-піразол-3-іл}метил)метилкарбамат (302 мг) розчиняли у етилацетаті (2 мл) та 2-пропанолі (1 мл), та додавали розчин (3 мл) 4 моль/л гідрохлорид-етилацетат. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з етанолу з отриманням сполуки, вказаної у заголовку, у вигляді безкольорових кристалів (вихід 216 мг, вихід 83%). Температура плавлення 202-205°C.

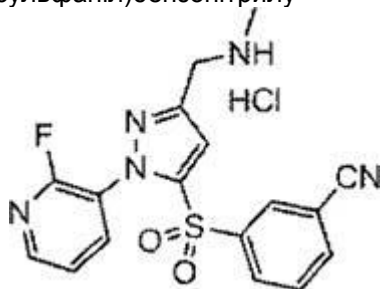
25

¹H-ЯМР(ДМСО-d₆) δ: 2,32 (3H, c), 2,59 (3H, c), 4,25 (2H, c), 7,25 (1H, c), 7,34-7,41 (1H, м), 7,46-7,53 (2H, м), 7,54-7,67 (2H, м), 8,09 (1H, ддд, J=9,5, 7,8, 1,9Гц), 8,51 (1H, дт, J=4,9, 1,5Гц), 9,24 (2H, шс).

[0144]

Приклад 4

Гідрохлорид 3-({1-(2-фторпіридин-3-іл)-3-[(метиламіно)метил]-1H-піразол-5-іл}сульфаніл)бензонітрилу



35

Трет-бутил (({5-[(3-ціанофеніл)сульфаніл]-1-(2-фторпіридин-3-іл)-1H-піразол-3-іл}метил)метилкарбамат (247 мг) розчиняли у етилацетаті (2 мл) та 2-пропанолі (1 мл), та додавали розчин (3 мл) 4 моль/л гідрохлорид-етилацетат. Після перемішування при кімнатній

температурі протягом 3 годин, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, та залишок перекристалізували з суміші розчинників етанолу та води з отриманням сполуки, вказаної у заголовку, у вигляді безколієвих кристалів (вихід 184 мг, вихід 86%). Температура плавлення 237-240°C.

5 ^1H -ЯМР(DMCO-d_6) δ : 2,60 (3H, c), 4,26 (2H, c), 7,58-7,67 (2H, м), 7,79-7,88 (1H, м), 7,88-7,96 (1H, м), 8,04 (1H, т, $J=1,7\text{Гц}$), 8,14 (1H, ддд, $J=9,6, 7,7, 2,1\text{Гц}$), 8,28 (1H, дт, $J=7,6, 1,3\text{Гц}$), 8,47-8,58 (1H, м), 9,25 (2H, шс).

[0145]

Експериментальний Приклад 1

10 Тест на активність інгібування протонкалієвої-аденозотрифосфатази (H^+, K^+ -АТФаза)

За способом Wallmark et al. [Biochim. Biophys. Acta, 728, 31 (1983)] одержували мікосомальну фракцію слизової оболонки шлунку свині. Спочатку, видаляли шлунок, промивали водопровідною водою, та занурювали у 3 моль/л хлорид натрію, та поверхню слизової оболонки протирали паперовою серветкою. Видаляли слизову оболонку шлунку, подрібнювали, та гомогенізували у розчині 0,25 моль/л цукрози (pH 6,8), який містив 1 ммоль/л ЕДТА та 10 ммоль/л тріс-хлорводневої кислоти, використовуючи політрон (Kinematica). Отриманий гомогенат центрифугували при 20,000×g протягом 30 хв. та супернатант центрифугували при 100,000×g протягом 90 хв. Осад суспендували у 0,25 моль/л розчині цукрози, суспензію переносили в 0,25 моль/л розчин цукрози, який містив 7,5% Ficoll, та центрифугували при 100,000×g протягом 5 годин. Відбирали фракцію, що містила поверхню розділу між двома фазами, та промивали на центрифугу 0,25 моль/л розчином цукрози.

[0146]

Отриману мікосомальну фракцію використовували як композицію для протонкалієвої-аденозотрифосфатази.

25 [0147]

До 50 ммоль/л HEPES-Тріс буферу (5 ммоль/л хлорид магнію, 10 ммоль/л хлорид калію, 10 ммоль/л валіноміцин, pH=6,5, 40 мкл), що містив 2,5 мкг/мл ферментного препарату на основі концентрації білку, додавали досліджувану сполуку (5 мкл), розведену у 10% розчині диметилсульфоксиду, та суміш інкубували при 37°C протягом 30 хв. Сольовий розчин 2 ммоль/л аденозин трифосфат тріс (50 ммоль/л HEPES-тріс буфер (5 ммоль/л хлорид магнію, pH 6,5), 5 мкл) додавали щоб розпочати ферментативну реакцію. Ферментативну реакцію здійснювали при 37°C протягом 20 хв, та після цього розчин малахітового зеленого (суміш 0,12% малахітовий зелений, сульфат (2,5 моль/л), 7,5% молібдат амонію та 11% Tween 20 у співвідношенні 100:25:2, 15 мкл) додавали, щоб зупинити реакцію. Реакційну суміш залишали при кімнатній температурі протягом 15 хв., та отриманий продукт реакції неорганічний фосфор та малахітовий зелений вимірювали колориметричним підрахуванням при довжині хвилі 610 нм. Більш того, кількість неорганічної фосфорної кислоти у реакційному розчині, що не містив хлориду калію, вимірювали таким же чином, та значення розраховували зі значення отриманого у присутності хлориду калію, завдяки чому вимірювали активність протонкалієвої-аденозотрифосфатази. Рівень інгібування (%) визначали з значення активності контролю та кожної концентрації досліджуваної сполуки, та визначали 50% інгібіторної концентрації (IC_{50}) протонкалієвої-аденозотрифосфатази. Результати показані на Таблиці 1.

[0148]

Експериментальний Приклад 2

45 Значення pKa розраховували, використовуючи the Physchem Batch (Ver.10) of Advanced Chemistry Development, Inc. Результати показані на Таблиці 1.

[0149]

Експериментальний Приклад 3

Тест на вміст АТФ

50 Людську гепатоклітинну лінію карциноми печінки HepG2 (ATCC No.HB-8065) витримували та субкультивували при 5% CO_2 , 37°C в Dulbecco's модифікованому Eagle середовищі (DMEM; Invitrogen), що містить 10% сироватку ембріону бика (FBS; TRACE SCIENTIFIC LTD.), 1 ммоль/л піруват натрію (Invitrogen), 2 ммоль/л L-глутамін (Invitrogen), 50 МО/мл пеніцилін (Invitrogen), 50 мкг/мл стрептоміцин (Invitrogen). Тестовий реагент доводили до 10 mM DMCO , та розводили середовищем DMEM, що містило 0,5% FBS, 1 ммоль/л піруват натрію, 2 ммоль/л L-глутамін, 50 МО/мл пеніцилін, 50 мкг/мл стрептоміцин до кінцевої концентрації DMCO 0,1%. HepG2 (2×10^4 клітин/лунку) культивували на 96 лунковому білому планшеті (Costar) разом з тестовим реагентом при 5% CO_2 , 37°C. Після одного дня культивування, вимірювали вміст внутрішньоклітинного АТФ за допомогою ATPLite™ (PerkinElmer Life Sciences). Результати

показані на Таблиці 1 як відносне значення (%) до контролю (що не містив сполуку) при 100 мкМ ($n \geq 3$, середнє \pm SD).

[0150]

Експериментальний Приклад 4

5 Тест на активність каспази-3/7

Клітини культивували протягом доби за способом подібним до способу Експериментального Прикладу 3, та внутрішньоклітинна активність каспази-3/7 вимірювали за допомогою аналізу Caspase-Glo 3/7 Assay (Promega). Результати показані на Таблиці 1 як відносна активність (%) кожного тестового реагента, де максимальне значення активності каспази-3/7 при експозиції стауроспорину приймали за 100%, та активність без додавання тестового реагенту приймали за 0% ($n \geq 3$, середнє \pm SD).

Експериментальний Приклад 5

Тест на пригнічення гістамін-стимульованої секреції кислоти на анестезованих пацюках

15 Віком 7-тижнів Jcl: SD пацюків чоловічої статі не годували протягом 24 годин та використовували для експерименту. Під анестезією з уретаном (1,2 г/кг, i.p.), черевний відділ розрізали повздовж середньої спинної лінії та лігували пілоричне кільце. Досліджувану сполуку (1 мг/кг) вводили внутрішньовенно, очерединний надріз зашивали, та підшкірно вводили дигідрохлорид гістаміну (30 мг/кг/10 мл), розведений у фізіологічному сольовому розчині. Через 3 години після введення гістаміну, пацюків вбивали вуглекислим газом. Виймали шлунок та збирали акумульовану шлункову рідину. Вимірювали кількість шлункової рідини, та рівень кислоти вимірювали, використовуючи титрувальний апарат для кислот COM-555 (HIRANUMA SANGYO Co., Ltd.), та отриманий результат брали за рівень секреції кислоти. Рівень пригнічення секреції кислоти досліджуваною сполукою визначали по відношенню до контролю. Результати показані на Таблиці.

25

Таблиця

№ Пр.	Інгібіторна активність H^+/K^+ -АТФази (IC_{50} , нМ)	Значення рКа (розраховане)	Вміст АТФ (% 100 мкМ)	Активність каспази-3/7 (% 100 мкМ)	Рівень інгібування секреції кислоти у пацюків (% 1 мг/кг, внутрішньовенне введення, пацюк)
1	120	7,46	95,9	0,1	98
2	350	7,52	-	-	82
3	88	7,50	90,1	-0,2	95
4	230	7,40	98,5	1,0	99

3 результатів Таблиці 1, зрозуміло, що сполука (I) даного винаходу проявляє покращену H^+/K^+ -АТФаза інгібіторну активність та нижче значення рКа, та проявляє надзвичайно низьку цитотоксичність навіть при високих концентраціях. Більш того, значне пригнічення секреції кислоти було підтверджено внутрішньовенним введенням пацюкам.

30

Промислова придатність

[0151]

Сполука (I) даного винаходу покращене інгібування протонної помпи. Звичайні інгібітори протонної помпи, такі як омепразол, лансопразол, тощо, перетворюються на активні форми у кислотному середовищі парієтальних клітин шлунку та формують ковалентний зв'язок з залишком цистеїну H^+/K^+ -АТФази, та безповоротно інгібують ферментативну активність. Навпаки, сполука (I) інгібує активність протонної помпи (H^+/K^+ -АТФаза) зворотнім та K^+ конкурентним інгібіторним шляхом, та як результат пригнічує секрецію кислоти. Тому, це іноді називають кальцій-конкурентний блокатор кислоти (P-CAB), або антагоніст кислотної помпи (АРА). Сполука (I) швидко проявляє свою дію, показує максимальну ефективність від початку введення, та менше залежить від генетичного поліморфізму (менша різниця між пацієнтами). Більш того, завдяки тому, що сполука має замісники R^2 та R^3 у м-положенні та п-положенні фенольної групи, відповідно, вона може мати покращену фармакокінетику та одночасно більш сильну фармакологічну дію та нижчу цитотоксичність, у порівнянні зі звичайними сполуками, які мають інгібіторну дію на протонну помпу. Відповідно, даний винахід забезпечує клінічно придатний агент для профілактики або лікування наступних хвороб: пептична виразка (наприклад, виразка шлунку, дуоденальна виразка, анастомозна виразка, виразка, викликана нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, виразка, викликана постоперативним стресом тощо), синдром Золінгера-Елісона, гастрит, ерозійний езофагіт, рефлюксний езофагіт,

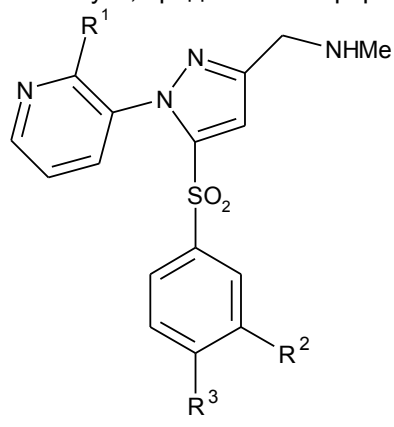
45

симптоматична гастроєзофогальна рефлексна хвороба (Симптоматична ГЕРХ), стравохід Барретта, функціональна диспепсія, рак шлунку, MALT-лімфома шлунку або підвищена кислотність; або пригнічувачем крововиливу верхнього відділу шлунково-кишкового тракту внаслідок пептичної виразки, гостра стресова виразка, геморагічний гастрит або інвазійний стрес; тощо. Завдяки тому, що сполука (I) проявляє низьку токсичність та має покращену розчинність у воді, *in vivo* кінетику та ефективність, вона є придатною для використання у фармацевтичній композиції. Завдяки тому, що сполука (I) є стабільною навіть у кислотних умовах, її можна вводити орально як звичайну таблетку тощо, без формування у кишкову лікарську форму. Це надає перевагу в тому, що лікарська форма (таблетка) може мати менший розмір, та легко ковтається пацієнтами, зокрема людьми похилого віку та дітьми. Більш того, завдяки тому що така таблетка не має уповільненого вивільнення внаслідок відсутності кишкового покриття, початок інгібіторної дії на секрецію шлункової кислоти є швидким, та швидко прибираються симптоми, так і як біль тощо.

Ця заявка базується на патентній заявці № 2009-077078, поданій в Японії, вміст якої повністю включено у даному документі.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Сполука, представлена формулою (I)



де R^1 є замісником, R^2 означає (i) атом водню, (ii) C_{1-6} -алкіл, який необов'язково містить атом галогену, або (iii) ціаногрупу, R^3 означає (i) атом водню, (ii) атом галогену, (iii) ціаногрупу, (iv) C_{1-6} -алкіл, який необов'язково містить атом галогену, або (v) C_{1-6} -алкокси, який необов'язково містить атом галогену, один з R^2 та R^3 означає атом водню та інший є замісником, що не є атомом водню, або її сіль.

2. Сполука за п. 1, де R^1 означає замісник, який складається з 1-7 атомів, окрім атома водню, або її сіль.

3. Сполука за п. 1, де R^1 означає атом галогену, ціаногрупу, необов'язково заміщений C_{1-6} -алкіл або необов'язково заміщений C_{1-6} -алкокси, або її сіль.

4. Сполука за п. 1, де R^2 означає атом водню, C_{1-6} -алкіл або ціаногрупу, або її сіль.

5. Сполука за п. 1, де R^3 означає атом водню, атом галогену, C_{1-6} -алкіл або C_{1-6} -алкокси, або її сіль.

6. 1-{5-[(4-Фторфеніл)сульфаніл]-1-(2-фторпіридин-3-іл)-1H-піразол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль.

7. 1-{1-(2-Фторпіридин-3-іл)-5-[(4-метоксифеніл)сульфаніл]-1H-піразол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль.

8. 1-{1-(2-Фторпіридин-3-іл)-5-[(3-метилфеніл)сульфаніл]-1H-піразол-3-іл}-N-метилметанамін або його сіль.

9. 3-{[1-(2-Фторпіридин-3-іл)-3-[(метиламіно)метил]-1H-піразол-5-іл]сульфаніл}бензонітрил або його сіль.

10. Лікарський засіб, який містить сполуку за п. 1 або її сіль.

11. Лікарський засіб за п. 10, який є інгібітором секреції кислоти.

12. Лікарський засіб за п. 10, який є кальцій-конкурентним блокатором кислоти.

13. Лікарський засіб за п. 10, який є агентом для профілактики або лікування наступних хвороб: пептична виразка, синдром Золінгера-Елісона, гастрит, рефлюксний езофагіт, симптоматична гастроєзофогальна рефлюксна хвороба (симптоматична ГЕРХ), стравохід Барретта, функціональна диспепсія, рак шлунку, MALT-лімфома шлунку, виразка, викликана

нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, або підвищена кислотність або виразка, викликана постопераційним стресом; або пригнічувачем крововиливу верхнього відділу шлунково-кишкового тракту внаслідок пептичної виразки, гострої стресової виразки, геморагічного гастриту або інвазійного стресу.

- 5 14. Спосіб профілактики або лікування наступних хвороб: пептична виразка, синдром Золінгера-Елісона, гастрит, рефлюксний езофагіт, симптоматична гастроезофагальна рефлюксна хвороба (симптоматична ГЕРХ), стравохід Барретта, функціональна диспепсія, рак шлунка, MALT-лімфома шлунка, виразка, викликана нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, або підвищена кислотність або виразка, викликана постопераційним стресом; спосіб
- 10 пригнічення крововиливу верхнього відділу шлунково-кишкового тракту внаслідок пептичної виразки, гострої стресової виразки, геморагічного гастриту або інвазійного стресу, в якому здійснюють введення ефективної кількості сполуки сполука за п. 1 або її солі.
- 15 15. Застосування сполуки за п. 1 або її солі для виготовлення агента для профілактики або лікування наступних хвороб: пептична виразка, синдром Золінгера-Елісона, гастрит, рефлюксний езофагіт, симптоматична гастроезофагальна рефлюксна хвороба (симптоматична ГЕРХ), стравохід Барретта, функціональна диспепсія, рак шлунка, MALT-лімфома шлунка, виразка, викликана нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, або підвищена кислотність або виразка, викликана постопераційним стресом; або пригнічувача крововиливу
- 20 верхнього відділу шлунково-кишкового тракту внаслідок пептичної виразки, гострої стресової виразки, геморагічного гастриту або інвазійного стресу.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601