



УКРАЇНА

(19) UA (11) 83311 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/4433 (2006.01)

A61K 31/453 (2006.01)

A61K 31/496

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

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

(54) 3-АМІНОЦИКЛОПЕНТАНКАРБОКСАМІДИ ЯК МОДУЛЯТОРИ ХЕМОКІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ

1

2

(21) a200613944

(22) 27.06.2005

(86) PCT/US2005/022909, 27.06.2005

(31) 60/583,482

(32) 28.06.2004

(33) US

(31) 60/624,481

(32) 01.11.2004

(33) US

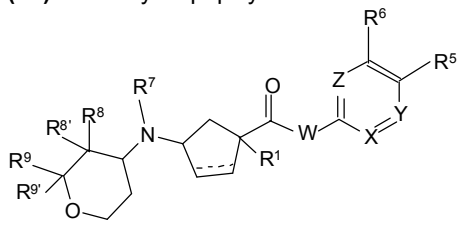
(46) 25.06.2008, Бюл.№ 12, 2008 р.

(72) СЮЕ ЧУ-БЯО, ЧЖЕН ЧАНШЕН, ФЕН ХАО,
КСІА МАЙКЛ, ГЛЕНН ДЖОЗЕФ, ЦАО ГАНЬФЕН,
МЕТКАФ БРАЙАН В.

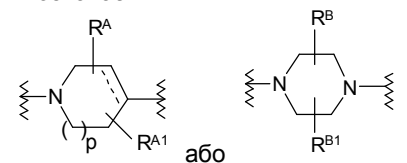
(73) ІНСАЙТ КОРПОРЕЙШН

(56) US 2003/0229121 A1

(57) 1. Сполука формули I:



або її фармацевтично прийнятна сіль або проліки,
де:
переривчаста лінія вказує необов'язковий зв'язок;
W означає:



V означає N, NO або CR⁵;
X означає N, NO або CR²;
Y означає N, NO або CR³;
Z означає N, NO або CR⁴; де не більше ніж один з
V, X, Y і Z означає NO;

R^A, R^{A1}, R^B або R^{B1}, кожний, незалежно означає H,
OH, галоген, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкеніл, C₁₋₆алкініл, C₁₋₆
галогеналкеніл, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси,
гетероцикліл, карбоцикліл, NR¹⁰R¹², NR¹⁰CO₂R¹¹,

NR¹⁰CONR¹⁰R¹², NR¹⁰SO₂NR¹⁰R¹², NR¹⁰-SO₂-R¹¹, CN,
CONR¹⁰R¹², CO₂R¹⁰, NO₂, SR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰ або
SO₂-NR¹⁰R¹²;

R¹ означає C₁₋₆алкіл, C₁₋₆галогеналкіл, C₁₋₆
гідроксіалкіл, -(C₀₋₆алкіл)-O-(C₁₋₆алкіл), -(C₀₋₆
алкіл)-S-(C₁₋₆алкіл), -(C₀₋₆алкіл)-(C₃₋₇циклоалкіл)-
(C₀₋₆алкіл), OH, OR¹⁰, SR¹⁰, COR¹¹, CO₂R¹⁰,
CONR¹⁰R¹², карбоцикліл, гетероцикліл, CN,
NR¹⁰R¹², NR¹⁰SO₂R¹⁰, NR¹⁰COR¹⁰, NR¹⁰CO₂R¹⁰,
NR¹⁰CONR¹², CR¹⁰R¹¹CO₂R¹⁰ або CR¹⁰R¹¹OCOR¹⁰,
R², R³, R⁴, R⁵ і R⁶, кожний, незалежно означає H,
OH, галоген, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆галогеналкіл, C₁₋₆
алкокси, C₁₋₆галогеналкокси, C₁₋₆тіоалкокси,
NR¹⁰R¹², NR¹⁰CO₂R¹¹, NR¹⁰CONR¹⁰R¹²,
NR¹⁰SO₂NR¹⁰R¹², NR¹⁰-SO₂-R¹¹, гетероцикліл, кар-
боцикліл, карбоциклілокси, гетероциклілокси, CN,
NO₂, COR¹¹, CONR¹⁰R¹², CO₂R¹⁰, NO₂, SR¹⁰, SOR¹⁰,
SO₂R¹⁰ або SO₂-NR¹⁰R¹²;

R⁷ означає H або C₁₋₆алкіл, необов'язково заміще-
ний 1-3 замісниками, вибраними з галогену, OH,
CO₂H, CO₂-(C₁₋₆алкілу) або C₁₋₃алкокси;
R⁸ означає C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси, C₃₋₆
циклоалкілокси або OH;

R⁸ означає H;

R⁹ і R⁹, кожний, незалежно означає H, C₁₋₆алкіл,
галоген, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси, C₃₋₆
циклоалкіл, C₃₋₆циклоалкілокси, OH, CO₂R¹⁰,
OCOR¹⁰, де зазначений C₁₋₆алкіл може бути не-
обов'язково заміщений одним або декількома за-
місниками, вибраними з F, C₁₋₃алкокси, OH або
CO₂R¹⁰;

або R⁹ і R⁹ разом з атомом вуглецю, до якого вони
приєднані, утворюють 3-7-членну спіроциклільную
групу;

R¹⁰ означає H, C₁₋₆алкіл, бензил, феніл або C₃₋₆
циклоалкіл, де зазначені C₁₋₆алкіл, бензил, феніл
або C₃₋₆циклоалкіл можуть бути необов'язково за-
міщені 1-3 замісниками, вибраними з галогену, OH,
C₁₋₃алкілу, C₁₋₃галогеналкілу, C₁₋₃алкокси, C₁₋₆
галогеналкокси, CO₂H і CO₂-(C₁₋₆алкілу);

R¹¹ означає H, OH, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкокси, бензил,
феніл, бензилокси, фенілокси, C₃₋₆циклоалкіл або
C₃₋₆циклоалкілокси, де зазначені C₁₋₆алкіл, C₁₋

(13) C2

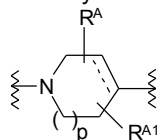
(11) 83311

(19) UA

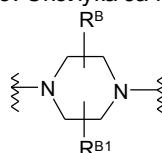
6алкокси, бензил, феніл, бензилокси, фенілокси, С₃₋₆циклоалкіл або С₃₋₆циклоалкілокси можуть бути необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з галогену, ОН, С₁₋₃алкілу, С₁₋₃алкокси, СО₂Н і СО₂-(С₁₋₆алкілу) і CF₃;

R¹² означає Н, С₁₋₆алкіл, бензил, феніл або С₃₋₆циклоалкіл, де зазначені С₁₋₆алкіл, бензил, феніл або С₃₋₆циклоалкіл можуть бути необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з галогену, ОН, С₁₋₃алкілу, С₁₋₃галогеналкілу, С₁₋₃алкокси, С₁₋₃галогеналкокси, СО₂Н і СО₂-(С₁₋₆алкілу), і р дорівнює 0 або 1.

2. Сполука за п. 1, де W означає:



3. Сполука за п. 1, де W означає:



4. Сполука за п. 1, де V означає CR⁵.

5. Сполука за п. 1, де X означає CR².

6. Сполука за п. 1, де Y означає CR³.

7. Сполука за п. 1, де Z означає CR⁴.

8. Сполука за п. 1, де X означає CR², Y означає CR³ і Z означає CR⁴.

9. Сполука за п. 1, де V означає CR⁵, X означає CR², Y означає CR³ і Z означає CR⁴.

10. Сполука за п. 1, де R^A, R^{A1}, R^B або R^{B1}, кожний, незалежно означає Н, ОН, галоген, С₁₋₆алкіл, С₁₋₆алкеніл, С₁₋₆алкініл, С₁₋₆галогеналкіл, С₁₋₆алкокси або С₁₋₆галогеналкокси.

11. Сполука за п. 1, де R^A, R^{A1}, R^B або R^{B1}, кожний, незалежно означає Н, ОН або С₁₋₆алкокси.

12. Сполука за п. 1, де R^A, R^{A1}, R^B або R^{B1}, кожний, незалежно означає Н або ОН.

13. Сполука за п. 1, де R¹ означає С₁₋₆алкіл, С₁₋₆гідроксіалкіл, -(С₀₋₆алкіл)-О-(С₁₋₆алкіл) або гетероциклі.

14. Сполука за п. 1, де R¹ означає С₁₋₆алкіл.

15. Сполука за п. 1, де R¹ означає проп-2-іл.

16. Сполука за п. 1, де один з R⁵ і R⁶ відрізняється від Н.

17. Сполука за п. 1, де один з R⁵ і R⁶ означає С₁₋₄галогеналкіл.

18. Сполука за п. 1, де R⁶ означає С₁₋₄галогеналкіл.

19. Сполука за п. 1, де R⁶ означає CF₃.

20. Сполука за п. 1, де R⁷ означає Н.

21. Сполука за п. 1, де R⁸ означає С₁₋₃алкокси або С₁₋₃галогеналкокси.

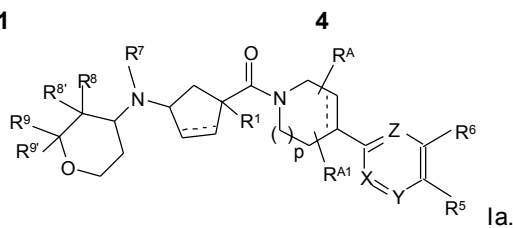
22. Сполука за п. 1, де R⁸ означає С₁₋₃алкокси.

23. Сполука за п. 1, де R⁸ означає метокси.

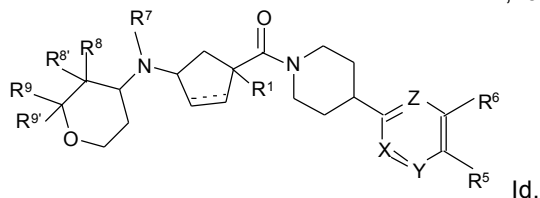
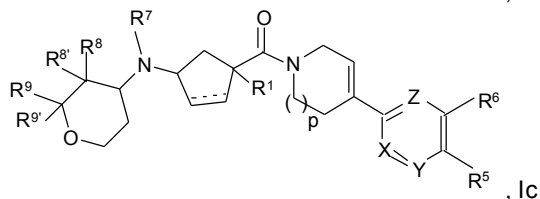
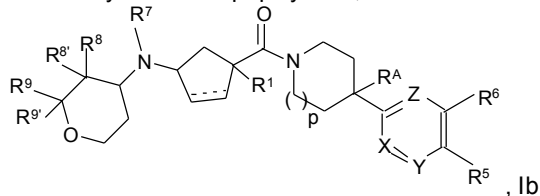
24. Сполука за п. 1, де R⁸ означає етокси.

25. Сполука за п. 1, де R⁹ і R^{9'} обидва означають Н.

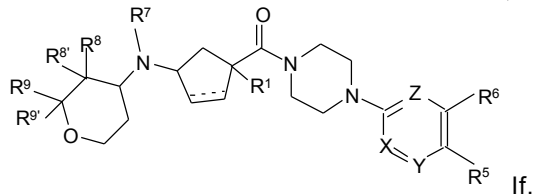
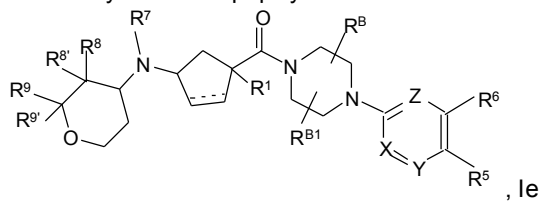
26. Сполука за п. 1 формули Ia:



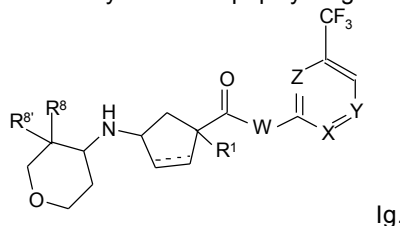
27. Сполука за п. 1 формули Ib, Ic або Id:



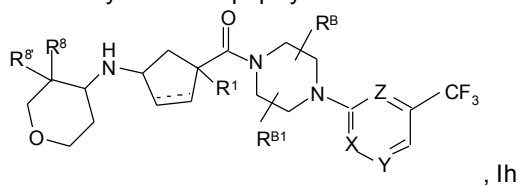
28. Сполука за п. 1 формули Ie або If:

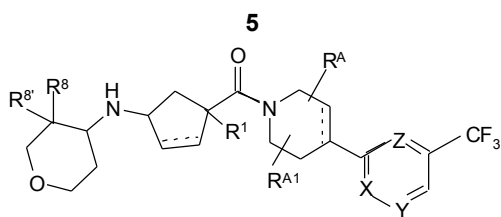


29. Сполука за п. 1 формули Ig:



30. Сполука за п. 1 формули Ih або Ii:





ii.

31. Сполука за п. 1, яку вибирають з групи, яка включає:

N-[(1R,3S)-3-ізопропіл-3-((4-[3-(трифторметил)феніл]піперазин-1-іл)карбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-амін;

3-етокси-Н-[(1R,3S)-3-ізопропіл-3-({4-[3-(трифторметил)феніл]піперазин-1-іл}карбоніл)циклопентил]тетрагідро-2H-піран-4-амін:

N-[(1R,3S)-3-ізопропіл-3-({4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл}карбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-амін:

N-[(1R,3S)-3-ізопропіл-3-({4-[5-(трифторметил)піридин-3-іл]піперазин-1-іл}карбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідро-2Н-піран-4-амін:

N-[(1R,3S)-3-ізопропіл-3-[(4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл)карбоніл]-циклопентил]-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-амін:

1-((1S,3R)-1-ізопропіл-3-[(3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно]-цикло пентил)карбоніл)-4-фенілпіперидин-4-ол;

1-((1S,3R)-1-ізопропіл-3-[(3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно]-цикло пентил)карбоніл)-4-[2-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол;

1-[[[(1S,3R)-1-ізопропіл-3-{[3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл]аміно}-цикло пентил)карбоніл]-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол;

1-[[[(1S,3R)-1-ізопропіл-3-{[3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл]аміно}-цикло пентил)карбоніл]-4-[4-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол;

N-((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[4-[2-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]циклопентил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-амін;

N-((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[4-[3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]циклопентил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-амін;

3-етокси-N-((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[4-[3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]циклопентил)тетрагідро-2H-піран-4-амін:

N-((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[4-(трифторметил)-3,6'-дигідро-2,4'-біпіридин-1'(2'H)-іл]карбоніл)циклопентил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-амін:

N-((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[5-(трифторметил)-3,6'-дигідро-3,4'-біпіридин-1'(2'H)-іл]карбоніл)циклопентил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-амін;

N-[(1R,3S)-3-ізопропіл-3-({4-[4-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл)карбоніл[циклопентил]-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-амін];

N-[(1R,3S)-3-ізопропіл-3-({4-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-

83311

6

іл}карбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідро-2Н-піран-4-амін:

N-[(1R,3S)-3-ізопропіл-3-(4-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)цикло пентил]-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-амін;

N-[(1R,3S)-3-ізопропіл-3-(4-[6-метил-4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)цикло пентил]-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-амін;

(4R)-N-[(1R,3S)-3-ізопропіл-3-[4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-1-ілкарбоніл]циклопентил]-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-амін;

2-[(1R,3S)-3-[(3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно]-1-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]пропан-2-ол:

2-[(1R,3S)-3-[(4R)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл]аміно-1-(4-[4-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]пропан-2-ол:

2-[(1S,3S)-3-[(3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно]-1-(4-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]пропан-2-ол:

N-[(1S,3S)-3-етил-3-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-амін:

(4R)-N-[(1R,3S)-3-етил-3-(4-[4-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-амін:

N-[(1S,3S)-3-етил-3-(4-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-амін;
(4R)-N-[(1R,3S)-3-метил-3-(4-[4-

(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-амін;

(4R)-3-метокси-N-[(1R,3S)-3-(2-метоксіетил)-3-(4-[4-(трифторметил)-піридин-2-іл)]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентилтетрагідро-2H-піран-4-амін;

3-метокси-N-[(1S,3S)-3-(2-метоксіетил)-3-(4-[4-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)цикло пентил]тетрагідро-2H-піран-4-амін;

(4R)-N-[(1R,3S)-3-(етоксиметил)-3-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-амін:

(4R)-N-[(1R,3S)-3-(етоксиметил)-3-(4-[4-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідпіран-4-амін:

(4R)-3-метокси-N-[(1R,3S)-3-(метоксиметил)-3-(4-[4-(трифторметил)-піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)цикло пентил]тетрагідро-2H-піран-4-амін;

(4R)-3-метокси-N-[(1R,3S)-3-(метоксиметил)-3-(4-[4-(трифторметил)-піримідин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]тетрагідро-2H-піран-4-амін:

(4R)-3-метокси-N-[(1R,3S)-3-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]-3-(4-[4-

(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл]циклопентил]тетрагідро-2H-піран-4-амін і (4R)-3-метокси-N-[(1R,3S)-3-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]-3-(4-[4-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл]циклопентил]тетрагідро-2H-піран-4-амін; або її фармацевтично прийнятна сіль.

32. Композиція, яка містить сполуки за будь-яким з пп. 1-31 і фармацевтично прийнятний носій.

33. Спосіб модуляції активності хемокінового рецептора, який включає приведення в контакт зазначеного хемокінового рецептора зі сполукою за будь-яким з пп.1-31.

34. Спосіб за п. 33, де зазначений хемокіновий рецептор являє собою CCR2 або CCR5.

35. Спосіб за п. 33, де зазначена модуляція являє собою інгібування.

36. Спосіб за п. 33, де зазначена сполука інгібує і CCR2, і CCR5.

37. Спосіб лікування захворювання, асоційованого з експресією або активністю хемокінового рецептора, у пацієнта, який включає введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп.1-31.

38. Спосіб за п. 37, де зазначений хемокіновий рецептор являє собою CCR2 або CCR5.

39. Спосіб за п. 37, де зазначене захворювання являє собою запальне захворювання.

40. Спосіб за п. 37, що додатково включає введення протизапального засобу.

41. Спосіб за п. 40, де зазначений протизапальний засіб являє собою антитіло.

42. Спосіб за п. 37, де зазначене захворювання являє собою імунний розлад.

43. Спосіб за п. 37, де зазначене захворювання являє собою ревматоїдний артрит, атеросклероз, вовчак, розсіяний склероз, невропатичний біль, реакцію відторгнення трансплантата, діабет або ожиріння.

44. Спосіб за п. 37, де зазначене захворювання являє собою рак.

45. Спосіб за п. 44, де зазначений рак характеризується наявністю асоційованих з пухлиною макрофагів.

46. Спосіб за п. 44, де зазначений рак являє собою рак молочної залози, рак яєчника або множинну мієлому.

47. Спосіб за п. 37, де зазначене захворювання або стан являє собою вірусну інфекцію.

48. Спосіб за п. 47, де зазначена вірусна інфекція являє собою ВІЛ-інфекцію.

49. Спосіб лікування ВІЛ-інфекції у пацієнта, який включає введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-31.

50. Спосіб за п. 49, який додатково включає одночасне або послідовне введення щонайменше одного противірусного засобу.

Даний винахід стосується сполук, які модулюють активність хемокінових рецепторів, таких як CCR2 і CCR5. У деяких варіантах здійснення сполуки даного винаходу модулюють як CCR2, так і CCR5. Сполуки можуть бути корисні, наприклад, для лікування захворювань, асоційованих з експресією або активністю хемокінового рецептора.

Міграція і транспорт лейкоцитів з кровоносних судин в уражені захворюванням тканини залучаються в ініціацію нормальних запальних реакцій організму, спрямованих на боротьбу із захворюванням. Процес, відомий також як рекрутинг лейкоцитів, пов'язаний з виникненням і прогресуванням загрозливого для життя запалення, а також виснажуючих організм аутоімунних захворювань. Патологія, що розвивається при таких захворюваннях, пов'язана з атакою імунної системи організму, спрямованою на нормальні тканини. Відповідно, запобігання і блокування рекрутингу лейкоцитів у тканині-мішені при запальному аутоімунному захворюванні і раку будуть дуже ефективними підходами в терапевтичній інтервенції.

Різні класи лейкоцитарних клітин, які залучаються в клітинні імунні реакції, включають моноцити, лімфоцити, нейтрофіли, еозинофіли і базофіли. У більшості випадків лімфоцити являють собою клас лімфоцитів, які ініціюють, координують і підтримують хронічні запальні реакції, і в цьому зв'язку, бажано перешкоджати надходженню даних клітин у сайти запалення. Лімфоцити притягують моноцити до тканинних сайтів, які разом з лі-

мфоцитами відповідають за більшу частину фактичних ушкоджень тканин, що мають місце при запаленні. Відомо, що інфільтрація лімфоцитів і/або моноцитів приводить до розвитку широкого кола хронічних аутоімунних захворювань, а також реакції відторгнення трансплантованих органів. Такі захворювання включають, але без обмеження, ревматоїдний артрит, хронічний контактний дерматит, запальне захворювання кишечника, вовчак, системний червоний вовчак, розсіяний склероз, атеросклероз, псоріаз, саркоїдоз, ідіопатичний легеневий фіброз, дерматоміозит, пемфігоїд шкіри і споріднені захворювання (наприклад, викликані *Pemphigus vulgaris*, *P. foliaceus*, *P. erythematosus*), гломерулонефрити, васкуліти, гепатит, діабет, реакцію відторгнення алотрансплантату і реакцію «трансплантат проти організму хазяїна».

Процес, в ході якого лейкоцити залишають кровотік, накопичуються в сайтах запалення і приводять до початку захворювання, як вважається, включає щонайменше три стадії, які були описані як (1) згортання, (2) активація/щільна адгезія і (3) міграція через ендотелій [Springer, T.A., *Nature* 346: 425-433 (1990); Lawrence and Springer, *Cell* 65: 859-873 (1991); Butcher, E.C., *Cell* 67: 1033-1036 (1991)]. Друга стадія опосередкована на молекулярному рівні дією хемоатрактуючих рецепторів. Хемоатрактуючі рецептори на поверхні лейкоцитів далі зв'язують хемоатрактуючі хемокіни, які секретуються клітинами в сайті ушкодження або інфек-

ції. Зв'язування рецептора активує лейкоцити, підвищує адгезивність молекул адгезії, які залучаються в міграцію через ендотелій і прискорюють спрямовану міграцію клітин до джерела хемоатрактуючого хемокіну.

Хемотаксичні хемокіни (лейкоцитарні хемоатрактуючі/активуючі фактори), також відомі як хемокіни, інакше названі інтерцинами і SIS хемокінами, являють собою групу запальних/імунomodуючих поліпептидних факторів з молекулярною масою 6-15 кДа, які вивільняються більшим числом клітин, таких як макрофаги, моноцити, еозинофіли, нейтрофіли, фібробласти, клітини ендотелію судин, гладком'язові клітини і огрядні клітини, у сайтах запалення [див. огляди: Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998) and Rollins, *Blood*, 90, 909-928 (1997)]. Крім того, хемокіни були описані [Oppenheim, J.J. et al., в *Annu. Rev. Immunol.*, 9:617-648 (1991); Schall and Bacon, в *Curr. Opin. Immunol.*, 6: 865-873 (1994); Baggiolini, M., et al., в *Adv. Immunol.*, 55: 97-179 (1994)]. Хемокіни мають здатність стимулювати спрямовану міграцію клітин у ході процесу, відомого як хемотаксис. Кожний хемокін містить чотири цистеїнових залишки (C) і два внутрішні дисульфідних зв'язки. Хемокіни можуть бути згруповані у дві підродини, залежно від того, чи сусідять безпосередньо обидва цистеїнових залишки на амінокінці (CC сімейство) або вони розділяються однією амінокислотою (CXC сімейство). Зазначені розходження корелюють із організацією двох підродин у два окремих генних кластери. У межах кожного генного кластера хемокіни в типовому випадку демонструють подібність за послідовністю на рівні від 25 до 60%. Хемокіни класу CXC, такі як інтерлейкін-8 (IL-8), нейтрофіл-активуючий протеїн-2 (NAP-2) і білок з активністю, що стимулює зростання меланоми (MGSA), володіють хемотаксичною дією насамперед у відношенні нейтрофілів і Т лейкоцитів, тоді як CC хемокіни, такі як RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , моноцитарні хемотаксичні білки (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4 і MCP-5) і еотаксини (-1 і -2), чинять хемотаксичний ефект, у числі клітин інших типів, на макрофаги, Т лейкоцити, еозинофіли, дендритні клітини і базофіли. Існують також хемокіни: лімфотактин-1, лімфотактин-2 (обидва відносяться до C хемокінів) і фракталкін (CXXXC хемокін), які не попадають у жодне з основних хемокінів підсімейств.

MCP-1 (також відомі як MCAF (аббревіатура, застосовувана для позначення макрофагального хемотаксичного і активуючого фактора) або JE) являє собою CC хемокін, який продукується моноцитами/макрофагами, гладком'язовими клітинами, фібробластами і клітинами ендотелію судин, і викликає міграцію клітин і клітинну адгезію моноцитів [див., наприклад, Valente, A.J., et al., *Biochemistry*, 1988, 27, 4162; Matsushima, K., et al., *J. Exp. Med.*, 1989, 169, 1485; Yoshimura, T., et al., *J. Immunol.*, 1989, 142, 1956; Rollins, B.J., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988, 85, 3738; Rollins, B., et al. *Blood*, 1991, 78, 1112; Jiang Y., et al., *J. Immunol.*, 1992, 148, 2423; Vaddi, K., et al., *J. Immunol.*, 1994, 153, 4721], Т лімфоцитів пам'яті [див., наприклад, Carr, M.W., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 3652], Т лімфоцитів [див., наприклад, Loetscher, P,

et al., *FASEB J.*, 1994, 8, 1055] і природних клітин-кілерів [див., наприклад, Loetscher, P., et al., *J. Immunol.*, 1996, 156, 322; Allavena, P., et al., *Eur. J. Immunol.*, 1994, 24, 3233], а також залучається у вивільнення гістаміну, опосередковане базофілами [див., наприклад, Alam, R., et al., *J. Clin. Invest.*, 1992, 89, 723; Bischoff, S.C., et al., *J. Exp. Med.*, 1992, 175, 1271; Kuna, P., et al., *J. Exp. Med.*, 1992, 175, 489]. Крім того, є повідомлення про високий рівень експресії MCP-1 при таких захворюваннях, де накопичення моноцитів/макрофагів і/або Т клітин розглядається як важливий компонент для ініціації або прогресування таких захворювань, як атеросклероз [див., наприклад, Hayes, I.M., et al., *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.*, 1998, 18, 397; Takeya, M., et al., *Hum. Pathol.*, 1993, 24, 534; Yla-Herttuala, S., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 5252; Nelken, N.A., *J. Clin. Invest.*, 1991, 88, 1121], ревматоїдний артрит [див., наприклад, Koch, A.E., et al., *J. Clin. Invest.*, 1992, 90, 772; Akahoshi, T., et al., *Arthritis Rheum.*, 1993, 36, 762; Robinson E., et al., *Clin. Exp. Immunol.*, 101, 398], нефрит [див., наприклад, Noris, M., et al., *Lab. Invest.*, 1995, 73, 804; Wada, T., et al., *Kidney Int.*, 1996, 49, 761; Gesualdo, L., et al., *Kidney Int.*, 1997, 51, 155], нефропатія [див., наприклад, Saitoh A., et al., *J. Clin. Lab. Anal.*, 1998, 12, 1; Yokoyama, H., et al., *J. Leukoc. Biol.*, 1998, 63, 493], фіброз легень, саркоїдоз легень [див., наприклад, Sugiyama, Y., et al., *Internal Medicine*, 1997, 36, 856], астма [див., наприклад, Karina, M., et al., *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*, 1997, 7, 254; Stephane, T.H., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 156, 1377; Sousa, A.R., et al., *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 1994, 10, 142], розсіяний склероз [див., наприклад, McManus, C., et al., *J. Neuroimmunol.*, 1998, 86, 20], псоріаз [див., наприклад, Gillitzer, R., et al., *J. Invest. Dermatol.*, 1993, 101, 127], запальна хвороба кишечнику [див., наприклад, Grimm, M.C., et al., *J. Leukoc. Biol.*, 1996, 59, 804; Reinecker, H.C., et al., *Gastroenterology*, 1995, 106, 40], міокардит [див., наприклад, Sieno, Y., et al., *Chemokine*, 1995, 7, 301], ендометріоз [див., наприклад, Jolicœur, C., et al., *Am. J. Pathol.*, 1998, 152, 125], внутрішньочеревинна адгезія [див., наприклад, Zeyneloglu, H., et al., *Human Reproduction*, 1998, 13, 1194], застійна серцева недостатність [див., наприклад, Aurust, P., et al., *Circulation*, 1998, 97, 1136], хронічна хвороба печінки [див., наприклад, Marra, F., et al., *Am. J. Pathol.*, 1998, 152, 423], вірусний менінгіт [див., наприклад, Lahrtz, F., et al., *Eur. J. Immunol.*, 1997, 27, 2484], хвороба Кавасакі [див., наприклад, Wong, M., et al., *J. Rheumatol.*, 1997, 24, 1179] і сепсис [див., наприклад, Salkowski, C.A., et al., *Infect. Immun.*, 1998, 66, 3569]. Крім того, повідомляється, що антитіла проти MCP-1 демонструють інгібуючий ефект або терапевтичний ефект на моделях тварин з ревматоїдним артритом [див., наприклад, Schimmer, R.C., et al., *J. Immunol.*, 1998, 160, 1466; Schrier, D.J., *J. Leukoc. Biol.*, 1998, 63, 359; Ogata, H., et al., *J. Pathol.*, 1997, 182, 106], з розсіяним склерозом [див., наприклад, Karpus, W.J., et al., *J. Leukoc. Biol.*, 1997, 62, 681], з нефритом [див., наприклад, Lloyd, C.M., et al., *J. Exp. Med.*, 1997, 185, 1371; Wada, T., et al., *FASEB J.*, 1996, 10, 1418], з астмою [див., наприклад,

Gonzalo, J.-A., et al., *J. Exp. Med.* 1998, 188, 157; Lukacs, N.W., *J. Immunol.*, 1997, 158, 4398], з атеросклерозом [див., наприклад, Guzman, L.A., et al., *Circulation*, 1993, 88 (suppl.), 1-371], з реакцією гіперчутливості затриманого типу [див., наприклад, Rand, M.L., et al., *Am. J. Pathol.* 1996, 148, 855], з легеневою гіпертензією [див., наприклад, Kimura, H., et al., *Lab. Invest.*, 1998, 78, 571] і з внутрішньочеревинною адгезією [див., наприклад, Zeveloff, H., et al., *Av. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, 179, 438]. Повідомляється також, що пептидний антагоніст MCP-1, MCP-1(9-76) придушує розвиток артриту на моделі мишей [див. Gong, J.-H., *J. Exp. Med.*, 1997, 186, 131], а також у дослідженнях з використанням MCP-1-дефіцитних мишей було показано, що MCP-1 необхідний для рекрутингу моноцитів *in vivo* [див., наприклад, Lu, B., et al., *J. Exp. Med.*, 1998, 187, 601; Gu, L., et al., *Moll. Cell*, 1998, 2, 275].

Хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ) входить до числа найбільш частих причин смерті в західному суспільстві. Вона визначається прогресуючим зниженням функцій легенів, що лише частково відновлюється бронходилататорами. ХОЗЛ характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів або альвеол, що відрізняється від патології, яка розвивається при астмі, і включає підвищення числа нейтрофілів, макрофагів, CD8+ клітин і/або огрядних клітин у стінках дихальних шляхів, в альвеолярних відсіках і в гладком'язових клітинах судин. Вважається, що цитокіни, асоційовані з ХОЗЛ, включають фактор некрозу пухлини (ТКР)-альфа, інтерферон (IFN)-гама, інтерлейкін (IL-1)-бета, IL-6, IL-8 і MCP-1. Відомо, що CCR2 є рецептором для MCP-1, і останні дані вказують на роль MCP-1 і CCR2 у ремоделюванні дихальних шляхів і при запаленні, здійснювану безпосередньо або через макрофаги. Таким чином, антагоністи CCR2 являють собою перспективний підхід у терапії ХОЗЛ [De Boer, W. I., *Chest*, 2002, 121, 209S-218S].

Літературні дані вказують на те, що хемокіни, такі як MCP-1 і MIP-1 α , залучають моноцити і лімфоцити до сайту захворювання і опосередковують їх активацію і, таким чином, як вважається, тісно залучаються в ініціацію, прогресування і підтримання захворювань, в яких в істотній мірі задіяні моноцити і лімфоцити, таких як атеросклероз, ревматоїдний артрит, псоріаз, астма, виразковий коліт, нефрит (нефропатія), розсіяний склероз, фіброз легенів, міокардит, гепатит, панкреатит, саркоїдоз, хвороба Крона, ендометріоз, застійна серцева недостатність, вірусний менінгіт, церебральний інфаркт, нейропатія, хвороба Кавасакі і сепсис [див., наприклад, Rovin, B.H., et al., *Am. J. Kidney Dis.*, 1998, 31, 1065; Lloyd, C., et al., *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 1998, 7, 281; Conti, P., et al., *Allergy and Asthma Proc.*, 1998, 19, 121; Ransohoff, R.M., et al., *Trends Neurosci.*, 1998, 21, 154; MacDermott R.P., et al., *Inflammatory Bowel Diseases*, 1998, 4, 54].

Хемокіни зв'язуються зі специфічними рецепторами на поверхні клітин, які належать до сімейства пов'язаних з G-білком протеїнів із сімома трансмембранними доменами [див. огляд в Horuk, *Trends Pharm. Sci.*, 15, 159-165 (1994)], які назива-

ють «хемокіновими рецепторами». При зв'язуванні своїх відповідних лігандів хемокінові рецептори переносять внутрішньоклітинний сигнал через асоційовані тривимірні G-білки, що приводить, у числі інших відповідей, до швидкого підвищення внутрішньоклітинної концентрації кальцію, до змін форми клітин, до підвищення експресії молекул клітинної адгезії, до дегрануляції і до посилення міграції клітин.

Гени, які кодують рецептори специфічних хемокінів, були клоновані, в результаті чого стало відомо, що зазначені рецептори являють собою пов'язані з G-білком рецептори із сімома трансмембранними доменами, присутні на поверхні різних популяцій лейкоцитів. Відповідно, були ідентифіковані щонайменше п'ять СХС хемокінових рецепторів (CXCR1-CXCR5) і вісім СС хемокінових рецепторів (CCR1-CCR10). Наприклад, IL-8 являє собою ліганд для CXCR1 і CXCR2, MIP-1 α являє собою ліганд для CCR1 і CCR5, і MCP-1 являє собою ліганд для CCR2A і CCR2B [поширення див., наприклад, Holmes, W.E., et al., *Science* 1991, 253, 1278-1280; Murphy P.M., et al., *Science*, 253, 1280-1283; Neote, K., et al., *Cell*, 1993, 72, 415-425; Charo, I.F., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 2752-2756; Yamagami, S., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994, 202, 1156-1162; Combadier, C., et al., *the Journal of Biological Chemistry*, 1995, 270, 16491-16494; Power, C.A., et al., *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 19495-19500; Samson, M., et al., *Biochemistry*, 1996, 35, 3362-3367; Murphy, P.M., *Annual Review of Immunology*, 1994, 12, 592-633]. Повідомлялось, що запалення легенів і утворення грануломи придушується в CCR1-дефіцитних мишей [див. Gao, J.-L., et al., *J. Exp. Med.*, 1997, 185, 1959; Gerard, C., et al., *J. Clin. Invest.*, 1997, 100, 2022] і рекрутинг макрофагів і утворення атеросклеротичних уражень знижується у CCR2-дефіцитних мишей [див. Boring, L., et al., *Nature*, 1998, 394, 894; Kuziel, W.A., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94, 12053; Kurihara, T., et al., *J. Exp. Med.*, 1997, 186, 1757; Boring, L., et al., *J. Clin. Invest.*, 1997, 100, 2552].

Відомо, що хемокінові рецептори виконують функцію співрецепторів у механізмі входження вірусів в клітину, що веде до вірусної інфекції, такої як, наприклад, ВІЛ інфекція. Процеси зворотної транскрипції і процесинг циклів являють собою класичні стадії життєвого циклу вірусів, на які блокуюча націлена дія антиретровірусних лікарських агентів. Хоча існує багато нових лікарських засобів, які, як вважається, блокують входження вірусів у клітину, у цей час відсутній агент, до якого б ВІЛ-1 не був здатний виробити резистентність. Необхідно для розвитку вірусу множинні цикли реплікації генерують генетичну розмаїтість, що створює основу для резистентності. Комбінована терапія, в ході якої реплікація максимально придушується, залишається наріжним каменем у стратегії лікування з використанням інгібіторів входження вірусу в клітину, аналогічно варіанту використання інших агентів. Вважають, що підхід, спрямований, як мішень впливу, на багато стадій механізму входження і вбудовування вірусу в клітину, може чинити синергічний ефект [Starr-Spires et al., *Clin. Lab. Med.*, 2002, 22(3), 681].

Для входження ВІЛ-1 у CD4(+) клітини потрібна послідовна взаємодія глікопротеїнів вірусної оболонки із CD4 і співрецептором, таким як хемокинові рецептори CCR5 і CXCR4. Відповідний підхід, спрямований на блокування даного процесу, пов'язаний з використанням малих молекул антагоністів, які володіють функцією співрецептора. Молекула TAK-779 являє собою один такий антагоніст CCR5, дія якого перешкоджає інфекції ВІЛ-1. TAK-779 інгібує реплікацію ВІЛ-1 на стадії злиття з мембраною шляхом блокування взаємодії gp120, глікопротеїну поверхні вірусу, з CCR5. Сайт зв'язування TAK-779 на CCR5 розташований поблизу позаклітинної поверхні рецептора в порожнині, утвореної між трансмембранними спіралями 1, 2, 3 і 7 [Dragic et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2000, 97(10), 5639].

Вважається, що хемокинові рецептори CXCR4 і CCR5 використовуються як співрецептори штамами ВІЛ-1, тропними до Т клітин (X4) і тропними до макрофагів (R5), відповідно, для входження в хазяйські клітини. Розмноження штамів R5 ВІЛ-1 на CD4 лімфоцитах і макрофагах вимагає експресії CCR5 співрецептора на клітинній поверхні. Індивідууми, які не мають CCR5 (гомозиготний генотип CCR5 Delta 32), є фенотипічно нормальними і резистентні до інфекції ВІЛ-1. Входження вірусу в клітину може бути інгібоване природними лігандами для CXCR4 (CXC хемокін SDF-1) і CCR5 (CC хемокіни RANTES, MIP-1-альфа і MIP-1-бета). Перший з них, будучи сполукою непептидної природи, які взаємодіють із CCR5, але не з CXCR4, являє собою похідне четвертинного амонію, назване TAK-779, яке також володіє потужною, але варіюючою анти-ВІЛ активністю [De Clercq et al, Antivir. Chem. Cchemother. 2001, 12, Suppl. 1, 19].

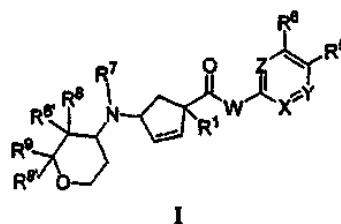
SCH-C (SCH 351125) являє собою іншу малу молекулу інгібітору входження ВІЛ-1 у клітину, функція якого реалізується через співрецептор CCR5. SCH-C, як оксим-піперидинова сполука, являє собою специфічний антагоніст CCR5, за даними багатьох аналізів зв'язування з рецептором і тестів на сигнальну трансдукцію. Дана сполука специфічно інгібує ВІЛ-1 інфекцію, опосередковану CCR5, у клітинах астрогліоми U-87, але не чинить ефекту на інфекцію CXCR4-експресуючих клітин [Strizki et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2001, 98(22), 12718, або Tremblay et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2002, 46(5), 1336].

AD101, хімічно близький до SCH-C, також інгібує входження вірусу імунодефіциту людини типу 1 (ВІЛ-1) через людський CCR5. Було показано, що AD101 інгібує надходження ВІЛ-1 через CCR5 макаки резус, тоді як SCH-C не має такої здатності. У число восьми залишків, які відрізняються в співрецепторів у варіантах людини і макаки, входить лише один, метіонін-198, що відповідає за нечутливість CCR5 макаки до інгібування під дією SCH-C. Положення 198 локалізоване на трансмембранній ділянці (ТМ) спіралі 5 в CCR5 і не належить до ділянки раніше ідентифікованого сайту зв'язування AD101 і SCH-C, який залучає залишки в ТМ спіралях 1, 2, 3 і 7. За результатами дослідження амінокислотних заміщень в CCR5, було висловлене припущення про те, що ділянка CCR5 поблизу залишку 198 може впливати на конформаційний

стан даного рецептора [Billick et al., 2004, J. Virol., 78(8), 4134].

Ідентифікація сполук, які модулюють активність хемокинових рецепторів, вносять вклад у шукану стратегію пошуку лікарських засобів, спрямовану на розробку фармакологічних агентів для лікування захворювань, асоційованих з активністю хемокинових рецепторів. Сполука за даним винаходом дають можливість відповісти на ці та інші потреби.

Даний винахід стосується сполук формули I:



або до їх фармацевтично прийнятних солей або їх проліків, де представники цього класу наведені в даному описі.

Даний винахід також стосується композицій, які містять сполуки формули I і фармацевтично прийнятний носій.

Даний винахід також стосується способу модуляції активності хемокинового рецептора, який включає взаємодію хемокинового рецептора зі сполукою формули I.

Даний винахід також стосується способу лікування захворювання, асоційованого з експресією або активністю хемокинового рецептора у пацієнта, який включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I.

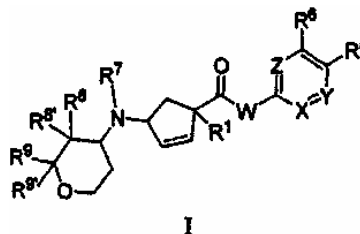
Даний винахід також стосується способу лікування ВІЛ інфекції у пацієнта, який включає введення такому пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I.

Даний винахід також стосується сполуки, наведеної в даному описі, з метою застосування в терапії.

Даний винахід також стосується сполуки, наведеної в даному описі, з метою одержання лікарського засобу, призначеного для використання в терапії.

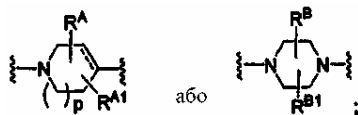
Сполуки

Даний винахід стосується, у тому числі, сполуки формули I:

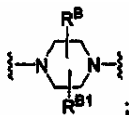


або її фармацевтично прийнятних солей або її проліків, де: переривчаста лінія вказує на необов'язковий зв'язок;

W означає:



або



V означає N, NO або CR^5 ;
 X означає N, NO або CR^2 ;
 Y означає N, NO або CR^3 ;
 Z означає N, NO або CR^4 ; де не більше ніж один з V, X, Y і Z означає NO;

R^A , R^{A1} , R^B або R^{B1} , кожний, незалежно означає H, OH, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкеніл, C_{1-6} алкініл, C_{1-6} галогеналкеніл, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, гетероцикліл, карбоцикліл, $NR^{10}R^{12}$, $NR^{10}CO_2R^{11}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{12}$, $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{12}$, $NR^{10}-SO_2-R^{11}$, CN, $CONR^{10}R^{12}$, CO_2R^{10} , NO_2 , SR^{10} , SOR^{10} , SO_2R^{10} або $SO_2-NR^{10}R^{12}$;

R^1 означає C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{1-6} гідроксіалкіл, $-(C_{0-6}$ алкіл)-O- $(C_{1-6}$ алкіл), $-(C_{0-6}$ алкіл)-S- $(C_{1-6}$ алкіл), $-(C_{0-6}$ алкіл)- $(C_{3-7}$ циклоалкіл)- $(C_{0-6}$ алкіл), OH, OR^{10} , SR^{10} , COR^{11} , CO_2R^{10} , $CONR^{10}R^{12}$, карбоцикліл, гетероцикліл, CN, $NR^{10}R^{12}$, $NR^{10}SO_2R^{10}$, $NR^{10}COR^{10}$, $NR^{10}CO_2R^{10}$, $NR^{10}CONR^{12}$, $CR^{10}R^{11}CO_2R^{10}$ або $CR^{10}R^{11}OCOR^{10}$;

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 , кожний, незалежно означає H, OH, галоген, C_{1-6} аліл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} тіоалкокси, $NR^{10}R^{12}$, $NR^{10}CO_2R^{11}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{12}$, $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{12}$, $NR^{10}-SO_2-R^{11}$, гетероцикліл, карбоцикліл, карбоциклілокси, гетероциклілокси, CN, NO_2 , COR^{11} , $CONR^{10}R^{12}$, CO_2R^{10} , NO_2 , SR^{10} , SOR^{10} , SO_2R^{10} або $SO_2-NR^{10}R^{12}$;

R^7 означає H або C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними з галогену, OH, CO_2H , $CO_2-(C_{1-6}$ алкілу) або C_{1-3} алкокси;

R^8 означає C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, C_3 -циклоалкілокси або OH;

R^9 означає H;

R^9 і R^9 , кожний, незалежно означає H, C_{1-6} алкіл, галоген, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, C_3 -циклоалкіл, C_3 -циклоалкілокси, OH, CO_2R^{10} , $OCOR^{10}$, де зазначений C_{1-6} алкіл може бути необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з F, C_{1-3} алкокси, OH або CO_2R^{10} ;

або R^9 і R^9 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-7-членну спіроциклільну групу;

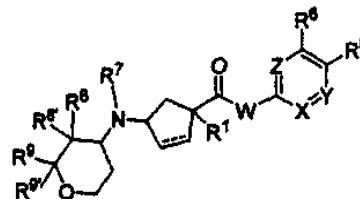
R^{10} означає H, C_{1-6} алкіл, бензил, феніл або C_3 -циклоалкіл, де зазначені C_{1-6} алкіл, бензил, феніл або C_3 -циклоалкіл можуть бути необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з галогену, OH, C_{1-3} алкілу, C_{1-3} галогеналкілу, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, CO_2H і $CO_2-(C_{1-6}$ алкілу);

R^{11} означає H, OH, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси, бензил, феніл, бензилокси, фенілокси, C_3 -циклоалкіл або C_3 -циклоалкілокси, де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси, бензил, феніл, бензилокси, фенілокси, C_3 -циклоалкіл або C_3 -циклоалкілокси можуть бути необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з галогену, OH, C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкокси, CO_2H і $CO_2-(C_{1-6}$ алкілу) і CF_3 ;

R^{12} означає H, C_{1-6} алкіл, бензил, феніл або C_3 -циклоалкіл, де зазначені C_{1-6} алкіл, бензил, феніл або C_3 -циклоалкіл можуть бути необов'язково за-

міщені 1-3 замісниками, вибраними з галогену, OH, C_{1-3} алкілу, C_{1-3} галогеналкілу, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, CO_2H і $CO_2-(C_{1-6}$ алкілу) і р дорівнює 0 або 1.

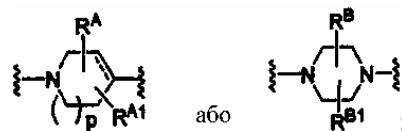
Даний винахід також стосується, у тому числі, сполук формули II:



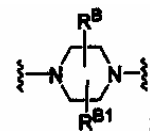
II

або їх фармацевтично прийнятних солей або проліків, де: переривчаста лінія показує необов'язковий зв'язок;

W означає:



або



X означає N, NO або CR^2 ;
 Y означає N, NO або CR^3 ;
 Z означає N, NO або CR^4 ; де не більше ніж один з V, X, Y і Z означає NO;

R^A , R^{A1} , R^B або R^{B1} , кожний, незалежно означає H, OH, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкеніл, C_{1-6} алкініл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, гетероцикліл, карбоцикліл, $NR^{10}R^{12}$, $NR^{10}CO_2R^{11}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{12}$, $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{12}$, $NR^{10}-SO_2-R^{11}$, CN, $CONR^{10}R^{12}$, CO_2R^{10} , NO_2 , SR^{10} , SOR^{10} , SO_2R^{10} або $SO_2-NR^{10}R^{12}$;

R^1 означає C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, $(C_{0-6}$ алкіл)-O- $(C_{1-6}$ алкіл), $(C_{0-6}$ алкіл)-S- $(C_{1-6}$ алкіл), $(C_{0-6}$ алкіл)- $(C_{3-7}$ циклоалкіл)- $(C_{0-6}$ алкіл), OH, OR^{10} , SR^{10} , COR^{11} , CO_2R^{10} , $CONR^{10}R^{12}$, карбоцикліл, гетероцикліл, CN, $NR^{10}R^{12}$, $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{12}$, $NR^{10}COR^{10}$, $NR^{10}CO_2R^{10}$, $NR^{10}CONR^{12}$, $CR^{10}R^{11}CO_2R^{10}$ або $CR^{10}R^{11}OCOR^{10}$;

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 , кожний, незалежно означає H, OH, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} тіоалкокси, $NR^{10}R^{12}$, $NR^{10}CO_2R^{11}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{12}$, $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{12}$, $NR^{10}-SO_2-R^{11}$, гетероцикліл, карбоцикліл, карбоциклілокси, гетероциклілокси, CN, NO_2 , COR^{11} , $CONR^{10}R^{12}$, CO_2R^{10} , NO_2 , SR^{10} , SOR^{10} , SO_2R^{10} або $SO_2-NR^{10}R^{12}$;

R^7 означає H або C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними з галогену, OH, CO_2H , $CO_2-(C_{1-6}$ алкілу) або C_{1-3} алкокси;

R^8 означає C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, C_3 -циклоалкілокси або OH;

R^9 означає H;

R^9 і R^9 , кожний, незалежно означає H, C_{1-6} алкіл, галоген, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, C_3 -циклоалкіл, C_3 -циклоалкілокси, OH, CO_2R^{10} , $OCOR^{10}$, де зазначений C_{1-6} алкіл може бути необов'язково заміщений одним або декількома за-

місниками, вибраними з F, C₁-залкокси, OH або CO₂R¹⁰;

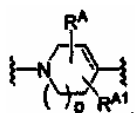
або R⁹ і R⁹ⁱ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-7-членну спіроциклічну групу;

R¹⁰ означає H, C₁₋₆алкіл, бензил, феніл або C₃₋₆циклоалкіл, де зазначені C₁₋₆алкіл, бензил, феніл або C₃₋₆циклоалкіл можуть бути необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з галогену, OH, C₁₋₃алкілу, C₁₋₃галогеналкілу, C₁₋₃залкокси, C₁₋₃галогеналкокси, CO₂H і CO₂-(C₁₋₆алкілу);

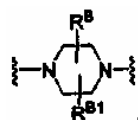
R¹¹ означає H, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкокси, бензил, феніл, бензилокси, фенілокси, C₃₋₆циклоалкіл або C₃₋₆циклоалкілокси, де зазначені C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкокси, бензил, феніл, бензилокси, фенілокси, C₃₋₆циклоалкіл або C₃₋₆циклоалкілокси можуть бути необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з галогену, OH, C₁₋₃алкілу, C₁₋₃залкокси, CO₂H, CO₂-(C₁₋₆алкілу) і CF₃;

R¹² означає H, C₁₋₆алкіл, бензил, феніл або C₃₋₆циклоалкіл, де зазначені C₁₋₆алкіл, бензил, феніл або C₃₋₆циклоалкіл можуть бути необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з галогену, OH, C₁₋₃алкілу, C₁₋₃галогеналкілу, C₁₋₃залкокси, C₁₋₃галогеналкокси, CO₂H і CO₂-(C₁₋₆алкілу), і р дорівнює 0 або 1.

У деяких варіантах здійснення W означає:



У деяких варіантах здійснення W означає:



У деяких варіантах здійснення V означає CR⁵.

У деяких варіантах здійснення X означає CR².

У деяких варіантах здійснення Y означає CR³.

У деяких варіантах здійснення Z означає CR⁴.

У деяких варіантах здійснення X означає N.

У деяких варіантах здійснення Z означає N.

У деяких варіантах здійснення обидва: X і Z означають N.

У деяких варіантах здійснення X означає CR²; Y означає CR³ і Z означає CR⁴.

У деяких варіантах здійснення V означає CR⁵; X означає CR²; Y означає CR³ і Z означає CR⁴.

У деяких варіантах здійснення не більш ніж 2 з V, X, Y і Z, означають N.

У деяких варіантах здійснення щонайменше 2 з V, X, Y і Z відрізняються від N або NO.

У деяких варіантах здійснення жоден з V, X, Y і Z не означає N або NO.

У деяких варіантах здійснення 1 з V, X, Y і Z означає N.

У деяких варіантах здійснення 2 з V, X, Y і Z означають N.

У деяких варіантах здійснення R^A, R^{A1}, R^B і R^{B1}, кожний, незалежно означає H, OH, галоген, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкеніл, C₁₋₆алкініл, C₁₋₆галогеналкіл, C₁₋₆алкокси або C₁₋₆галогеналкокси.

У деяких варіантах здійснення R^A, R^{A1}, R^B і R^{B1}, кожний, незалежно означає H, OH або C₁₋₆алкіл.

У деяких варіантах здійснення R^A, R^{A1}, R^B і R^{B1}, кожний, незалежно означає H або OH.

У деяких варіантах здійснення R¹ означає C₁₋₆алкіл, C₁₋₆гідроксіалкіл, -(C₀₋₆алкіл)-O-(C₁₋₆алкіл) або гетероциклі.

У деяких варіантах здійснення R¹ означає C₁₋₆алкіл.

У деяких варіантах здійснення R¹ означає проп-2-іл.

У деяких варіантах здійснення R⁵ і R⁶ відрізняються від H.

У деяких варіантах здійснення R⁵ і R⁶ відрізняються від C₁₋₄галогеналкілу.

У деяких варіантах здійснення R⁶ означає C₁₋₄галогеналкіл.

У деяких варіантах здійснення R⁶ означає CF₃.

У деяких варіантах здійснення R⁷ означає H.

У деяких варіантах здійснення R⁸ означає C₁₋₃залкокси або C₁₋₃галогеналкокси.

У деяких варіантах здійснення R означає C₁₋₃залкокси.

У деяких варіантах здійснення R означає метокси.

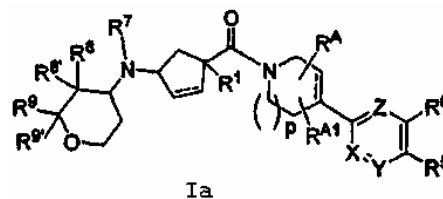
У деяких варіантах здійснення R означає етоксис.

У деяких варіантах здійснення R⁹ і R⁹ⁱ, обидва означають H.

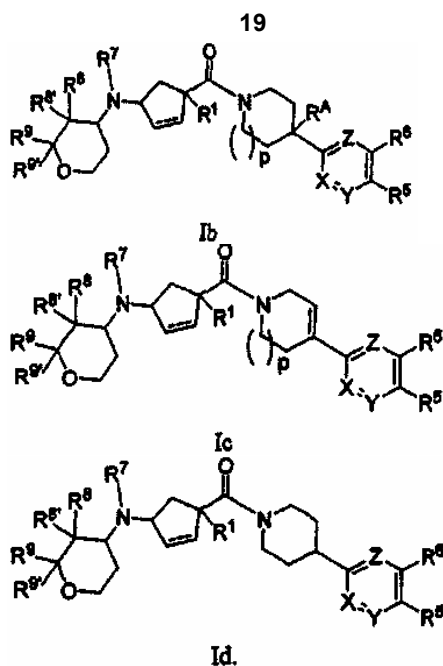
У деяких варіантах здійснення pH дорівнює 0.

У деяких варіантах здійснення pH дорівнює 1.

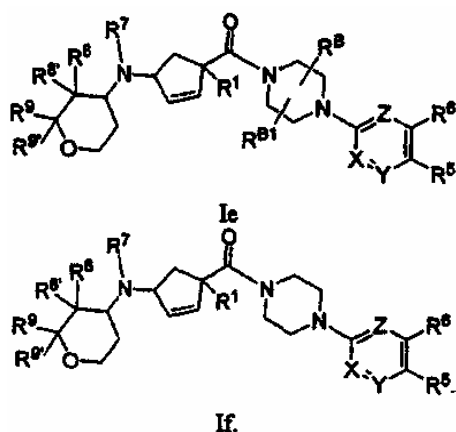
У деяких варіантах здійснення сполуки даного винаходу мають формулу Ia:



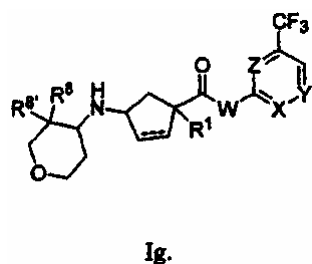
У деяких варіантах здійснення сполуки даного винаходу мають формулу Ib, Ic або Id:



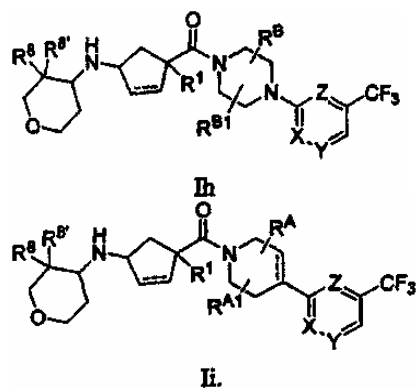
У деяких варіантах здійснення сполуки даного винаходу мають формулу Ie або If:



У деяких варіантах здійснення сполуки даного винаходу мають формулу Ig:



У деяких варіантах здійснення сполуки даного винаходу мають формулу Ih або Ii:



У різних частинах даного опису замісники у сполуках даного винаходу розглядаються при їх об'єднанні в групи або відповідно до певної схеми. При цьому в об'єм даного винаходу передбачається включення кожного і будь-якого об'єднання представників таких груп і класів у будь-якому варіанті їх поєднання. Наприклад, термін «C₁₋₆алкіл» стосується метилу, етилу, C₃алкілу, C₄алкілу, C₅алкілу і C₆алкілу.

Для сполук за даним винаходом, де змінна величина з'являється більше ніж один раз, кожна така змінна величина може являти собою фрагмент, що відрізняється, вибраний із групи Маркуша, яка визначає такі змінні. Наприклад, у тому випадку, коли в структурі є дві R групи, які одночасно присутні в одній і тій самій сполуці, обидві зазначені R групи можуть означати різні фрагменти, вибрані з групи Маркуша, визначеної для R.

Потрібно також розуміти, що деякі ознаки даного винаходу, які для простоти опису розглядаються в контексті окремих варіантів, можуть бути реалізовані в поєднанні, що являє собою вже один визначений варіант. І навпаки, різні ознаки даного винаходу, які для стислості описуються в контексті одного варіанту його здійснення, можуть бути реалізовані окремо або у вигляді будь-яких придатних підкомбінацій.

Як використано в даному описі, термін «алкіл» стосується насиченої вуглеводневої групи, що може бути лінійно-ланцюговою або розгалуженою. Приклади алкільних груп включають метил (Me), етил (Et), пропіл (наприклад, н-пропіл або ізопропіл), бутіл (наприклад, н-бутіл, ізобутіл, трет-бутіл), пентил (наприклад, н-пентил, ізопентил, неопентил) і т. п. Алкільна груп може містити від 1 до приблизно 20, від 2 до приблизно 20, від 1 до приблизно 10, від 1 до приблизно 8, від 1 до приблизно 6, від 1 до приблизно 4 або від 1 до приблизно 3 атомів вуглецю.

Як використано в даному описі, термін «алкілен» стосується двовалентної алкільної групи.

Як використано в даному описі, термін «C₂₋₄алкілен» стосується алкіленої групи, яка включає від 2 до 4 атомів вуглецю.

Як використано в даному описі, термін «алкеніл» стосується будь-якої алкільної групи, яка містить один або декілька подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків. Приклади алкенільних груп включають етеніл, пропеніл, циклогексеніл і т. п.

Як використано в даному описі, термін «алкініл» стосується алкільної групи, яка містить один

або декілька потрійних вуглець-вуглецевих зв'язків. Приклади алкільних груп включають етиніл, пропініл і т. п.

Як використано в даному описі, термін «галогеналкіл» стосується алкільної групи, яка містить один або декілька галогенових замісників. Приклади галогеналкільних груп включають CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , CHCl_2 , C_2Cl_5 і т. п.

Як використано в даному описі, термін «арил» стосується моноциклічних або поліциклічних (наприклад, що містить 2, 3 або 4 конденсовані кільця) ароматичних вуглеводнів, таких як, наприклад, феніл, нафтил, антраценіл, фенантренил, інданіл, інденил і т. п. У деяких варіантах здійснення арильна група містить від 6 до приблизно 20 атомів вуглецю.

Як використано в даному описі, «карбоциклільні групи» являють собою насичені (тобто не містять подвійних або потрійних зв'язків) або ненасичені (тобто містять один або декілька подвійних або потрійних зв'язків) циклічні вуглеводневі фрагменти. Карбоциклільні групи можуть бути моно-, полі-(наприклад, що містять 2, 3 або 4 конденсовані кільця) групами. Приклади карбоциклільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, 1,3-циклопентадієніл, циклогексеніл, норборніл, норпініл, норкарніл, адамантил, феніл і т. п. Карбоциклільні групи можуть бути ароматичними (наприклад, «арил») або неароматичними (наприклад, «циклоалкіл»). У деяких варіантах здійснення карбоциклільні групи можуть містити приблизно від 3 до приблизно 30 атомів вуглецю, приблизно від 3 до приблизно 20 атомів вуглецю, приблизно від 3 до приблизно 10 атомів вуглецю або приблизно від 3 до приблизно 7 вуглецевих атомів, які формують кільце.

Як використано в даному описі, термін «циклоалкіл» стосується неароматичних карбоциклів, які включають циклізовані алкільні, алкенільні і алкінільні групи. Циклоалкільні групи можуть включати моно- або поліциклічні (наприклад, що містять 2, 3 або 4 конденсовані кільця) кільцеві системи, а також спіро-кільцеві системи. Приклади циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогексадієніл, циклогептадієніл, норборніл, норпініл, норкарніл, адамантил і т. п. У визначення циклоалкілу також включаються фрагменти, які містять одне або декілька ароматичних кілець, конденсованих (тобто які мають загальний зв'язок) з циклоалкільним кільцем, наприклад, бензопохідні пентану, пентену, гексану і т. п. У деяких варіантах здійснення циклоалкільні групи можуть містити приблизно від 3 до приблизно 10 атомів вуглецю, приблизно від 3 до приблизно 10 атомів вуглецю або приблизно від 3 до приблизно 7 атомів вуглецю, які формують кільце. У деяких варіантах здійснення циклоалкільна група може містити 0, 1, 2, 3, 4 або 5 подвійних або потрійних зв'язків. У ще інших варіантах здійснення один або декілька атомів вуглецю, які формують кільце, можуть бути заміщені в циклоалкільній групі оксогрупою або сульфогрупою.

Як використано в даному описі, термін «гетероцикл» або «гетероцикл» стосується насиченого або ненасиченого циклічного вуглеводню, де один або декілька атомів вуглецю, які утворюють кільце в циклічному вуглеводні, замінені гетероатомом, таким як O, S або N. Гетероциклільні групи можуть бути ароматичними (наприклад, являти собою «гетероарил») або неароматичними (наприклад, являти собою «гетероциклоалкіл»). Гетероциклільні групи можуть також відповідати галогенованим і частково галогенованим гетероарильним групам. Гетероциклільні групи можуть включати моно- або поліциклічні кільцеві системи (наприклад, які містять 2, 3 або 4 конденсовані кільця). Гетероциклільні групи можуть відрізнятися наявністю 3-14 або 3-7 атомів, які утворюють кільце. У деяких варіантах здійснення гетероциклільні групи можуть містити, в доповнення щонайменше до одного гетероатому, приблизно від 1 до приблизно 13 атомів вуглецю, приблизно від 2 до приблизно 10 атомів вуглецю або приблизно від 2 до приблизно 7 атомів вуглецю і можуть бути приєднані через атом вуглецю або гетероатом. У ще інших варіантах здійснення будь-який атом вуглецю або гетероатом, який утворює кільце, може бути окислений (наприклад, може містити оксо- або сульфідозамісник), або атом азоту може бути кватернізований. Приклади гетероциклільних груп включають морфоліно, тіоморфоліно, піперазиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, 2,3-дигідробензофурил, 1,3-бензодіоксол, бензо-1,4-діоксан, піперидиніл, піролідиніл, ізоксазолідиніл, ізотіазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, тіазолідиніл, імідазолідиніл і т. п., а також будь-яку групу, наведену нижче стосовно «гетероарилу» і «гетероциклоалкілу». Інші приклади гетероциклів включають піримідиніл, фенантридиніл, фенантролініл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксатиніл, феноксазиніл, фталазиніл, піперазиніл, піперидиніл, 3,6-дигідропіридил, 1,2,3,6-тетрагідропіридил, 1,2,5,6-тетрагідропіридил, піперидоніл, 4-піперидоніл, піпероніл, птеридиніл, пуриніл, піраніл, піразиніл, піразолідиніл, піразолініл, піразоліл, піридазиніл, піридооксазол, піридоімідазол, піридотіазол, піридиніл, піридил, піримідиніл, піролідиніл, піроліл, 2Н-піроліл, піроліл, тетрагідрофураніл, тетрагідрокінолініл, тетрагідрокінолініл, тетразоліл, 6Н-1,2,5-тіадіазиніл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, тіантренил, тіазоліл, тієніл, тієнотіазоліл, тієнооксазоліл, тієноімідазоліл, тіофеніл, триазиніл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,5-триазоліл, 1,3,4-триазоліл, ксантеніл, октагідроізокінолініл, оксадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, оксазолідиніл, оксазоліл, оксазолідиніл, хіназолініл, хінолініл, 4Н-хінолізініл, хіноксалініл, хінуклідиніл, акридиніл, азочиніл, бензімідазоліл, бензофураніл, бензотіофураніл, бензотіофеніл, бензоксазоліл, бензтіазоліл, бензтриазоліл, бензтетразоліл, бензізоксазоліл, бензізотіазоліл, бензімідазоліл, метилендіоксифеніл, морфолініл, нафтиридиніл, декагідрокінолініл, 2Н,6Н-1,5,2-дитіазиніл, дигідрофурано[2,3-*b*]тетрагідрофуран, фураніл, фуразаніл, карбазоліл, 4аН-карбазоліл, карболініл, хро-

маніл, хроменіл, цинолініл, імідазолідиніл, імідазолініл, імідазоліл, 1Н-індазоліл, індоленіл, індолініл, індолізиніл, індоліл, 3Н-індоліл, ізобензофураніл, ізохроманіл, ізоіндазоліл, ізоіндолініл, ізоіндоліл, ізохінолініл, ізотіазоліл та ізоксазоліл. Інші приклади гетероциклів включають азетидин-1-іл, 2,5-дигідро-1Н-пірол-1-іл, піперидин-1-іл, піперазин-1-іл, піролідин-1-іл, ізохінол-2-іл, піридин-1-іл, 3,6-дигідропіридин-1-іл, 2,3-дигідроіндол-1-іл, 1,3,4,9-тетрагідрокарболін-2-іл, тієно[2,3-с]піридин-6-іл, 3,4,10,10а-тетрагідро-1Н-піразино[1,2-а]індол-2-іл, 1,2,4,4а,5,6-гексагідро-піразино[1,2-а]хінолін-3-іл, піразино[1,2-а]хінолін-3-іл, діазепан-1-іл, 1,4,5,6-тетрагідро-2Н-бензо[*f*]ізохінолін-3-іл, 1,4,4а,5,6,10б-гексагідро-2Н-бензо[*f*]ізохінолін-3-іл, 3,3а,8,8а-тетрагідро-1Н-2-аза-циклопента[*a*]інден-2-іл і 2,3,4,7-тетрагідро-1Н-азепін-1-іл і азепан-1-іл.

Як використано в даному описі, «гетероарильні» групи включають ароматичний гетероцикл, який містить щонайменше один гетероатом у кільці, такий як сірка, кисень або азот. Гетероарильні групи включають моноциклічні і поліциклічні системи (наприклад, які містять 2, 3 або 4 конденсовані кільця). Приклади гетероарильних груп включають, але без обмеження, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, триазиніл, фурил (фураніл), хіноліл, ізохіноліл, тієніл, імідазоліл, тіазоліл, індоліл, пірил, оксазоліл, бензофурил, бензотієніл, бензтіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, тіазоліл, тетразоліл, індазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, ізотіазоліл, бензотієніл, пуриніл, карбазоліл, бензімідазоліл, індолініл і т. п. У деяких варіантах здійснення гетероарильна група містить від 1 до приблизно 20 атомів вуглецю і в інших варіантах здійснення - приблизно від 3 до приблизно 20 атомів вуглецю. У деяких варіантах здійснення гетероарильна група містить від 3 до приблизно 14, від 3 до приблизно 7 або від 5 до 6 атомів, які утворюють кільце. У деяких варіантах здійснення гетероарильна група містить від 1 до приблизно 4, від 1 до приблизно 3 або від 1 до 2 гетероатомів.

Як використано в даному описі, термін «гетероциклоалкіл» стосується неароматичних гетероциклів, які включають циклізовані алкільні, алкенільні і алкінільні групи, де один або декілька атомів вуглецю, які утворюють кільце, замінені гетероатомом, таким як О, N або S. Приклади гетероциклоалкільних груп включають морфоліно, тіоморфоліно, піперазиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, 2,3-дигідробензофурил, 1,3-бензодіоксол, бензо-1,4-діоксан, піперидиніл, піролідиніл, ізоксазолідиніл, ізотіазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, тіазолідиніл, імідазолідиніл і т. п.. У визначенні гетероциклоалкілу також включаються фрагменти, які містять одне або декілька ароматичних кілець, конденсованих (тобто які мають загальний зв'язок) з неароматичним гетероциклічним кільцем, наприклад, фталімідильні, нафталімідильні і бензопохідні гетероциклів, такі як індоленові та ізоіндоленові групи. У деяких варіантах здійснення циклоалкільні групи можуть містити від 1 до приблизно 20 атомів вуглецю, і в інших варіантах здійснення приблизно від 3 до приблизно 20 атомів вуглецю. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкільна група містить від 3 до

приблизно 14, від 3 до приблизно 7 або від 5 до 6 атомів, які утворюють кільце. У ще інших варіантах здійснення гетероциклоалкільна група містить від 1 до приблизно 4, від 1 до приблизно 3 або 1 або 2 гетероатомів. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкільна група містить від 0 до 3 подвійних зв'язків. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкільна група містить 0-2 подвійні або потрійні зв'язки.

Як використано в даному описі, термін «спіроцикліл» стосується 3-14-членного циклоалкілу або 3-14-членної гетероциклоалкільної групи, яка має один спільний атом з іншою циклоалкільною або гетероциклоалкільною групою, до якої вона приєднана.

Як використано в даному описі, термін «галоген» включає фтор, хлор, бром і йод.

Як використано в даному описі, термін «алкокси» стосується -о-алкільної групи. Приклад алкоксигруп включає метокси, етокси, пропокси (наприклад, н-пропокси та ізопропокси), трет-бутокси і т. п.

Як використано в даному описі, термін «тіоалкокси» стосується -S-алкільної групи.

Як використано в даному описі, термін «галогеналкокси» стосується -О-галогеналкільної групи. Прикладом галогеналкоксигрупи є OCF₃.

Як використано в даному описі, термін «карбоксициклілокси» стосується -О-карбоциклілу.

Як використано в даному описі, термін «циклоалкілокси» стосується -о-циклоалкілу.

Як використано в даному описі, термін «карбоциклілалкіл» стосується алкілу, заміщеного карбоциклілом.

Як використано в даному описі, термін «аралкіл» або «арилалкіл» стосується алкільної групи, заміщеної арильною групою.

Як використано в даному описі, термін «циклоалкілалкіл» стосується алкільної групи, заміщеної циклоалкільною групою.

Як використано в даному описі, термін «гетероциклілалкіл» стосується алкільного фрагмента, заміщеного гетерокарбоциклільною групою. Приклади гетероциклілалкільних груп включають «гетероарилалкіл» (алкіл, заміщений гетероарилом) і «гетероциклоалкілалкіл» (алкіл, заміщений гетероциклоалкілом). У деяких варіантах здійснення гетероциклілалкільні групи містять від 3 до 24 атомів вуглецю, в доповнення щонайменше до одного гетероатому, що бере участь у формуванні кільця.

Як використано в даному описі, термін «оксо» стосується =О.

Наведені в даному описі сполуки можуть бути асиметричними (тобто можуть мати один або декілька стереоцентрів). Всі стереоізмери, такі як енантіомери і діастереомери, включені в об'єм даного опису, якщо не зазначене інше. Сполуки даного винаходу, які містять асиметрично заміщені атоми вуглецю, можуть бути виділені у вигляді оптично активних або рацемічних форм. Способи одержання оптично активних форм з оптично активних вихідних матеріалів відомі в даній галузі і включають, наприклад, розділення рацемічних сумішей або одержання шляхом стереоселективного синтезу. Багато геометричних ізомерів оле-

фінів, C=N подвійні зв'язки і т. п. можуть бути присутнім у сполуках, наведених у даному описі, і всі такі стабільні ізомери охоплюються об'ємом даного винаходу. Цис і транс геометричні ізомери сполук за даним винаходом описані і можуть бути виділені у вигляді суміші ізомерів і у вигляді окремих ізомерних форм.

Розділення рацемічних сумішей сполук може бути здійснене з використанням множини відомих у даній галузі методик. Як один з прикладів таких методик можна назвати фракційну перекристалізацію з використанням «хіральної розділяючої кислоти», яка являє собою оптично активну, солеутворювальну органічну кислоту. Придатними розділяючими агентами для фракційної перекристалізації є, наприклад, оптично активні кислоти, такі як D і L форми винної кислоти, діацетилвинної кислоти, дибензоїлвинної кислоти, мигдальної кислоти, яблучної кислоти, молочної кислоти, або різні оптично активні камфорсульфонової кислоти, такі як β-камфорсульфонова кислота. Інші розділяючі агенти, які придатні для використання в рамках фракційної кристалізації, включають стереоізомерні чисті форми α-метилбензиламіну (наприклад, S і R форми або діастереомерно чисті форми), 2-фенілгліцинол, норефедрин, ефедрин, N-метилефедрин, циклогексилетиламін, 1,2-діаміноциклопексан і т. п.

Розділення рацемічних сумішей може бути здійснено елююванням на колонку, що містить оптично активний розділяючий агент (наприклад, динітробензоїлфенілгліцин). Фахівець у даній галузі може визначити придатну для такого роду елюювання композицію розчинників.

Сполуки даного винаходу також включають таутомерні форми, такі як кето-енольні таутомери.

Сполуки даного винаходу можуть також включати ізотопи атомів, які втримуються в проміжних або кінцевих сполуках. Ізотопи включають такі атоми, які мають той же самий атомний номер, але відрізняються за масовим числом. Наприклад, ізотопи водню включають тритій і дейтерій.

Фраза «фармацевтично прийнятний», використовувана в даному винаході, стосується таких сполук, матеріалів, композицій і/або дозованих форм, які на підставі вагомого медичного висновку є придатними для застосування, що включає контакт із тканинами людини і тварин і не викликають при цьому вираженої токсичності, подразнення, алергійної реакції або інших проблем або ускладнень, що не відповідають розумному співвідношенню користь/ризик.

Даний винахід також включає фармацевтично прийнятні солі наведених в описі сполук. Як використано в даному описі, «фармацевтично прийнятні солі» включають похідні сполук даного винаходу, де вихідна, батьківська сполука було модифікована шляхом перетворення наявного фрагмента кислоти або основи в їх сольову форму. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, але без обмеження, солі мінеральної або органічної кислоти і основних залишків, таких як аміни, основні або органічні солі кислотних залишків, такі як карбонові кислоти, і т. п. Фармацевтично прийнятні солі сполук за даним винаходом включають традиційні нетоксичні солі або солі

четвертинного амонію вихідної сполуки, утворені, наприклад, за допомогою нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Фармацевтично прийнятні солі даного винаходу можуть бути синтезовані з відповідної вихідної сполуки, що містить основну або кислотну групу традиційними хімічними методами. Звичайно такі солі можуть бути одержані за допомогою взаємодії вільних кислотних або основних форм даних сполук зі стехіометричною кількістю відповідної основи або солі у воді або в органічному розчиннику, або в суміші двох таких компонентів, при цьому переважними є неводні середовища, такі як діетиловий ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил. Перелік придатних солей наведений, наприклад, у керівництві Ремінгтона і в інших літературних джерелах [Remington's Pharmaceutical Science, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p.1418; i Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)], які включені в даний опис у всій своїй повноті як посилання.

Даний винахід також включає проліки сполук, наведених у даному описі. Як використано в даному описі, термін «проліки» стосується будь-яких ковалентно пов'язаних носіїв, які вивільняють активну вихідну сполуку при її введенні в організм ссавця. Проліки можуть бути одержані шляхом модифікації функціональних груп, що є присутніми у сполуках, таким чином, що модифіковані форми розщеплюються або в результаті нескладних маніпуляцій, або *in vivo*, з утворенням батьківських сполук. Проліки включають сполуки, в яких гідроксильні, аміно, сульфідрильні або карбоксильні групи приєднані до будь-якої групи таким чином, що при введенні в організм ссавця, вона розщеплюється з утворенням вільної гідроксильної, аміно, сульфідрильної або карбоксильної групи, відповідно. Приклади проліків включають, але без обмеження, ацетатні, форміатні і бензоатні похідні функціональних спиртових і аміногруп сполук даного винаходу. Одержання і застосування проліків описане в літературі [T. Higuchi and V. Stella, «Prodrugs as Novel Delivery Systems», Vol.14 of the A.C.S. Symposium Series, i в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987], обидві зазначені роботи включені в даний опис у всій своїй повноті як посилання.

Синтез

Сполуки за даним винаходом, включаючи їх солі, гідрати і сольвати, можуть бути одержані за допомогою відомих методів органічного синтезу і можуть бути синтезовані по кожному із численних можливих шляхів синтезу

Реакції одержання сполук даного винаходу можуть бути здійснені у придатних розчинниках, які будь-який фахівець в галузі органічного синтезу може легко вибрати. Придатні розчинники можуть бути по суті не реактивними щодо вихідних матеріалів (реагентів), щодо проміжних продуктів або продуктів в умовах тих температур, при яких проводять реакції, наприклад, при температурах, що змінюються від температури замерзання розчинника до температури кипіння розчинника. Дана реакція може бути проведена в одному розчиннику або в суміші більше ніж одного розчинника. Зале-

жно від конкретної стадії, для кожної з них можуть бути вибрані придатні розчинники.

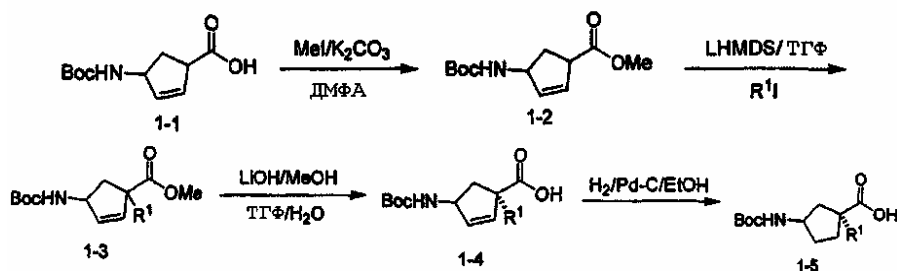
Одержання сполук даного винаходу може включати введення захисних груп для різних хімічних груп і потім видалення захисту. Будь-який фахівець у даній галузі може визначити потребу в захисних групах і видаленні захисних груп, а також вибрати відповідні захисні групи. Опис хімії захисних груп наводиться, наприклад, у роботі Гріна у співавт. [T. W. Green and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & sons, Inc., New York (1999)], що включена в даний опис у всій своїй повноті як посилання.

Моніторинг реакцій може проводитись з використанням будь-якого прийнятого методу, відомого в даній галузі. Наприклад, утворення продукту може виявлятися спектроскопічними методами, такими як спектроскопія ядерно-магнітного резонансу (наприклад, по ^1H або ^{13}C), інфрачервона спектроскопія, спектрофотометрія (наприклад, в УФ-видимих ділянках спектра) або мас-спектроскопія, а також методами хроматографії, такої як вискооефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) або тонкошарова хроматографія.

Приклади шляхів синтезу сполук за даним винаходом показані нижче, на схемах 1-13, і сполуки, які беруть участь у цих процесах, описані в даному винаході.

3-амінопентанкарбонові кислоти формул 1-5 можуть бути одержані з використанням процедури, описаної на схемі 1. Комерційно доступна карбонова кислота 1-1 може бути перетворена в складний ефір, такий як складний метиловий ефір, шляхом обробки йод метаном/карбонатом калію в ДМФА. Одержаний складний ефір 1-2 може бути алкілований галогенідом, таким як йодид (R^1I), з використанням основи, такої як гексаметилдисилазид літію (LHMDS), з одержанням алкілованого продукту 1-3 у вигляді суміші цис і транс діастереомерів (у співвідношенні 4:1). Невелика кількість транс діастереомеру може бути вилучена кристалізацією з наступним гідролізом складного ефіру до кислоти. Одержана чиста в енантіомерному відношенні кислота 1-4 може бути піддана гідруванню з використанням каталізатора, такого як Pd-C , з одержанням насиченої карбонової кислоти 1-5.

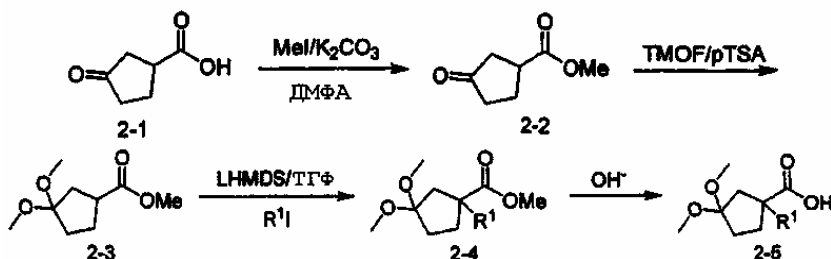
Схема 1



Циклопентанкарбонові кислоти формули 2-5 можуть бути одержані з використанням методик, показаних на схемі 2. Комерційно доступна 3-оксоциклопентанкарбонова кислота 2-1 може бути перетворена в складний ефір, такий як складний метиловий ефір. Кетон одержаного складного ефіру 2-2 може бути захищений шляхом обробки триметилортоформіатом у присутності кислотного

каталізатора, такого як паратолуолсульфонова кислота. Алкілювання одержаного кеталю 2-3 алкілйодидом (R^1I) може бути здійснене з використанням основи, такої LHMDS. Гідроліз алкілованого складного ефіру 2-4 з використанням основи, такої як LiOH , NaOH або KOH , приводить до утворення карбонових кислот формул 2-5.

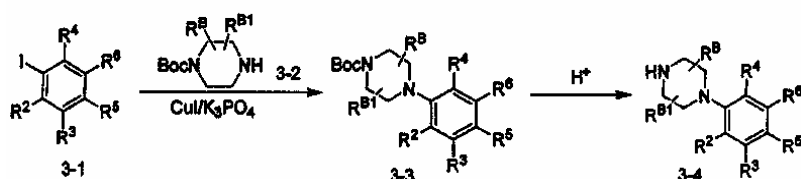
Схема 2



Піперазинові похідні можуть бути одержані з використанням методик, проілюстрованих на схемі 2. Зв'язування піперазинового похідного формули 3-2 з похідним йодбензолу формули 3-1 з використанням йодиду міді(I) і фосфату калію приводить

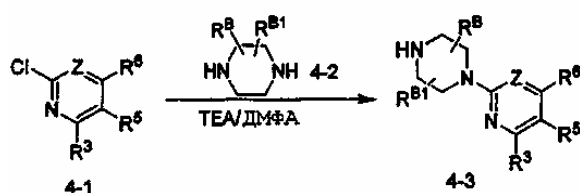
до утворення проміжного продукту 3-3. Видалення Boc групи з використанням кислоти, такої як HCl , в діоксані або ТФОК, приводить до утворення піперазинових похідних формули 3-4.

Схема 3



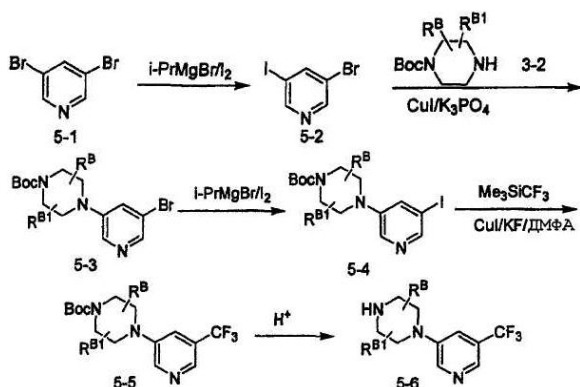
Альтернативно, піперазинові похідні (4-3) можуть бути одержані шляхом заміщення 2-хлорпіридинового або 2-хлорпиримідинового похідного формули 4-1 піперазиновим похідним формули 4-2.

Схема 4



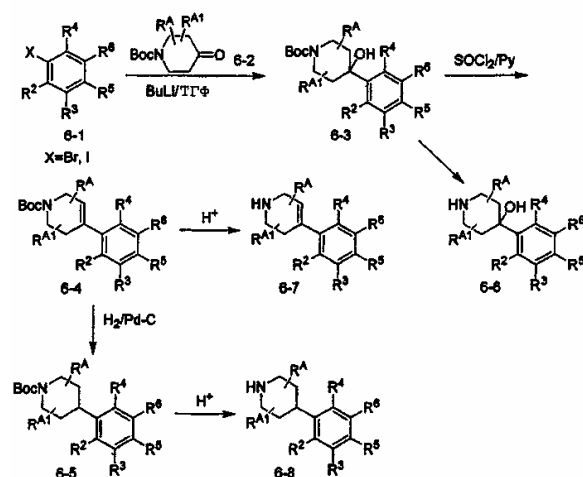
Альтернативно, піперазинові похідні можуть бути одержані з використанням послідовності реакцій, показаної на схемі 5. Комерційно доступний 3,5-дибромпіридин 5-1 може бути перетворений в 3-бром-5-йодпіридин 5-2 шляхом обробки бромідом ізопропілмагнію і йодом. Зв'язування одержаного йодпохідного з піперазиновим похідним формули 3-2 може бути здійснене з використанням йодиду міді(I) і фосфату калію. Після перетворення утримуючого одержаного похідного 5-3 у йодмісне похідне з використанням бромиду ізопропілмагнію і йоду, зазначений йод у похідному може бути замінений трифторметилом шляхом обробки $\text{Me}_3\text{SiCF}_3/\text{Cu}/\text{KF}/\text{DMA}$ з одержанням трифторметилпіридинового похідного формули 5-5. Видалення Boc групи з використанням кислоти, такої як HCl, в діоксані або ТФОК, приводить до одержання піперазинових похідних формули 5-6.

Схема 5

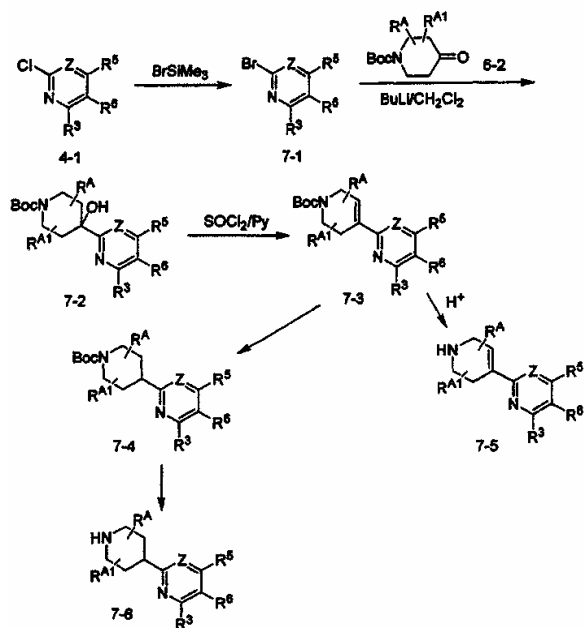


Піперидинові або тетрагідропіридинові похідні можуть бути синтезовані за методикою схеми 6. Введення літію в бром- або йодобензолне похідне формули 6-1 з використанням алкіллітію, такого як н-бутиллітій або трет-бутиллітій, з наступним гасінням реакції кетонним похідним формули 6-2, дає третинний спирт формули 6-3. Після дегідратації з використанням дегідратуючого агента, такого як тіонілхлорид/піридин, одержаний олефін 6-4 може бути відновлений шляхом гідрування з використанням каталізатора, такого як Pd на вугіллі. Обробка 6-3, 6-4 і 6-5 кислотою, такою як HCl, в діоксані або ТФОК, дає сполуку формул 6-6, 6-7 і 6-8.

Схема 6

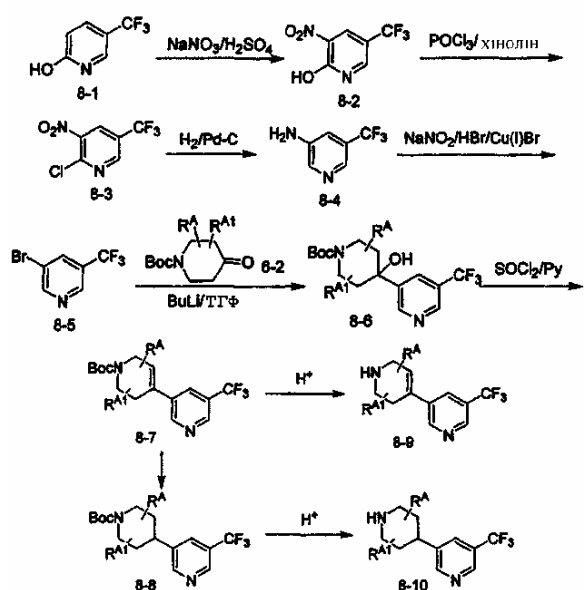


Альтернативно, піперидинові або тетрагідропіридинові похідні можуть бути синтезовані за методикою схеми 7. Комерційно доступне 2-хлорпіридинове або 2-хлорпиримідинове похідне формули 4-1 може бути перетворене в 2-бромпіридинове похідне формули 7-1 шляхом обробки BrSiMe_3 . З використанням аналогічних методик, показаних на схемі 6, піперидинові або тетрагідропіридинові похідні формули 7-5 і 7-6 можуть бути одержані зі сполук формули 7-1.



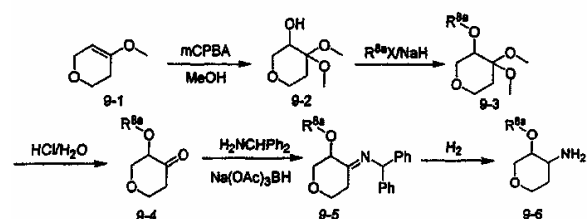
Альтернативно, піперидинові або тетрагідропіридинові похідні можуть бути синтезовані за методикою схеми 8. 3-Нітро-5-трифторметилпіридин-2-ол може бути одержаний шляхом нітратної обробки комерційно доступного 5-трифторметилпіридин-2-олу (8-1). Після перетворення гідроксигрупи 8-2 у хлорвмісну групу, одержане хлорвмісне похідне 8-3 піддають гідратуванню з використанням каталізатора, такого як Pd на вугіллі, з утворенням 3-аміно-5-трифторметилпіридину 8-4. Діазотування 8-4 з використанням NaNO_2/HBr у присутності Cu(I)Br дає 3-бром-5-трифторметилпіридин 8-5. Відповідно до методик, описаних на схемі 6, сполука 8-5 може бути перетворена в піперидинові або тетрагідропіридинові похідні формул 8-9 і 8-10.

Схема 8



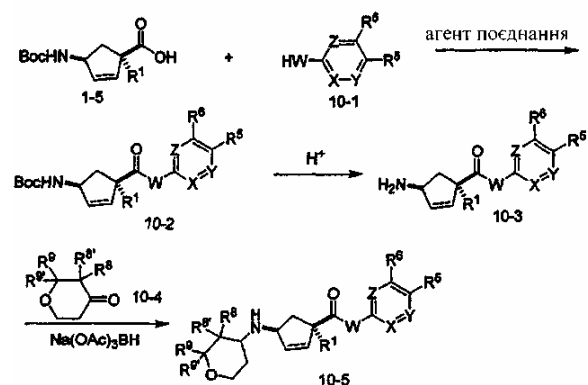
Тетрагідропіранові похідні можуть бути одержані за методикою схеми 9 (де R^{8a} означає, наприклад, алкіл). Комерційно доступний 4-метокси-3,6-дигідро-2H-піран 9-1 може бути перетворений в 4,4-диметокситетрагідро-2H-піран-2-ол шляхом обробки м-хлорбензойною кислотою в метанолі. Алкілювання 9-2 алкілгалогенідом з використанням Na дозволяє одержати проміжний триалкоксипродукт 9-3. Обробка 9-3 з використанням кислоти, такої як водний розчин HCl , дає кетонні продукти формули 9-4. Кетон 9-4 може бути перетворений в амін формули 9-6 шляхом відновлювального амінування з використанням амінодифенілметану з наступним гідратуванням.

Схема 9



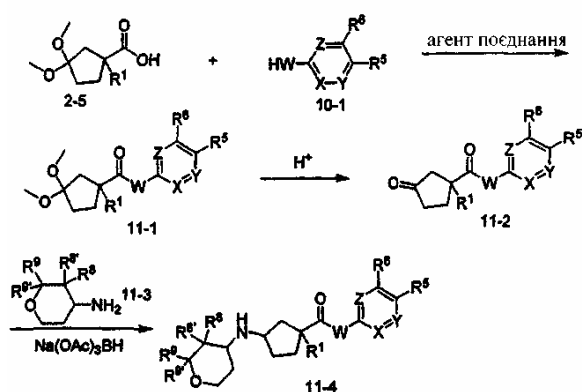
Кінцеві сполуки форми I можуть бути одержані відповідно до методики, описаної на схемі 10. Карбонова кислота формули 1-5 може бути конденсована з аміном формули 10-1 з використанням стандартного агента, застосовуваного для утворення амідів, такого як BOP або PyBop (зв'язувальний агент). Після видалення Boc групи за допомогою кислоти, такої як HCl або ТФОК, одержаний амін 10-3 піддають відновлювальному амінуванню кетоном формули 10-4 з використанням відновника, такого як триацетоксиборгідрид натрію, з утворенням кінцевих сполук формули 10-5.

Схема 10



Альтернативно, сполуки за даним винаходом можуть бути оброблені відповідно до методики схеми 11. Зв'язування карбоної кислоти формули 2-5 з аміном формули 10-1 при використанні стандартного методу утворення амідів, дозволяє одержати амід формули 11-1. Після перетворення кеталю в кетон з використанням водного розчину кислоти, далі відновлювального амінування одержаного кетону 11-2 аміном формули 11-3 з використанням відновника, такого як триацетоксиборгідрид натрію, одержують сполуки формули 11-4.

Схема 11



Методи

У деяких варіантах здійснення сполуки даного винаходу можуть модулювати активність одного або декількох хемокинових рецепторів. Термін «модулює» стосується здатності підвищувати або знижувати активність рецептора. Відповідно, сполуки за даним винаходом можуть бути корисні у способах модуляції хемокинових рецепторів через взаємодію рецептора з однією або декількома сполуками або композиціями, наведеними в даному описі. У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом можуть діяти як інгібітори хемокинових рецепторів. В інших варіантах здійснення сполуки за даним винаходом можуть бути корисні для модуляції активності хемокинового рецептора у індивідуума, за наявності потреби в модуляції рецептора, шляхом введення модулюючої кількості сполуки формули I.

Хемокинові рецептори, з якими сполуки за даним винаходом зв'язуються і/або які вони модулюють, включають будь-який хемокиновий рецептор. У деяких варіантах здійснення хемокинові рецептори стосуються CC сімейства хемокинових рецепторів і включають, наприклад, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8 і CCR10. У деяких варіантах здійснення хемокиновий рецептор являє собою CCR2.

У деяких варіантах здійснення хемокиновий рецептор являє собою CCR5. У деяких варіантах здійснення хемокиновий рецептор зв'язує і модулює активність і CCR2, і CCR5.

Сполуки за даним винаходом можуть діяти селективно. Термін «селективно» стосується сполуки, яка зв'язує або інгібує хемокиновий рецептор з більшою афінністю або ефективністю, відповідно, у порівнянні щонайменше з одним іншим хемокиновим рецептором.

Сполуки за даним винаходом можуть володіти подвійною інгібуючою або зв'язувальною активністю для CCR2 і CCR5, іншими словами, сполуки за даним винаходом можуть зв'язувати та інгібувати як CCR2, так і CCR5 з більшою афінністю або ефективністю, відповідно, ніж будь-які інші хемокинові рецептори, такі як CCR1, CCR3, CCR4, CCR6, CCR7, CCR8 і CCR10. У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом володіють зв'язувальною або інгібуючою селективністю у відношенні CCR2 і CCR5 у порівнянні з будь-яким іншим хемокиновим рецептором. Селективність може бути щонайменше приблизно 10-кратною,

щонайменше приблизно 20-кратною, щонайменше приблизно 50-кратною, щонайменше приблизно 100-кратною, щонайменше приблизно 200-кратною, щонайменше приблизно 500-кратною або щонайменше приблизно 1000-кратною. Афінність зв'язування і ефективність інгібування сполуки може бути виміряна з використанням традиційних для даної галузі методик, наприклад, відповідно до наведених в даному описі аналізів.

Даний винахід також стосується способів лікування захворювань або розладів, асоційованих з хемокиновим рецептором, у індивідуума (наприклад, у пацієнта) шляхом введення індивідууму, що потребує такого лікування, терапевтично ефектної кількості або дози сполуки за даним винаходом або її фармацевтичної композиції. Захворювання, асоційовані з хемокиновим рецептором, можуть включати будь-які захворювання, розлади або стани, які прямо або опосередковано пов'язані з експресією або активністю хемокинового рецептора. Захворювання, асоційовані з хемокиновим рецептором, може також включати будь-яке захворювання, розлад або стан, якому можна запобігти, можна ослабити або вилікувати шляхом модуляції активності хемокинового рецептора. Захворювання, асоційовані з хемокиновим рецептором, може також включати будь-яке захворювання, розлад або стан, що характеризується зв'язуванням інфекційного агента, такого як вірус або вірусний білок, з хемокиновим рецептором. У деяких варіантах здійснення захворювання, асоційовані з хемокиновим рецептором, являє собою CCR5-асоційоване захворювання, таке як ВІЛ інфекція.

Приклади захворювань, розладів і станів, асоційованих з хемокиновим рецептором, включають запалення і запальні захворювання, імунні розлади, рак і вірусні інфекції. Приклади запальних захворювань включають захворювання, які характеризуються наявністю запального компонента, такі як астма, сезонний і хронічний алергійний риніт, синусит, кон'юнктивіт, вікова макулярна дегенерація, харчова алергія, скомброїдне отруєння, псоріаз, кропивниця, сверблячка, екзема, запальна хвороба кишечника, тромботична хвороба, середній отит, цироз печінки, хвороба серця, хвороба Альцгеймера, сепсис, рестеноз, атеросклероз, розсіяний склероз, хвороба Крона, виразковий коліт, алергічне захворювання легенів, фіброз легенів, викликаний введенням лікарських засобів, хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ), ревматоїдний артрит, нефрит, виразковий коліт, atopічний дерматит, інсульт, гостре ушкодження нервів, саркоїдоз, гепатит, ендометріоз, невропатичний біль, гіперчутлива пневмонія, еозинофільна пневмонія, реакція гіперчутливості затриманого типу, інтерстиціальна хвороба легенів (ІХЛ) (наприклад, ідіопатичний легеневий фіброз або ІХЛ, асоційована з ревматоїдним артритом, системний червоний вовчак, анкілозуючий спондиліт, системний склероз, синдром Шегрена, поліміозит або дерматомиозит), хвороби очей (наприклад, нейродегенерація сітківки, хороїдальна нейроваскуляризація і т. п.) і т. п. Приклади імунних розладів включають ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, системний червоний вовчак,

важку псевдопаралітичну міастенію, початок юнацького діабету, гломерулонефрит, аутоімунний тиреоїдит, реакцію відторгнення трансплантату органа, що включає реакцію відторгнення алотрансплантату і хворобу «трансплантат проти хазяїна». Приклади раку включають рак молочної залози, рак яєчника, множинну мієлому та інші види, що характеризується інфільтрацією макрофагів (наприклад, макрофагів, асоційованих з пухлиною, ТАМ) у пухлини або уражені захворюванням тканини. Приклади вірусних інфекцій включають інфекцію вірусом герпеса, ВІЛ інфекцію або СНІД.

Як використано в даному описі, термін «контактування» означає об'єднання разом зазначених фрагментів у системі *in vitro* або в системі *in vivo*. Наприклад, «приведення в контакт» хемокинового рецептора зі сполукою за даним винаходом включає введення сполуки за даним винаходом індивідууму або пацієнту, такому як людина, що містить хемокиновий рецептор, а також, наприклад, вбудовування сполуки за даним винаходом в зразок, що містить клітинний або очищений препарат, який включає хемокиновий рецептор.

Як використано в даному описі, терміни «індивідуум» або «пацієнт», використовувани взаємозамінно, стосуються будь-якої тварини, включаючи ссавців, переважно мишей, щурів, інших представників гризунів, кроликів, собак, кішок, свиней, представників великої рогатої худоби, овець, копей або приматів, і, найбільш переважно, людей.

Як використано в даному описі, фраза «терапевтично ефективна кількість» стосується кількості активної сполуки або фармацевтичного агента, які проявляють біологічну або медичну відповідь, необхідну для даної тканини, системи, тварини, індивідуума або людини, з погляду дослідника, ветеринара, лікаря або іншого медичного фахівця, що включає одну або декілька з наступних зазначених подій:

(1) попередження захворювання, наприклад, попередження розвитку захворювання, стану або розладу у індивідуума, що схильний до захворювання, стану або розладу, але у якого ще не почалися або не виявлені патологія або симптоматика захворювання (необмежувальні приклади включають алергічне захворювання легенів, фіброз легенів, викликаний лікарськими препаратами, хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ), реакція «трансплантат проти хазяїна» і/або реакція відторгнення алотрансплантату після трансплантації, або попередження розвитку алергічних реакцій, таких як atopічний дерматит або сезонний або хронічний алергічний риніт);

(2) придушення розвитку захворювання, стану або розладу у індивідуума, у якого вже почалися або виявлені патологія або симптоматика захворювання, стану або розладу (тобто, зупинка подальшого розвитку патології і/або симптоматики), таке як придушення аутоімунної реакції при алергічному захворюванні легенів, при фіброзі легенів, викликаному лікарськими препаратами, при хронічному обструктивному захворюванні легенів (ХОЗЛ), ревматоїдному артриті, вовчаку або псоріазі, або інгібування зростання пухлини, або стабілізація

вірусного навантаження у випадку вірусної інфекції; і

(3) ослаблення захворювання, наприклад, ослаблення захворювання, стану або розладу у індивідуума, у якого є або виявлені патологія або симптоматика захворювання, стану або розладу (тобто, реверсування патології і/або симптоматики), таке як ослаблення аутоімунної реакції при алергічному захворюванні легенів, при фіброзі легенів, викликаного лікарськими препаратами, при хронічному обструктивному захворюванні легенів (ХОЗЛ), ревматоїдному артриті, вовчаку або псоріазі, або зменшення пухлини, асоційованої з раком, або зниження вірусного навантаження у випадку вірусної інфекції.

Один або декілька додаткових фармацевтичних агентів, таких як, наприклад, антитіла, протизапальні засоби, імуносупресори, хімотерапевтичні засоби, можуть використовуватись в поєднанні зі сполуками за даним винаходом для лікування захворювань, станів або розладу, асоційованих з хемокиновим рецептором. Такі агенти можуть бути об'єднані зі сполукою за даним винаходом з одержанням однієї дозованої форми або зазначених агентів можуть вводитись одночасно або послідовно у вигляді різних дозованих форм.

Один або декілька додаткових фармацевтичних агентів, таких як, наприклад, протівірусні засоби, антитіла, протизапальні засоби, засоби, що сприяють секреції інсуліну, і сенсibilізатори їх секреції, агенти, що модулюють рівень ліпідів у сироватці крові і ліпідних носіїв, і/або імуносупресори можуть використовуватись в поєднанні зі сполукою за даним винаходом для лікування захворювання, стану або розладу, асоційованого з хемокиновим рецептором. Зазначені агенти можуть бути об'єднані зі сполуками за даним винаходом у вигляді однієї дозованої форми або дозованої форми, що вводиться безперервно, або такі агенти можуть вводитись одночасно або послідовно у вигляді окремих дозованих форм.

Придатні антивірусні агенти для застосування в поєднанні зі сполуками за даним винаходом, можуть включати нуклеозидні і нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази (NRTI), ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (NNRTI), інгібітори протеази та інші протівірусні засоби.

Придатні антивірусні агенти для застосування в поєднанні зі сполуками за даним винаходом, можуть включати нуклеозидні і нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази (NRTI), ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (NNRTI), інгібітори протеази, інгібітори входження вірусу в клітину, інгібітори злиття, інгібітори дозрівання та інші протівірусні засоби.

Приклади придатних NRTI включають зидовудин (AZT), диданозин (ddI), залцитабін (ddC), ставудин (d4T), ламівудин (3TC), абакавір (1592U89), адефовір дипівоксил [bis(POM)-PMEA], лобукавір (BMS-180194), BCH-10652, емітрицитабін [(-)-FTC], бета-L-FD4 (також названий як бета-L-D4C і позначуваний як бета-L-2',3'-диклеокси-5-фторцитидин), DAPD, ((-)-бета-D-2,6-діамінопурину діоксолан) і лоденозин (Fdd).

Типові придатні NNRTI включають невірапін (BI-RG-587), делавірадин (BHAP, U-90152), ефаві-

ренц (DMP-266), PNU-142721, AG-1549, MKC-442, (1-(етоксиметил)-5-(1-метилетил)-6-(фенілметил)-(2,4-(1H,3H)піримідиндіон) і (+)-каланолід А (NSC-675451) і В.

Типові придатні інгібітори протеази включають саквінавір (Ro 31-8959), ритонавір (ABT538), індинавір (MK-639), нелфінавір (AG-1343), ампренавір (141W94), лазинавір (BMS-234475), DMP-450, BMS-2322623, ABT-378 і AG-1549.

Інші протівірусні агенти включають гідроксисечовину, рибавірин, IL-2, IL-12, пентафузид, енфувіридин, 3-34, циклотриазадисульфонамід C ADA, PA-457 і Yissum Project No. 11607.

У деяких варіантах здійснення протизапальні або анальгетичні агенти для застосування в поєднанні зі сполуками за даним винаходом, можуть включати, наприклад, опіатний агоніст, інгібітор ліпоксигенази, такий як інгібітор 5-ліпоксигенази, інгібітор циклооксигенази, такий як інгібітор циклооксигенази-2, інгібітор інтерлейкіну, такий як інгібітор інтерлейкіну-1, інгібітор TNF, такий як інфліксимаб, етанерцепт або адаліумаб, антагоніст NNMA, інгібітор оксиду азоту або інгібітор синтезу оксиду азоту, нестероїдний протизапальний засіб або протизапальний агент, що придушує цитокін, наприклад, такий як ацетамінофен, аспірин, кодеїн, фентаніл, ібупрофен, індометацин, кетодолак, морфін, напроксен, фенацетин, піроксикам, стероїдний анальгетик, суфентаніл, сунліндак, тенідап і т. п. Аналогічно, сполуки за даним винаходом можуть вводиться разом із засобом, який полегшує біль, із засобом, що потенціює, таким як кофеїн, H2-антагоніст, симетикон, гідроксид алюмінію або магнію; засобом, що знижує застійні явища, таким як фенілефрин, фенілпропаноламін, псевдофедрин, оксиметазолін, ефінефрин, нафазолін, ксилометазолін, пропілгекседфин або лево-дезоксіефедрин; протикашлевим засобом, таким як кодеїн, гідроксидон, караміфен, карбетакпентан або декстраметорфан; з діуретиком і седативним або неседативним антигістамінним засобом.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичні агенти для застосування в поєднанні зі сполуками за даним винаходом, можуть включати, але без обмеження, (a) антагоністи VLA-4, такі як описано в [US 5510332, WO95/15973, WO96/01644, WO96/06108, WO96/20216, WO96/229661, WO96/31206, WO96/4078, WO97/030941, WO97/022897, WO98/426567, WO98/53814, WO98/53817, WO98/538185, WO98/54207 і WO98/58902]; (b) стероїдні сполуки, такі як беклометазон, метилпреднізолон, бетарнетазон, преднізон, дексаметазон і гідрокортизон; (c) імуносупресори, такі як циклоспорин, такролімус, рапарніцин та інші імуносупресори типу FK506; (d) антигістамінні агенти (антагоністи H1-гістаміну), такі як бромофенірамін, хлорфенірамін, дексхлорфенірамін, трипролідін, клемастин, дифенгідрамін, дифенілпіралін, трипеленамін, гідроксизин, метдилазин, прометазин, тримепразин, азатадин, ципрогептадин, антазолін, феніраміну піриларнін, астернізол, терфенадин, лоратадин, цетиризин, фексофенадин, дезеарбоетоксилоратадин і т. п.; (e) нестероїдні протиастиматики, такі як гербуталін, метапротеренол, фенотерол, ізоеатаїн, албутерол, бітолтерол, пірбутерол, теофілін, натрій-

кромолін, атропін, бромід іпратропію, лейкотриєнові антагоністи (наприклад, зафірлукаст, монтелукаст, пранлукаст, іралукаст, побілукаст, SKB-106 203), інгібітори біосинтезу лейкотриєну (наприклад, зилейтон, BAY-1005); (f) нестероїдні протизапальні засоби (NSAID), такі як похідні пропіонової кислоти (наприклад, амінопрофен, беноксапрофен, буклоксинова кислота, карпрофен, фенбуфен, фенопрофен, флупрофен, флурбіпрофен, ібупрофен, індопрофен, кетопрофен, міропрофен, напроксен, оксапрозин, пірпрофен, пранопрофен, супрофен, тіапрофенова кислота і тіоксапрофен), похідні оцтової кислоти (наприклад, індометацин, ацернетацин, алклофенак, кліданак, диклофенак, фенклофенак, фенклозінова кислота, фентіазак, фуорофенак, ібуфенак, ізоксепак, окспінак, суліндак, тіопінак, толметин, зидометацин і зомепірак), похідні фенарнінової кислоти (наприклад, флуфенарнінова кислота, меклофенамінова кислота, рнефенамінова кислота, ніфлумінова кислота і толфенарнінова кислота), похідні біфеніларбонової кислоти (дифлунізал і флуфенізал), оксикарни (ізоксикарн, піроксикам, судоксикам і теноксикам), саліцилати (ацетилсаліцилова кислота, сульфасалазин) і піразолони (апазон, безпіперилон, фепразон, мофебутазон, оксифенбутазон, фенілбутазон); (g) інгібітори циклооксигенази-2 (COX-2); (h) інгібітори фосфодіестерази типу IV (PDE-IV); (i) інші антагоністи хемокінових рецепторів, особливо CXCR-4, CCR1, CCR2, CCR3 і CCR5; (j) засоби, що знижують рівень холестерину, такі як інгібітори HMG-Co редуктази (ловастатин, сирривастатин і правастатин, флувастатин, аторвастатин та інші статини), секвестранти (холестирамін і коlestипол), нікотина кислота, похідні фенотіброїнової кислоти (гемфіброзил, клофібрат, фенотібрат і бензафібрат) і пробукол; (k) протизапальні біологічні агенти, такі як агенти, використовувані в анти-TNF терапії, анти-IL-1 рецептор, CTLA-4lg, анти-CD20, і анти-VLA4 антитіла; (1) антидіабетичні агенти, такі як інсулін, сульфонілсечовини, бігуаніди (метформін), інгібітори U-глікозиди (акарбоза) і орлітазони (троглітазон і піоглітазон); (m) препарати бета-інтерферону (інтерферон бета-lo., інтерферон бета-IP); (n) інші сполуки, такі як аміносаліцилові кислоти, антиметаболіти, такі як азатіоприн і 6-меркаптопурин, і цитотоксичні хіміотерапевтичні протиракові агенти. Масове співвідношення сполуки за даним винаходом до другого активного інгредієнта може варіювати і залежить від ефективної дози кожного інгредієнта.

Наприклад, антагоніст CCR2 і/або CCR5 може застосовуватись в поєднанні із протизапальним фармацевтичним агентом при лікуванні запалення, метаболічного захворювання, аутоімунного захворювання, раку або вірусної інфекції з метою поліпшення відповіді організму на лікування, у порівнянні з його відповіддю у випадку застосування одного терапевтичного агента, але без посилення токсичних ефектів. Додаткові або синергічні ефекти є бажаним результатом поєднання антагоніста CCR2 і/або CCR5 даного винаходу з додатковим агентом. Крім того, резистентність ракових клітин до агентів, таких як дексаметазон, може реверсу-

вати при лікуванні із застосуванням антагоніста CCR2 і/або CCR5 за даним винаходом.

Фармацевтичні препарати і дозовані форми

При застосуванні як фармацевтичних засобів сполуки за даним винаходом можуть вводиться у вигляді фармацевтичних композицій. Зазначені композиції можуть бути одержані способом, відомим у фармацевтиці, і можуть вводиться з використанням множини способів, залежно від того, яке лікування є бажаним: місцеве або системне, а також, яка ділянка підлягає лікуванню. Введення може бути місцевим (включаючи введення в очі і у слизові мембрани, включаючи інтраназальну, вагінальну або ректальну доставку), через легені (наприклад, шляхом інгаляції або інсуфляції порошків або аерозолів, включаючи застосування небулайзера; інтратекальним, інтраназальним, епідермальним і черезшкірним введенням), пероральне або парентеральне введення. Парентеральне введення включає внутрішньовенну, внутрішньоартеріальну, підшкірну, внутрішньочеревинну, внутрішньом'язову ін'єкцію або інфузію; а також внутрішньочерепне, наприклад, інтратекальне або інтравентрикулярне введення. Парентеральне введення може проводитись у вигляді однократної дози болюсу або може являти собою, наприклад, безперервну перфузію, здійснювану за допомогою насосу. Фармацевтичні композиції і препарати для місцевого введення можуть включати черезшкірні пластири, мазі, лосьйони, креми, гелі, краплі, супозиторії, спреї, рідини і порошки. При цьому можуть бути необхідні або бажані традиційні фармацевтичні носії, водні, порошкові або масляні основи, загусники та інші аналогічні компоненти. Можуть бути також корисні покриті оболонкою презервативи, рукавички і т. п.

Даний винахід також включає фармацевтичні композиції, які містять як активний інгредієнт одну або декілька сполук формули I, зазначеної вище, у поєднанні з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями. В процесі виготовлення композицій за даним винаходом активний інгредієнт звичайно змішують із ексципієнтом, розбавляють ексципієнтом або вводять у такий носій з одержанням, наприклад, капсули, пакетика, паперової форми або форми, представленої у вигляді іншого контейнера. В тому випадку, коли ексципієнт служить як розріджувач, він може бути представлений твердим, напівтвердим або рідким матеріалом, що діє як наповнювач, носій або середовище для активного інгредієнта. Так, композиції можуть мати форму таблеток, пігулок, порошків, льодяників, пакетиків, крохмальних капсул, еліксирів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолів (у вигляді твердого матеріалу або в рідкому середовищі), мазей, що містять, наприклад, до 10 мас. % активної сполуки, м'яких і твердих желатинових капсул, супозиторіїв, стерильних розчинів, які ін'єктуються, і стерильних упакованих порошків.

При виготовленні композиції активна сполука може бути розмелена з утворенням частинок відповідного розміру перед об'єднанням її з іншими інгредієнтами. Якщо активна сполука є по суті нерозчинною, її можна подрібнити до утворення частинок з розміром менше ніж 200меш. Якщо активна сполука є по суті водорозчинною, то розмір

частинок може бути відкоректований шляхом розмелювання з досягненням по суті однорідного розподілу її по розміру в композиції, наприклад, з розміром приблизно 40меш.

Деякі приклади підходящих ексципієнтів включають лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбіт, маніт, крохмалі, аравійську камедь, фосфат кальцію, альгірати, трагакант, желатин, силікат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, целюлозу, воду, сироп і метилцелюлозу. Композиції можуть додатково включати: лубриканти, такі як тальк, стеарат магнію і мінеральне масло; змочувальні агенти; емульгатори і засоби, які сприяють суспендуванню; консерванти, такі як метил- і пропілгідроксибензоати; підсолоджувачі; а також смакові речовини. Композиції за даним винаходом можуть бути виготовлені таким чином, щоб забезпечити швидке, пролонговане або затримане вивільнення активного інгредієнта після введення пацієнтові при застосуванні для цього методів, відомих в даній галузі.

Сполуки можуть бути виготовлені з одержанням одиначної дозованої форми, в якій кожне дозування містить приблизно від 5 до приблизно 1000мг (1г), частіше приблизно від 100 до приблизно 500мг активного інгредієнта. Термін «одиначна дозована форма» стосується фізично дискретних одиниць, що є придатними як одиначні дозування для приймаючої їх людини та інших ссавців, де кожна одиниця містить задану кількість активного матеріалу, розрахованого таким чином, щоб забезпечувати бажаний терапевтичний ефект, у поєднанні з придатним фармацевтичним ексципієнтом.

У деяких варіантах здійснення сполуки або композиції за даним винаходом містять приблизно від 5 до приблизно 50мг активного інгредієнта. При цьому для середнього фахівця в даній галузі очевидно, що в зазначений діапазон входять сполуки або композиції, які містять приблизно від 5 до приблизно 10, приблизно від 10 до приблизно 15, приблизно від 15 до приблизно 20, приблизно від 20 до приблизно 25, приблизно від 25 до приблизно 30, приблизно від 30 до приблизно 35, приблизно від 35 до приблизно 40, приблизно від 40 до приблизно 45, приблизно від 45 до приблизно 50мг активного інгредієнта.

У деяких варіантах здійснення сполуки або композиції за даним винаходом містять приблизно від 50 до приблизно 500мг активного інгредієнта. Середній фахівець у даній галузі розуміє, що це твердження охоплює сполуки або композиції, які містять приблизно від 50 до приблизно 75, приблизно від 75 до приблизно 100, приблизно від 100 до приблизно 125, приблизно від 125 до приблизно 150, приблизно від 150 до приблизно 175, приблизно від 175 до приблизно 200, приблизно від 200 до приблизно 225, приблизно від 225 до приблизно 250, приблизно від 250 до приблизно 275, приблизно від 275 до приблизно 300, приблизно від 300 до приблизно 325, приблизно від 325 до приблизно 350, приблизно від 350 до приблизно 375, приблизно від 375 до приблизно 400, приблизно від 400 до приблизно 425, приблизно від 425 до приблизно 450, приблизно від 450 до приблизно

но 475, приблизно від 475 до приблизно 500мг активного інгредієнта.

У деяких варіантах здійснення сполуки або композиції за даним винаходом містять приблизно від 500 до приблизно 1000мг активного інгредієнта. Середній фахівець у даній галузі розуміє, що це твердження охоплює сполуки або композиції, які містять приблизно від 500 до приблизно 550, приблизно від 550 до приблизно 600, приблизно від 600 до приблизно 650, приблизно від 650 до приблизно 700, приблизно від 700 до приблизно 750, приблизно від 750 до приблизно 800, приблизно від 800 до приблизно 850, приблизно від 850 до приблизно 900, приблизно від 900 до приблизно 950, приблизно від 950 до приблизно 1000мг активного інгредієнта.

Активна сполука може бути ефективною у широкому діапазоні дозувань і в основному вводиться у фармацевтично ефективній кількості. Треба однак розуміти, що кількість сполуки, що фактично вводиться, звичайно визначається лікарем, відповідно до наявних обставин, які включають стан, який підлягає лікуванню, вибраний шлях введення, фактична природа сполуки, що вводиться, вік, масу і реакцію конкретного пацієнта, тяжкість симптомів у пацієнта і т. п.

Для одержання твердих композицій, таких як таблетки, основний активний інгредієнт змішують із фармацевтичним ексципієнтом з утворенням твердої попередньої композиції, що містить гомогенну суміш сполуки за даним винаходом. Твердження про те, що попередні композиції є гомогенними, варто розуміти так, що активний інгредієнт звичайно диспергований рівномірно по композиції, так що композиція може бути легко розділена на рівні ефективні дозовані одиничні форми, такі як таблетки, пігулки і капсули. Зазначену тверду попередню композицію потім розділяють на одиничні дозовані форми описаного вище типу, які містять, наприклад, від 0,1 до приблизно 1000мг активного інгредієнта даного винаходу.

Таблетки або пігулки за даним винаходом можуть бути покриті оболонкою або іншим способом виготовлені з одержанням дозованої форми, що створює перевагу пролонгованої дії. Наприклад, таблетка або пігулка може включати внутрішній компонент дозованої форми і зовнішній компонент дозованої форми, причому останній знаходиться у формі оболонки, яка охоплює перший компонент. Обидва компоненти можуть бути розділені ентérosолубільним шаром, який служить для того, щоб протистояти розкладанню внутрішнього компонента в шлунку, дозволяючи йому проходити в інтактному вигляді у дванадцятипалу кишку або затримати його вивільнення. Можуть використовуватись різні матеріали для одержання таких ентérosолубільних шарів або покриттів, які включають велику кількість полімерних кислот і сумішей полімерних кислот з такими матеріалами, як шелак, цетиловий спирт і ацетат целюлози.

Рідкі форми, до складу яких сполуки і композиції за даним винаходом можуть бути включені для введення через рот або шляхом ін'єкції, включають водні розчини, сиропи з відповідними смаковими домішками, водні або масляні суспензії і

відповідним чином ароматизовані емульсії з харчовими маслами. такими як бавовняна олія, кунжутна олія, кокосова олія, а також еліксири і аналогічні фармацевтичні наповнювачі.

Композиції для інгаляції або інсуфляції включають розчини або суспензії у фармацевтично прийнятних водних або органічних розчинниках або їх сумішах і порошки. Рідкі або тверді композиції можуть містити придатні фармацевтично прийнятні ексципієнти, описані вище. У деяких варіантах здійснення композиції вводять перорально або в назальному, респіраторному режимі для досягнення локального або системного ефекту. Композиції можуть бути розпилені за допомогою небулайзера, в який включаються інертні гази. Розчини, які розпиляються небулайзером, можуть вдихатись безпосередньо з небулайзера або такий розпилювальний пристрій може бути приєднаний до пристрою біля обличчя або до пристрою, що підсилює подих. Розчини, суспензії або порошкові композиції можуть вводиться перорально або назально із пристроїв, які доставляють композицію відповідним способом.

Кількість сполуки або композиції, що вводиться пацієнтові, буде варіювати залежно від того, що вводиться, яка мета введення, для профілактики або для лікування, а також від стану пацієнта, способу введення і т. п. У випадку терапевтичного застосування композиції можуть вводиться пацієнтові, що вже має захворювання, у кількості, достатній для вилікування або щонайменше для часткової зупинки симптомів захворювання і його ускладнень. При цьому ефективні дози будуть залежати від природи захворювання, що підлягає лікуванню, а також від висновку лікаря, що враховує такі фактори, як вага захворювання, маса, вік і стан пацієнта, і т. п.

Композиції, що вводяться пацієнтові, можуть мати форму фармацевтичних композицій, описаних вище. Зазначені композиції можуть бути простерилізовані з використанням традиційних методів стерилізації або можуть бути піддані стерильному фільтруванню. Водні розчини можуть бути упаковані для наступного безпосереднього застосування або можуть бути ліофілізовані, і перед введенням ліофілізований препарат об'єднують зі стерильним водним носієм. рН препаратів даних сполук може становити від 3 до 11, більш переважно від 5 до 9 і найбільше переважно від 7 до 8. Варто розуміти, що використання деяких зазначених ексципієнтів, носіїв або стабілізаторів буде приводити до утворення фармацевтичних солей.

Фармацевтичне дозування сполук за даним винаходом буде варіювати в залежності, наприклад, від конкретного варіанта застосування, у рамках якого проводиться лікування, від способу введення сполуки, стану здоров'я і природи захворювання пацієнта, а також від висновку лікаря. Пропорція або концентрація сполуки за даним винаходом у фармацевтичній композиції може варіювати, залежно від множини факторів, що включають дозування, хімічні характеристики (наприклад, гідрофобність) і спосіб введення. Наприклад, сполуки за даним винаходом можуть вводиться у водному фізіологічно сумісному буферному

розчині, що містить приблизно від 0,1 до приблизно 10% (маса/обсяг) сполуки, у випадку парентерального введення. Деякі конкретні діапазони дозувань включають дози приблизно від 1мкг/мг до приблизно 1г/кг маси тіла на день. У деяких варіантах здійснення діапазон дозувань складає приблизно від 0,01мг/кг до приблизно 100мг/кг маси тіла на день. Як очевидно, дозування залежить від таких змінних, як тип і міра прогресування захворювання або розлади, загальний стан здоров'я конкретного хворого, відносна біологічна ефективність вибраної сполуки, композиція ексципієнта і спосіб введення. Ефективні дози можуть бути визначені екстраполяцією по кривій «доза-відповідь», одержаній в дослідженнях *in vitro* або в дослідженнях на моделях тест-систем тварин.

Сполуки за даним винаходом можуть бути також виготовлені в поєднанні з одним або декількома додатковими активними інгредієнтами, які можуть включати будь-який фармацевтичний агент, такий як антитіла, імуносупресори, протизапальні засоби, хіміотерапевтичні засоби, агенти, що знижують рівень ліпідів, агенти, що підвищують рівень ЛПВЩ, засоби, що сприяють секреції інсуліну, або сенсibilізатори його секреції, лікарські засоби, використововані при лікуванні ревматоїдного артриту, і т. п.

Режим лікування ревматоїдного артриту (РА)

Пацієнти з ревматоїдним артритом (РА), які піддаються агресивному лікуванню агентами, що модифікують дане захворювання (метотрексат, протималярійні засоби, засоби, що містять золото, пеніциламін, сульфасалазин, дапсон, лефлунамід або біологічні агенти), можуть дозволити досягти різної міри контролю захворювання, включаючи повну ремісію. Зазначені клінічні відповіді асоційовані з поліпшенням, що виражаються по стандартизованій шкалі оцінки активності захворювання, зокрема, за критеріями ACR, які включають такі фактори, як біль, функція і число хворобливих суглобів, число набряклих суглобів, загальна оцінка стану пацієнта, загальна оцінка лікаря, результати лабораторного дослідження для оцінки міри запалення (СРБ і СОЕ) і радіологічна оцінка структурного ушкодження суглобів. Наявні в цей час засоби модифікації захворювання (DMARD) вимагають тривалого введення для підтримки оптимальних результатів. Хронічне введення доз зазначених агентів зв'язане зі значною токсичністю і погіршує захист організму хазяїна. Додатково, пацієнти часто стають стійкими до проведеної терапії, і в цьому випадку потрібне переключення на альтернативний режим. Через зазначені причини нова ефективна терапія, що може стати заміною стандартної терапії із застосуванням DMARD, буде клінічно важливим підходом.

Пацієнти, що демонструють виражену реакцію на анти-TNF терапію (інфліксимаб, етанерцепт, адалімумаб), анти-IL-1 терапію (кінарет) або інші протиревматичні засоби, що модифікують захворювання (DMARD), включають, але без обмеження, метотрексат, циклоспорин, солі золота, протималярійні засоби, пеніциламін або лефлунамід, ті пацієнти, у яких відзначається клінічна ремісія захворювання, можуть піддаватись лікуванню речо-

винами, які інгібують експресію і/або активність CCR2, до числа яких належить, наприклад, нуклеїнові кислоти (зокрема, антисмислові молекули або молекули siPHK), білки (наприклад, анти-CCR2 антитіла), малі молекули інгібіторів (наприклад, наведені в даному описі сполуки та інші інгібітори хемокинових рецепторів, відомі в даній галузі).

У деяких варіантах здійснення речовина, що інгібує експресію і/або активність CCR2, являють собою малу молекулу інгібітору CCR2 (або його антагоніста). Антагоніст CCR2 може вводиться перорально щодня або двічі на день у дозі, що не перевищує приблизно 500мг на день. У цьому випадку у пацієнтів може бути скасована повністю терапія, що проводилась раніше, або її дозування може бути знижене, так що вони будуть підтримуватись на лікуванні антагоністами CCR2. Лікування пацієнтів з використанням поєднання антагоністів CCR2 та інших препаратів у рамках терапії, що проводилась раніше, може здійснюватись протягом приблизно від одного до приблизно двох днів, перед скасуванням або зниженням дози DMARD, після чого буде продовжуватись з використанням антагоніста CCR2.

Переваги заміни традиційних препаратів DMARD антагоністами CCR2 численні. Традиційні препарати DMARD чинять серйозні кумулятивні побічні ефекти, що обмежують дози, які вводяться, і найпоширенішими є ураження печінки і імуносупресорна дія. Як очікується, антагонізм у відношенні CCR2 буде поліпшувати профіль безпеки протягом тривалого періоду часу, без супутньої імуносупресорної дії, властивої традиційним препаратам DMARD. Крім того, відомо, що період напіввиведення біологічних компонентів складає звичайно декілька днів або тижнів, що є проблемою в плані побічної дії. Очікується, що період напіввиведення біологічно доступного при пероральному прийомі антагоніста CCR2 буде порядку декількох годин, так що ризик тривалого впливу лікарського засобу, у випадку виникнення побічної дії, мінімальний у порівнянні з біологічними агентами. Крім того, наявні в цей час біологічні агенти (інфліксимаб, етанерцепт, адалімумаб, кінарет) звичайно вводяться або в/в, або п/ш, що вимагає участі лікаря або сам пацієнт повинен здійснювати відповідний самоконтроль. В іншому випадку може розвинути інфузійна реакція або реакції в місці ін'єкції. Всі вони можуть бути виключені при використанні антагоніста CCR2, що вводиться перорально.

Режим лікування діабету і інсулінрезистентності

Діабет типу 2 являє собою одну із провідних причин захворюваності і смертності в західних країнах. У більшості пацієнтів захворювання характеризується дисфункцією бета-клітин підшлункової залози, супроводжуваної інсулінрезистентністю, що розвивається в печінці і у периферичних тканинах. На основі первинних механізмів, асоційованих з даним захворюванням, виділяються два основних класи пероральних терапевтичних препаратів, застосовуваних для лікування діабету 2 типу: засоби, що сприяють секреції інсуліну (сульфонілсечовини, такі як глібурид) і сенсibilізатори інсуліну (метформін і тіазолідиніони, такі як роз-

иглітазон). Було показано, що комбінована терапія, впливаючи на обидва механізми, дозволяє контролювати метаболічні дефекти, властиві даному захворюванню, і в багатьох випадках приводить до зниження потреби в екзогенному введенні інсуліну. Однак найчастіше із часом інсулінрезистентність прогресує, що викликає потребу у подальшому введенні інсуліну. Крім того, як було показано, переддіабетичний стан, названий як «метаболічний синдром», характеризується порушеною толерантністю до глюкози, особливо в поєднанні з ожирінням. Більша частина пацієнтів, у яких розвивається діабет 2 типу, характеризувалися розвитком інсулінрезистентності в поєднанні з гіперглікемією, що наступала в тому випадку, коли дані пацієнти не могли далі підтримувати рівень гіперінсулінемії, необхідний для попередження порушення глюкозного гомеостазу. Появи інсулінрезистентного компонента є високо прогностичним фактором розвитку захворювання і асоціюється з підвищенням ризику розвитку діабету 2 типу, гіпертензії і коронарної хвороби серця.

Одним з найсильніших факторів, що підтримують кореляцію порушеної толерантності до глюкози і прогресування від інсулінрезистентності до діабету 2 типу, є наявність центрального ожиріння. Більша частина пацієнтів 2 типу характеризуються ожирінням, і ожиріння саме по собі асоціюється з інсулінрезистентністю. Очевидно, що центральне ожиріння є найважливішим фактором ризику розвитку інсулінрезистентності, що веде до діабету 2 типу, так що, очевидно, вісцеральний жир залучається в передачу сигналів, що контролюють розвиток інсулінрезистентності і прогресування захворювання. Ожиріння, в доповнення до секреції білкових факторів, індукуює клітинну запальну відповідь, у процесі якої макрофаги з кісткового мозку накопичуються в депо жирової тканини, перетворюючись у макрофаги жирової тканини. Макрофаги жирової тканини накопичуються в жировій тканині пропорційно мірі ожиріння. Макрофаги, які інфільтрують тканину, являють собою джерело багатьох запальних цитокінів, які, як було показано, індукують інсулінрезистентність в адипоцитах.

Жирова тканина продукує MCP-1 пропорційно ожирінню, і це дозволяє вважати, що їх сигнальна активність, здійснювана через CCR2, також може відігравати важливу роль у накопиченні макрофагів у жировій тканині. Невідомо, чи відповідає безпосередньо взаємодія MCP-1/CCR2 за рекрутинг моноцитів у жирову тканину, чи веде знижений рекрутинг макрофагів у жирову тканину безпосередньо до зниження у людей продукції прозапальних молекул і чи зв'язана прямо продукція прозапальних молекул з інсулінрезистентністю.

Пацієнти, у яких відзначається інсулінрезистентність, або переддіабетична (нормоглікемічний рівень), або діабетична (гіперглікемічний рівень), можуть піддаватись лікуванню речовинами, які інгібують експресію і/або активність CCR2 і які включають, наприклад, нуклеїнові кислоти (наприклад, антисмислові молекули або молекули siRNA), білки (наприклад, анти-CCR2 антитіла), малі молекули інгібіторів (наприклад, наведені в даному описі сполуки та інші відомі в даній галузі інгібітори хемокінових рецепторів). У деяких варіа-

нтах здійснення речовина, яка інгібує експресію і/або активність CCR2, являє собою малу молекулу інгібітору CCR2 (або його антагоніста). Антагоніст CCR2 може вводиться перорально щодня або двічі на день у дозі, що не перевищує приблизно 500мг на день. У пацієнта може бути скасовані введення або може бути знижене дозування терапії, що проводилась раніше, так що далі вони можуть підтримуватись на лікуванні з використанням антагоністів CCR2. Альтернативно, лікування пацієнтів з використанням антагоніста CCR2 може застосовуватись в доповнення до поточної терапії для підвищення її ефективності або для попередження подальшого прогресування інсулінової залежності.

Переваги заміни або додавання до традиційних агентів антагоністів CCR2 численні. Такі агенти можуть бути корисні, наприклад, для запобігання прогресування від переддіабетичного, інсулінрезистентного стану до діабетичного стану. Такі агенти можуть також знижувати або замінювати потребу у застосуванні сенситизаторів інсуліну, що супроводжуються властивою їм токсичністю. Такі агенти можуть також знижувати потребу в екзогенному введенні інсуліну або збільшувати період часу до виникнення такої потреби.

Режим лікування атеросклерозу

Атеросклероз являє собою стан, що характеризується відкладенням жирових речовин у стінках артерій. Бляшки включають такі відкладення жирних речовин, як холестерин, відходи клітинного метаболізму, кальцієві та інші речовини, які накопичуються у внутрішньому вистилаючому шарі артерій. Бляшки можуть рости і значно знижувати кровотік через артерію. Однак відбувається більш значне ушкодження, коли бляшка стає нестабільною і розривається. Бляшки, які розриваються, можуть викликати утворення згустків крові, які, у свою чергу, можуть блокувати кровотік або можуть далі руйнуватись і переміщуватись в інші частини організму. Якщо згусток блокує кровоносну судину, що живить серце, він викликає серцевий напад. Якщо згусток блокує кровоносну судину, що живить мозок, він викликає мозковий удар. Атеросклероз являє собою складне захворювання, що повільно протікає, яке звичайно починається в дитячому віці і часто прогресує в міру старіння людей.

Високий рівень холестерину в крові є важливим фактором ризику коронарної хвороби серця. На підставі рівня холестерину, як головного компонента бляшок, можна контролювати утворення бляшок за рахунок зниження рівня циркулюючого холестерину або шляхом підвищення холестерину, пов'язаного з ліпопротеїнами високої щільності (ЛПВЩ). Рівень циркулюючого в крові холестерину може бути знижений, наприклад, шляхом інгібування його синтезу в печінці або шляхом зниження його захоплення з їжі. Такі лікарські засоби, які діють через зазначені механізми, можуть включати лікарські препарати, використовувані для зниження високого рівня холестерину: абсорбенти жовчних кислот, інгібітори синтезу ліпопротеїну, інгібітори синтезу холестерину і похідні фібринової кислоти. Рівень циркулюючого ЛПВЩ може бути додатково підвищений шляхом введення, напри-

клад, пробуючу або високих доз ніацину. Показано, що терапія, яка впливає на множинні механізми, уповільнює прогресування захворювання, у тому числі його прогресування, що веде до розриву бляшок.

Звичайно атеросклероз супроводжується клітинною запальною реакцією, в процесі якої макрофаги з кісткового мозку накопичуються в жирових тяжках уздовж стінок судин, стаючи пінними клітинами. Пінні клітини являють собою джерело численних запальних цитокінів, які, як було показано, індують прогресування бляшок і ферментів, які можуть сприяти дестабілізації бляшок. Уражена атеросклеротичними бляшками тканина також продукує MCP-1, і можна вважати, що його активність, здійснювана шляхом проведення сигналу через CCR2, також буде відігравати важливу роль у накопиченні макрофагів у вигляді пінних клітин у бляшках. Було показано, що CCR2-/- миші мають значно знижений рівень макрофагів у жирових смугах, що утворюються в результаті високожирної дієти або генетичної зміни в ліпідному метаболізмі.

Пацієнти, у яких виявлена наявність високого рівня циркулюючого в крові холестерину, низький вміст ЛПВЩ або підвищений рівень у кровотоці СРБ, а також у яких різними методами візуалізації показана наявність бляшок у судинних стінках або в яких виявлені інші показники атеросклерозу, можуть піддаватись лікуванню речовиною, яка інгібує експресію і/або активність CCR2 і яка включає, наприклад, нуклеїнові кислоти (наприклад, анти-сислові молекули або молекули siRNA), білки (наприклад, анти-CCR2 антитіла), малі молекули інгібіторів (наприклад, сполуки, наведені в даному описі, та інші інгібітори хемокинових рецепторів, відомі в даній галузі). У деяких варіантах здійснення речовина, яка інгібує експресію і/або активність CCR2, являє собою малу молекулу інгібітору CCR2 (або антагоніста), таку як сполука за даним винаходом. Антагоніст CCR2 може вводиться перорально щодня або двічі на день в дозі, яка не перевищує приблизно 500мг на день. У пацієнта може бути відмінений прийом або може бути знижене дозування поточної терапії і вони можуть підтримуватись на лікуванні з використанням антагоніста CCR2. Альтернативно, лікування антагоністом CCR2 може проводитись у вигляді доповнення до поточної терапії для посилення її ефективності, наприклад, для запобігання прогресування росту бляшок, стабілізації бляшок, які вже сформувались, або для індукції регресії бляшок.

Переваги заміни або додавання до традиційних агентів антагоністів CCR2 численні. Такі агенти можуть бути корисні, наприклад, для запобігання прогресування бляшок у напрямку стадії нестабільності, асоційованої з ризиком розриву бляшок. Такі агенти можуть також знижувати або замінювати потребу у використанні засобів, які модифікують холестерин, або лікарських препаратів, що підвищують ЛПВЩ, із властивими їм токсичними ефектами, які включають, але без обмеження, гіперемію, ушкодження печінки і ушкодження м'язів, таке як міопатія. Такі агенти можуть також знижувати потребу або продовжувати період до хірургічного втручання, необхідного

для розширення стінок судин, або до використання антикоагулянтів з метою обмеження ушкодження, що може викликати розрив бляшок.

Мічені сполуки і методи аналізу

Інший аспект даного винаходу стосується флуоресцентного барвника, спінової мітки, мічених важких металів або радіоактивно мічених сполук формули I, які можуть бути корисні не тільки в плані візуалізації, але також при проведенні кількісного аналізу, як *in vitro*, так і *in vivo*, для визначення локалізації і кількісного аналізу хемокинового рецептора в зразках тканини, включаючи тканини людини, а також для ідентифікації ліганду хемокинового рецептора за допомогою інгібування зв'язування міченої сполуки. Відповідно, даний винахід включає тести на хемокинові рецептори, які містять такі мічені сполуки.

Даний винахід також включає сполуки формули I, мічені ізотопами. Сполука, мічена ізотопом або радіоактивною міткою, являє собою сполуку за даним винаходом, в якій один або декілька атомів замінені або заміщені атомом, який має атомний номер або масове число, що відрізняються від атомного номера або масового числа, що звичайно зустрічається в природі (наприклад, у випадку природної сполуки). Придатні радіонукліди, які можуть включатись в сполуки за даним винаходом, включають, але без обмеження, ^2H (також названий як дейтерій і позначуваний D), ^3H (також названий як тритій і позначуваний T), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{19}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I і ^{31}I . Радіонуклід, що може включатись в радіоактивно мічену сполуку за даним винаходом, буде визначатись конкретним застосуванням радіоактивно міченої сполуки. Наприклад, для мічення і конкурентного аналізу хемокинового рецептора *in vitro* будуть особливо корисні сполуки, які включають ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I або ^{35}S . У випадку методів, спрямованих на радіоактивну візуалізацію, найбільш корисними будуть ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br або ^{77}Br .

Варто розуміти, що терміни «радіоактивно мічена» або «мічена сполука» стосуються сполуки, яка містить включений у неї щонайменше один радіонуклід. У деяких варіантах здійснення зазначений радіонуклід вибирають із групи, що складається з ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S і ^{82}Br .

Придатні способи синтезу органічних сполук із включенням у них радіоактивних ізотопів, застосовні також для сполук за даним винаходом, добре відомі в даній галузі. Радіоактивно мічені сполуки за даним винаходом можуть використовуватись в скринінг-аналізі для ідентифікації/оцінки сполук. Загалом метод полягає в тому, що знову синтезована або ідентифікована сполука (наприклад, досліджувана сполука) може бути проаналізована на її здатність знижувати зв'язування радіоактивно міченої сполуки за даним винаходом з хемокиновим рецептором. Відповідно, здатність досліджуваних сполук конкурувати з радіоактивно міченою сполукою за зв'язування з хемокиновим рецептором прямо корелює з її зв'язувальною афінністю.

Набори

Даний винахід також включає фармацевтичні набори, застосовувані, наприклад, при лікуванні і профілактиці захворювань, асоційованих з хемоки-

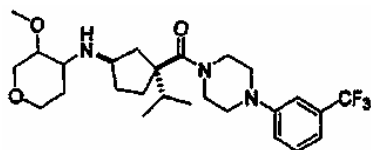
нами, які включають один або декілька контейнерів, що включають фармацевтичну композицію, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I. Такі набори можуть також включати, за бажання, один або декілька різних традиційних компонентів фармацевтичного набору, таких як, наприклад, контейнери з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями, додаткові контейнери та інші компоненти, відомі фахівцям у даній галузі. У даний набір можуть також входити інструкції або у вигляді вкладишів, або у вигляді ярликів, що вказують кількість компонентів, які підлягають введенню, а також посібник із введення і/або посібник зі змішування компонентів.

Нижче даний винахід буде описано більш докладно за допомогою конкретних прикладів. Наведені нижче приклади дані лише з метою ілюстрації і жодним чином не обмежують даний винахід. Для фахівців у даній галузі очевидна наявність множини несуттєвих параметрів, які можуть бути змінені або можуть бути модифіковані з досягненням по суті тих же результатів.

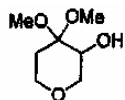
Приклади

Приклад 1

Одержання N-[(1R,3S)-3-ізопропіл-3-({4-[3-(трифторметил)феніл]піперазин-1-іл}карбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-аміну



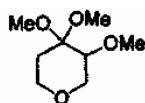
Стадія A-1



4,4-диметокситетрагідро-2H-піран-3-ол

До розчину 4-метокси-3,6-дигідро-2H-пірану (5,00г, 43,8ммоль) в метанолі (100мл) при температурі 0°C додають краплями розчин м-хлорпербензойної кислоти (15,1г, 87,6ммоль) у метанолі (15мл). Після перемішування протягом 5 годин метанол видаляють у вакуумі і білий залишок розчиняють у метиленхлориді (300мл). До розчину додають K₂CO₃. Одержаний розчин перемішують протягом 1 години і фільтрують через целіт. Фільтрат випарюють у вакуумі з одержанням бажаного продукту, який використовують безпосередньо на наступній стадії без очищення.

Стадія A-2



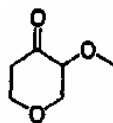
3,4,4-триметокситетрагідро-2H-піран

До розчину 4,4-диметокситетрагідро-2H-піран-3-олу (6,00г, 37,0ммоль) в ТГФ (100мл) при температурі 0°C додають гідрід натрію (1,48г,

37,0ммоль). Після перемішування при температурі 0°C протягом 1 години додають краплями метилйодид (4,61г, 74,0ммоль). Реакційну суміш залишають нагрітись до температури навколишнього середовища і реакцію гасять додаванням водного NH₄Cl. Одержаний продукт екстрагують три рази діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти сушать над Na₂SO₄ і концентрують. Очищення флеш-хроматографією на силікагелі (10% діетиловий ефір→60% суміш діетиловий ефір/гексан) приводить до одержання бажаного продукту.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 4,05-3,95 (1H, г), 3,80-3,70 (1H, г), 3,60-3,50 (3H, г), 3,50 (3H, с), 3,30 (3H, с), 3,10 (3H, с), 2,00-1,70 (2H, г).

Стадія A-3

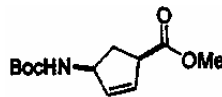


3-метокситетрагідро-2H-піран-4-он

До розчину 3,4,4-триметокситетрагідро-2H-пірану (4г, 20ммоль) в суміші ТГФ/Н₂O (60мл/10мл) додають концентровану HCl (6мл). Після перемішування протягом 1 години ТГФ видаляють у вакуумі. Водний розчин екстрагують ефіром (3x100мл). Екстракти сушать і концентрують у вакуумі з одержанням бажаного продукту.

¹ ЯМР (CDCl₃) δ 4,30-4,10 (2H, г), 3,75-3,65 (2H, г), 3,60-3,50 (1H, г), 3,50 (3H, с), 2,70-2,50 (2H, г).

Стадія B-1

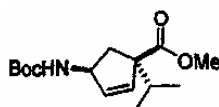


Метил-(1R,4S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]циклопент-2-ен-1-карбоксилат

До розчину (1R,4S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]циклопент-2-ен-1-карбонової кислоти (10,0г, 44,0ммоль) у ДМФА (25мл) додають карбонат калію (6,33г, 45,8ммоль) і потім метилйодид (4,0г, 64ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш розбавляють EtOAc. Розчин промивають водою чотири рази, один раз насиченим розчином солі, сушать (MgSO₄) і концентрують. Залишок сушать у високому вакуумі протягом ночі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (11г, 99%). МС обчислено для C₁₂H₁₉NO₄: (M+H)⁺ 242; знайдено 142,1 (M-Бос-Н)⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 5,86 (г, 2H), 4,90 (г, 1H), 4,80 (г, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,50 (г, 1H), 2,51 (г, 1H), 1,86 (г, 1H), 1,42 (с, 9H).

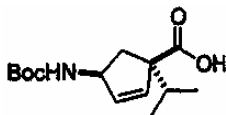
Стадія B-2



Метил-(1R,4S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-ізопропілциклопент-2-ен-1-карбоксилат

До розчину 1,00М гексаметилдисилазиду літію в ТГФ (202мл) при -78°C додають протягом 10 хвилин розчин метил-(1R,4S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]циклопент-2-ен-1-карбоксилату (22,10г, 91,59ммоль) у ТГФ (36,2мл). Розчин перемішують при температурі -78°C протягом 30 хвилин перед додаванням однієї порції ізопропілїодиду (10,0г, 100ммоль). Потім суміш переносять в морозильну камеру при температурі -24°C і витримують протягом ночі. Реакцію гасять додаванням водного розчину хлориду амонію і одержаний розчин екстрагують три рази діетиловим ефіром. Ефірні шари сушать над сульфатом натрію і випарюють у вакуумі. Залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі при елюванні сумішшю 10% етилацетат/гексан з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (20,2г). МС обчислено для $C_{15}H_{25}NO_4$: $(M+H)^+$ 284; знайдено 184,2 (M-Вос+H)⁺.

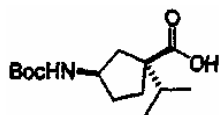
Стадія В-3



(1S,4S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-ізопропілциклопент-2-ен-1-карбонова кислота

До розчину метил-(1R,4S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-ізопропілциклопент-2-ен-1-карбоксилату (18,42г, 65ммоль) у ТГФ (500мл), метанолі (500мл) і воді (100мл) додають моногідрат гідроксиду літію (5,00г, 119ммоль). Суміш нагрівають до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі. Через 18 годин проводять ТШХ, що вказує на наявність дуже невеликих слідових кількостей вихідного матеріалу. Органічні розчинники видаляють у вакуумі і водний шар екстрагують діетиловим ефіром (200мл) для видалення вихідної речовини, яка не прореагувала. Водний шар підкисляють концентрованою HCl до pH 4 при охолодженні на крижаній бані. Одержаний розчин екстрагують три рази метиленхлоридом. Екстракти сушать над $MgSO_4$ і концентрують із одержанням твердої речовини (17г). Зазначену тверду речовину розчиняють у гарячому етилацетаті (22мл) і до розчину додають гексани (550мл). Розчин повільно охолоджують до кімнатної температури перед перенесенням у морозильну камеру при температурі від -22 до -24°C. Через два дні кристали видаляють і рідину випарюють у вакуумі з одержанням бажаного продукту у вигляді білої піноподібної твердої речовини (9,78г, 56%). МС обчислено для $C_{14}H_{23}NO_4$: $(M+H)^+$ 270; знайдено 170,1 (M-Вос+H)⁺.

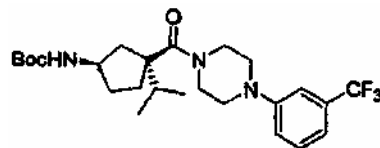
Стадія В-4



(1S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-ізопропілциклопентанкарбонова кислота

До розчину (1S,4S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-ізопропілциклопент-2-ен-1-карбоної кислоти (9,78г, 36,3ммоль) в етанолі (250мл) додають 10% паладій на вугіллі (550мг). Суміш струшують в атмосфері водню при тиску 55фунт/дюйм протягом ночі і фільтрують через целіт. Фільтрат випарюють у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (9,45г, 96%). МС обчислено для $C_{14}H_{25}NO_4$: $(M+H)^+$ 272; знайдено 172,1 (M-Вос+H)⁺.

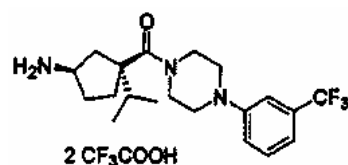
Стадія С



трет-бутил [(1R,3S)-3-(4-[3-(трифторметил)феніл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]карбамат

(1S,3R)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-ізопропілциклопентанкарбонову кислоту (0,10г, 0,37ммоль), N-[3-трифторметил]фенілпіперазин (85г, 0,37ммоль), триетиламін (0,10мл, 0,74ммоль) і гексафторфосфат бензотриазол-2-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію (0,16г, 0,37ммоль) об'єднують у метиленхлориді (5мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють EtOAc і промивають насиченим $NaHCO_3$. Водний шар екстрагують 3 рази EtOAc. Об'єднані органічні шари сушать ($MgSO_4$), концентрують і піддають флеш-хроматографії (50% EtOAc/Гекс→EA) з одержанням бажаного продукту (86мг, 53%). МС обчислено для $C_{25}H_{36}F_3N_3O_3$: $(M+H)$ 484,3; знайдено 384,2 (M+H-Вос).

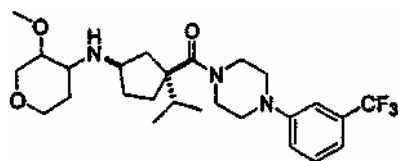
Стадія D



біс(трифторацетат) (1R,3S)-3-(4-[3-(трифторметил)феніл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентанаміну

Трет-бутил [(1R,3S)-3-(4-[3-(трифторметил)феніл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]карбамат (82мг, 0,18ммоль) обробляють трифтороцтовою кислотою (3мл, 0,04ммоль) у метиленхлориді (3мл) при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш концентрують із одержанням бажаного продукту (98мг, 93%). МС обчислено для $C_{20}H_{28}F_3N_3O$: $(M+H)$ 384,3; знайдено 384,2.

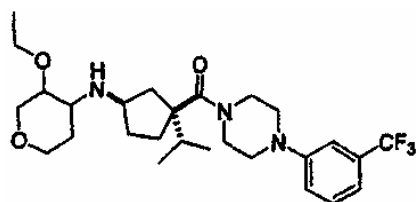
Стадія E



N-((1R,3S)-3-ізопропіл-3-((4-[3-(трифторметил)феніл]піперазин-1-іл)карбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідро-2Н-піран-4-амін

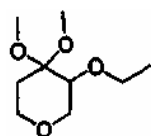
До розчину біс(трифторацетату) (1R,3S)-3-ізопропіл-3-((4-[3-(трифтор-метил)феніл]піперазин-1-іл)карбоніл)циклопентанаміну (140мг, 0,23ммоль), 3-метокситетрагідро-4Н-піран-4-ону (90мг, 0,69ммоль) і триетиламіну (0,096мл, 0,69ммоль) V метиленхлориді (10мл) додають триацетоксиборгідрид натрію (97мг, 0,46ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш розбавляють EtOAc і промивають насиченим Na_2CO_3 . Водний шар екстрагують три рази EtOAc. Об'єднані органічні шари сушать (MgSO_4), концентрують і очищують на силікагелі при елююванні EtOAc \rightarrow 1% $\text{Et}_3\text{N}/\text{EtOAc}$, одержуючи 105мг (92%) бажаного продукту. Продукт виділяють хіральною ВЕРХ із одержанням двох основних ізомерів. МС обчислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$: (M+H) 498; знайдено 498,2, для обох ізомерів.

Приклад 2



Одержання 3-етокси-N-[(1R,3S)-3-ізопропіл-3-((4-[3-(трифторметил)феніл]піперазин-1-іл)карбоніл)циклопентил]тетрагідро-2Н-піран-4-аміну

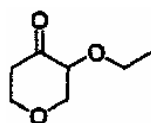
Стадія А-1



3-етокси-4,4-диметокситетрагідро-2Н-піран

До розчину 4,4-диметокситетрагідро-2Н-піран-3-олу (2,00г, 12ммоль) у ТГФ (20мл), охолодженому на крижаній бані, повільно додають гідрид натрію (0,60г, 15ммоль) і одержану суспензію перемішують протягом 1 години. Додають йодетан (1,5мл, 19,0ммоль) і суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Додають ще гідрид натрію (0,6г) і йодетан (3мл) і перемішування продовжують протягом ночі. Реакцію гасять додаванням води. Одержаний розчин екстрагують два рази EtOAc і два рази діетиловим ефіром. Об'єднаний екстракт сушать, концентрують і очищують на силікагелі (20% EtOAc/гексани) з одержанням 2,1г (90%) бажаного продукту.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,32-4,00 (7H, r), 3,30 (3H, c), 3,20 (3H, c), 2,05-1,70 (2H, r), 1,25-1,22 (3H, r).
Стадія А-2

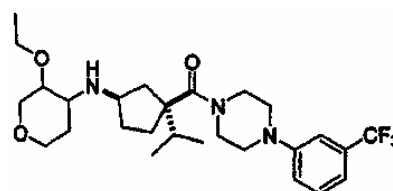


3-етокситетрагідро-4Н-піран-4-он

До розчину 3-етокси-4,4-диметокситетрагідро-2Н-пірану (2,1г, 11ммоль) у суміші ТГФ/вода (50мл/10мл) додають концентровану HCl (6мл). Після перемішування протягом 1 години при кімнатній температурі суміш розбавляють EtOAc. Органічний шар відокремлюють і водний шар екстрагують п'ять разів діетиловим ефіром. Об'єднані органічні шари сушать над MgSO_4 , фільтрують і концентрують з одержанням 1,55г (97%) бажаного продукту.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,30-3,50 (7H, r), 2,62-2,57 (2H, r), 1,30-1,20 (3H, r) $J=5\text{Гц}$.

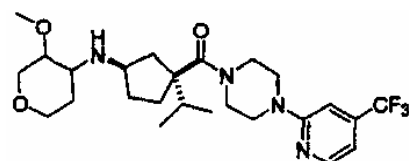
Стадія В



3-етокси-N-[(1R,3S)-3-ізопропіл-3-((4-[3-(трифторметил)феніл]піперазин-1-іл)карбоніл)циклопентил]тетрагідро-2Н-піран-4-амін

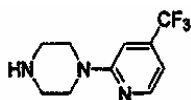
До розчину дигідрохлориду (1R,3S)-3-ізопропіл-3-((4-[3-(трифторметил)феніл]піперазин-1-іл)карбоніл)циклопентанаміну (200мг, 0,438ммоль), 3-етокситетрагідро-4Н-піран-4-ону (130мг, 0,88ммоль) і триетиламіну (0,18мл, 1,3ммоль) у метиленхлориді (10мл) додають триацетоксиборгідрид натрію (180мг, 0,88ммоль). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі реакційну суміш розбавляють EtOAc і промивають насиченим Na_2CO_3 . Водний шар екстрагують три рази EtOAc. Об'єднані органічні шари сушать (MgSO_4), концентрують і очищують на силікагелі (EtOAc \rightarrow 1% $\text{Et}_3\text{N}/\text{EtOAc}$ \rightarrow 5% $\text{Et}_3\text{N}/\text{EtOAc}$) з одержанням 230мг продукту. Зазначений продукт виділяють хіральною ВЕРХ із одержанням двох основних ізомерів: ізомеру 1 (110мг) та ізомеру 2 (77мг). МС обчислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$: (M+H) 512; знайдено 512,2.

Приклад 3



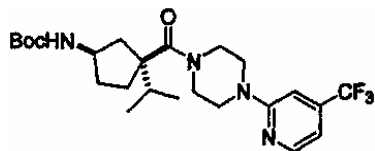
Одержання N-[(1R,3S)-3-ізопропіл-3-((трифторметил)придин-2-іл)піперазин-1-

іл}карбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідро-2Н-піран-4-амін
Стадія А



1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин
Розчин 2-хлор-4-(трифторметил)піридину (2,00г, 11ммоль), піперазину (3г, 30ммоль) і триетиламіну (3,1мл, 22ммоль) у ДМФА (10мл) нагрівають при температурі 100°C протягом ночі і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc→EtOAc/MeOH/Et₃N=9/1/0,5) з одержанням 1,09г (43%) чистого продукту. МС обчислено для C₁₀H₁₂F₃N₃: (M+H) 232; знайдено 232,1.

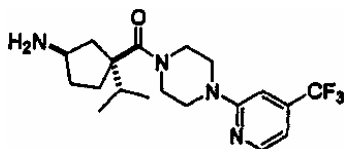
Стадія В



Трет-бутил[(1R,3S)-3-ізопропіл-3-({4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл}карбоніл)циклопентил]карбамат

До розчину 1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазину (145мг, 0,627ммоль), (1S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-ізопропілциклопентан-карбонової кислоти (140мг, 0,52ммоль) у метиленхлориді (10мл) додають гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію (253мг, 0,572ммоль) і потім триетиламін (0,156мл, 1,12ммоль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш розбавляють EtOAc і промивають насиченим NaHCO₃. Водний шар екстрагують три рази EtOAc. Об'єднані органічні шари сушать (MgSO₄), концентрують і очищають флеш-хроматографією на силікагелі (20% EtOAc/гексани→40% EtOAc/гексани) з одержанням 0,15г бажаного продукту. МС обчислено для C₂₄H₃₅F₃N₄O₃: (M+H) 485; знайдено 385,2 (M+H+H₂O).

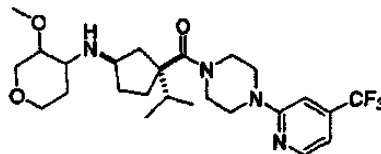
Стадія С



(1R,3S)-3-ізопропіл-3-({4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл}карбоніл)циклопентанамін

Трет-бутил [(1R,3S)-3-ізопропіл-3-({4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл}карбоніл)циклопентил]карбамат (150г, 0,31ммоль) обробляють 4,0М розчином HCl в 1,4-діоксані (10мл) при кімнатній температурі протягом 1 години і концентрують при зниженому тиску з одержанням продукту, який використовують на

наступній стадії без очищення. МС обчислено для C₁₉H₂₇F₃N₄O: (M+H) 385; знайдено 385,2.
Стадія D

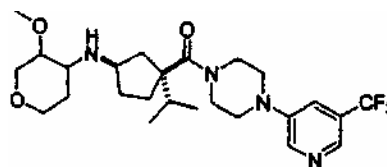


N-[(1R,3S)-3-ізопропіл-3-({4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл}карбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідро-2Н-піран-4-амін

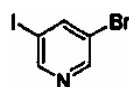
До розчину дигідрохлориду (1R,3S)-3-ізопропіл-3-({4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл}карбоніл)циклопентанаміну (140мг, 0,31ммоль), 3-метокситетрагідро-4Н-піран-4-ону (80мг, 0,61ммоль) і триетиламіну (0,21мл, 1,5ммоль) у метиленхлориді (10мл) додають триацетоксидорид натрію (190мг, 0,92ммоль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш розбавляють EtOAc і промивають насиченим Na₂CO₃. Водний шар екстрагують три рази EtOAc. Об'єднані органічні шари сушать (MgSO₄), концентрують і очищають флеш-хроматографією на силікагелі (EtOAc→1% Et₃N/EtOAc→5% Et₃ EtOAc) з одержанням 101мг продукту. Даний продукт далі виділяють хіральною ВЕРХ із одержанням ізомеру 1 (55мг) та ізомеру 2 (37мг). РХМС обчислено для C₂₅H₃₇F₃N₄O³: (M+1) 499; знайдено 499,2, для обох ізомерів.

Приклад 4

Одержання N-[(1R,3S)-3-ізопропіл-3-({4-[5-(трифторметил)піридин-3-іл]піперазин-1-іл}карбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідро-2Н-піран-4-аміну



Стадія А-1

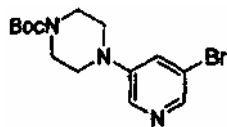


3-бром-5-йодпіридин

До розчину 3,5-дибромпіридину (48г, 200мл) у ТГФ (200мл) додають 2М розчин хлориду ізопропілмагнію в ТГФ (80мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин розчин охолоджують до -78°C. Додають попередньо охолоджений розчин йоду (51г, 200ммоль) у ТГФ (100мл). Суміш розбавляють діетиловим ефіром і промивають насиченим розчином хлориду амонію. 2М розчином тіосульфату натрію і насиченим розчином солі. Одержаний органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують. Кристалізація з етанолу дає 33,5г (58%) бажаного продукту.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,75 (1H, c), 8,60 (1H, c), 8,20 (1H, c).

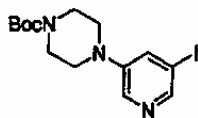
Стадія А-2



трет-бутил-4-(5-бромпіридин-3-іл)піперазин-1-карбоксилат

Розчин 3-бром-5-йодпіридину (13,0г, 45,8ммоль), трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату (8,53г, 45,8ммоль), йодиду міді(I) (0,871г, 4,57ммоль), K_3PO_4 (19,46г, 91,68ммоль), 1,2-етандіолу (5,1мл, 91ммоль) в ізопропіловому спирті (80мл) нагрівають у запаяній пробірці при температурі 80°C на масляній бані протягом 3 днів. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрують через целіт. Фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок відбирають EtOAc і розчин промивають насиченим $NaHCO_3$, сушать ($MgSO_4$) і концентрують. Очищення флеш-хроматографією на силікагелі (20% EtOAc/гексани) приводить до одержання 5,75г (37%) бажаного продукту. МС обчислено для $C_{14}H_{20}BrF_3O_2$: (M+H) 343; знайдено 342,0, 344,0.

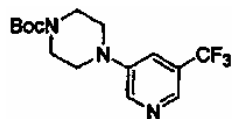
Стадія А-3



трет-бутил-4-(5-йодпіридин-3-іл)піперазин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил-4-(бромфеніл)піперазин-1-карбоксилату (2,0г, 5,9ммоль) у ТГФ (20мл) додають 2М розчин хлориду ізопропілмагнію в ТГФ (5мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин розчин охолоджують до температури -78°C. Додають попередньо охолоджений розчин йоду (3,0г, 12ммоль) у ТГФ (2мл). Після перемішування при температурі -78°C протягом 30 хвилин і при кімнатній температурі ще протягом 30 хвилин, суміш розбавляють етилацетатом, промивають насиченим розчином хлориду амонію, 2М розчином тіосульфату натрію і насиченим розчином солі, сушать ($MgSO_4$) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі (20% EtOAc/гексани) з одержанням бажаного продукту (1,40г) з 75% чистотою. МС обчислено для $C_{15}H_{21}IN_2O_2$: (M+H) 390; знайдено 390,0.

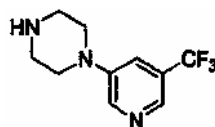
Стадія А-4



трет-бутил-4-[5-(трифторметил)піридин-3-іл]піперазин-1-карбоксилат Колбу з йодидом міді (I) (0,49г, 2,6ммоль) і фторидом калію (0,15г, 2,6ммоль) нагрівають у полум'ї при обережному струшуванні

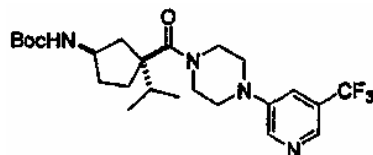
при високому вакуумі до появи зеленуватого забарвлення. Додають розчин трет-бутил-4-(3-йодфеніл)піперазин-1-карбоксилату (0,5г, 1,0ммоль) і (трифторметил)триметилсилану (0,37г, 2,6ммоль) у ДМФА (5мл). Коричневий розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Додають ще (трифторметил)триметилсилан (0,37г). Суміш нагрівають при температурі 50°C протягом ночі, розбавляють EtOAc і промивають насиченим розчином хлориду амонію. Водний шар екстрагують три рази EtOAc. Об'єднані органічні шари сушать ($MgSO_4$), концентрують і очищають флеш-хроматографією на силікагелі (20%-40% EtOAc/гексани) з одержанням 120мг бажаного продукту. МС обчислено для $C_{15}H_{20}F_3N_3O_2$: (M+H) 332; знайдено 332,1.

Стадія А-5



1-[5-(трифторметил)піридин-3-іл]піперазин трет-бутил-4-[5-(трифторметил)піридин-3-іл]піперазин-1-карбоксилат (0,24г, 0,25ммоль) обробляють 4,0М розчином HCl в 1,4-діоксані (7мл) при кімнатній температурі протягом 1 години і концентрують. Залишок використовують на наступній стадії без подальшого очищення. МС обчислено для $C_{10}H_{12}F_3N_3$: (M+H) 232; знайдено 232,1.

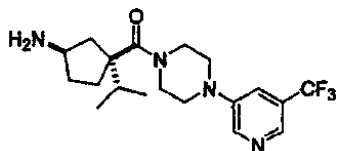
Стадія В



трет-бутил [(1R,3S)-3-ізопропіл-3-((4-[5-(трифторметил)піридин-3-іл]піперазин-1-іл)карбоніл)циклопентил]карбамат

До розчину тригідрохлориду 1-[5-(трифторметил)піридин-3-іл]піперазину (0,22г, 0,23ммоль), (1S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-ізопропілцикло-пентанкарбонової кислоти (0,18г, 0,66ммоль) у метиленхлориді (10мл) додають гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію (0,338г, 0,764ммоль) і потім триетиламін (0,22г, 1,6ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і розбавляють EtOAc. Розчин промивають насиченим $NaHCO_3$, сушать ($MgSO_4$) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі (20% EtOAc/гексани) з одержанням 0,19г (61%) бажаного продукту. МС обчислено для $C_{24}H_{35}F_3N_4O_3$: (M+H) 485; знайдено 485,2.

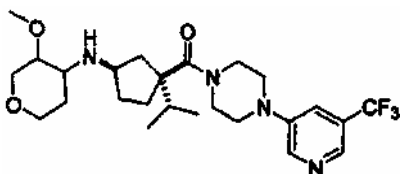
Стадія С



(1R,3S)-3-ізопропіл-3-((4-[5-(трифторметил)піридин-3-іл]піперазин-1-іл)карбоніл)циклопентанамін

Трет-бутил [(1R,3S)-3-ізопропіл-3-((4-[5-(трифторметил)піридин-3-іл]піперазин-1-іл)карбоніл)циклопентил]карбамат (190мг, 0,14ммоль) обробляють 4,0М розчином HCl в 1,4-діоксані (5мл) при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш концентрують і очищують методом ВЕРХ із одержанням 35мг бажаного продукту. МС обчислено для $C_{19}H_{27}F_3N_4O$: (M+H) 385; знайдено 385,1.

Стадія D

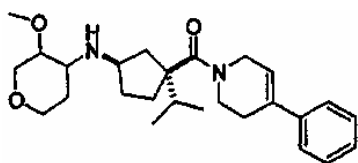


N-[(1R,3S)-3-ізопропіл-3-((4-[5-(трифторметил)піридин-3-іл]піперазин-1-іл)карбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідро-2Н-піран-4-амін

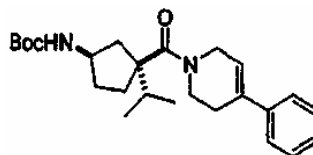
До розчину трис(трифторацетату) (1R,3S)-3-ізопропіл-3-((4-[5-(трифторметил)піридин-3-іл]піперазин-1-іл)карбоніл)циклопентанаміну (25мг, 0,034ммоль), 3-метокситетрагідро-4Н-піран-4-ону (13мг, 0,10ммоль) і триетиламіну (0,024мл, 0,17ммоль) у метиленхлориді (5мл) додають триацетоксиборгидрид натрію (22мг, 0,10ммоль). Суміш перемішують в атмосфері N_2 при кімнатній температурі протягом ночі і розбавляють EtOAc. Одержаний розчин промивають насиченим $NaHCO_3$, сушать ($MgSO_4$) і концентрують. Залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі ($EtOAc \rightarrow EtOAc/MeOH/Et_3N=9/1/0,5$) з одержанням 14мг бажаного продукту у вигляді суміші двох ізомерів. Обидва ізомери розділяють хіральною ВЕРХ із одержанням піка 1 (6,6мг) і піка 2 (4,7мг). РХМС обчислено для $C_{25}H_{37}F_3N_4O_3$: (M+H) 499; знайдено 499,2, для обох ізомерів.

Приклад 5

Одержання N-[(1R,3S)-3-ізопропіл-3-[(4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл)карбоніл]циклопентил]-3-метокситетрагідро-2Н-піран-4-аміну



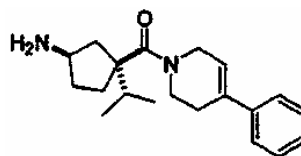
Стадія A



трет-бутил {(1R,3S)-3-ізопропіл-3-[(4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл)карбоніл]циклопентил}карбамат

У висушеній колбі суспендують (1S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-ізопропілциклопентанкарбову кислоту (200мг, 0,7ммоль) і 4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин (160мг, 0,81ммоль) у метиленхлориді (4мл) в атмосфері N_2 . Додають триетиламін (0,22г, 2,2ммоль) і потім гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію (0,36г, 0,81ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі і реакцію гасять додаванням насиченого розчину $NaHCO_3$. Одержаний розчин екстрагують метиленхлоридом три рази. Об'єднані екстракти сушать ($MgSO_4$), фільтрують і концентрують. Очищення флеш-хроматографією на силікагелі (градієнт: 0-45% В протягом 15 хвилин; бутель А=ексани, бутель В=EtOAc) з одержанням 234мг (80%) бажаного продукту. МС обчислено для $C_{25}H_{36}N_2O_3$: (M+H) 413; знайдено 413,2.

Стадія B



(1R,3S)-3-ізопропіл-3-[(4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл)карбоніл]циклопентанамін
Трет-бутил {(1R,3S)-3-ізопропіл-3-[(4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл)карбоніл]циклопентил}карбамат (0,23г, 0,56ммоль) розчиняють в 1,0М розчині HCl в етиловому ефірі (4мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин розчин концентрують із одержанням безбарвної олії (170мг). МС обчислено для $C_{20}H_{28}N_2O$: (M+H) 313; знайдено 313,2.

Стадія C

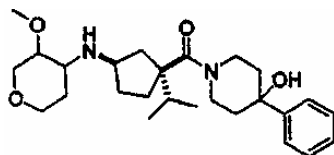
N-[(1R,3S)-3-ізопропіл-3-[(4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл)карбоніл]циклопентил]тетрагідро-2Н-піран-4-амін

До розчину гідрохлориду (1R,3S)-3-ізопропіл-3-[(4-феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл)карбоніл]циклопентанаміну (50мг, 0,1ммоль), 3-метокситетрагідро-4Н-піран-4-ону (56мг, 0,43ммоль) і триетиламіну (0,07мл, 0,5ммоль) у метиленхлориді (2мл) додають триацетоксиборгидрид натрію (91мг, 0,43ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі додають насичений $NaHCO_3$. Одержаний розчин екстрагують три рази метиленхлоридом. Об'єднані екстракти сушать ($MgSO_4$), фільтрують і концентрують. Очищення флеш-хроматографією на силікагелі (градієнт: 0-15% В протягом 15 хвилин; бу-

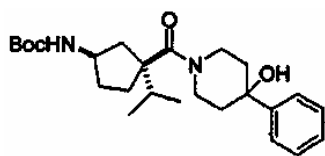
тель A=1% $\text{NH}_4\text{OH}/3\%$ MeOH/EtOAc , бутель B=1% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}$) з одержанням бажаного продукту. МС обчислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3$: (M+H) 427; знайдено 427,3.

Приклад 6

Одержання 1-((1S,3R)-1-ізопропіл-3-[(3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно]циклопентил)карбоніл)-4-фенілпіперидин-4-олу



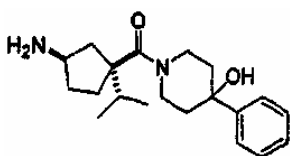
Стадія А



трет-бутил ((1R,3S)-3-[(4-гідрокси-4-фенілпіперидин-1-іл)карбоніл]-3-ізопропілциклопентил)карбамат

До розчину (1S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-ізопропілциклопентанкарбонової кислоти (200мг, 0,7ммоль), 4-фенілпіперидин-4-олу (140мг, 0,81ммоль) і триетиламіну (0,15г, 1,5ммоль) у метиленхлориді (4мл) додають гексафторфосфат (бензотриазол-ілокси)трипіролідинофосфонію (0,42г, 0,81ммоль). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі реакцію гасять додаванням насиченого розчину NaHCO_3 . Одержаний розчин екстрагують метиленхлоридом три рази. Об'єднані екстракти сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують. Неочищений продукт переносять на наступну стадію без очищення. МС обчислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$: (M+H) 431; знайдено 431,2.

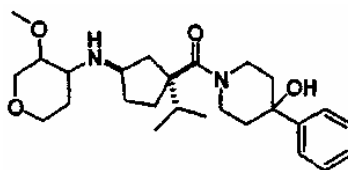
Стадія В



1-[(1S,3R)-3-аміноізопропілциклопентил]карбоніл)-4-фенілпіперидин-4-ол

Трет-бутил ((1R,3S)-3-[(4-гідрокси-4-фенілпіперидин-1-іл)карбоніл]-3-ізопропілциклопентил)карбамат (0,30г, 0,70ммоль) розчиняють в 2,0М розчині HCl у діетиловому ефірі (10мл). Після перемішування протягом 3,5 годин додають декілька крапель MeOH до утворення прозорого розчину. Суміш концентрують із одержанням олії. Неочищений продукт використовують у наступній реакції без очищення. МС обчислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$: (M+H) 331; знайдено 331,2.

Стадія С

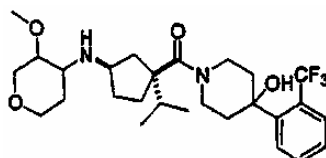


1-((1S,3R)-1-ізопропіл-3-[(3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно]циклопентил)карбоніл)-4-фенілпіперидин-4-ол

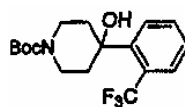
До розчину гідрохлориду 1-[(1S,3R)-3-аміно-1-ізопропілциклопентил]карбоніл)-4-фенілпіперидин-4-олу (50мг, 0,1ммоль), 3-метокситетрагідро-4H-піран-4-ону (53мг, 0,41ммоль) і триетиламіну (0,066мл, 0,48ммоль) у метиленхлориді (2мл) додають триацетоксиборгідрид натрію (0,087г, 0,41ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі додають насичений розчин NaHCO_3 . Одержаний розчин екстрагують метиленхлоридом три рази. Об'єднані екстракти сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують. Очищення флеш-хроматографією на силікагелі (0-20% В протягом 17 хвилин; бутель A=1% $\text{NH}_4\text{OH}/2\%$ MeOH/EtOAc , бутель B=1% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}$) з одержанням бажаного продукту. МС обчислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$: (M+H) 445; знайдено 445,2.

Приклад 7

Одержання 1-((1S,3R)-1-ізопропіл-3-[(3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно]циклопентил)карбоніл)-4-[2-(трифторметил)феніл]піперидин-4-олу



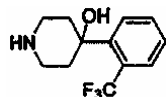
Стадія А-1



трет-бутил-4-гідрокси-4-[2-(трифторметил)феніл]піперидин-1-карбоксилат

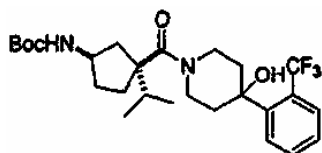
До розчину 1-бром-2-(трифторметил)бензолу (1,18г, 5,24ммоль) у ТГФ (20мл), охолодженому до температури -78°C , додають краплями 1,60М розчин н-бутиллітію в гексані (3,4мл). Після перемішування протягом 40 хвилин додають розчин трет-бутил-4-оксо-і-піперидинкарбоксилату (1,0г, 5,0ммоль) у ТГФ (3мл) і розчин перемішують протягом 1 години при температурі -78°C . Реакцію гасять додаванням насиченого розчину хлориду амонію. Одержаний розчин екстрагують метиленхлоридом три рази. Об'єднані екстракти сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують із одержанням 0,78г білої твердої речовини, що використовують у наступній реакції без очищення. МС обчислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_3$: (M+H) 346; знайдено 246,0 (M-Вос+1).

Стадія А-2



4-[2-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол
Трет-бутил-4-гідрокси-4-[2-(трифторметил)феніл]піперидин-1-карбоксилат (0,40г, 1,0ммоль) розчиняють в 2,0М розчині НСІ у діетиловому ефірі (5мл). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі розчин розбавляють діетиловим ефіром. Білу тверду речовину відфільтровують і промивають діетиловим ефіром з одержанням 170мг чистого продукту. МС обчислено для $C_{12}H_{14}F_3NO$: (M+H) 246; знайдено 246,1.

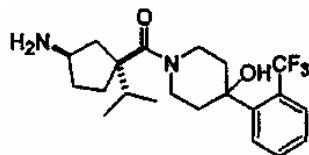
Стадія В



Трет-бутил [[(1R,3SR)-3-((4-гідрокси-4-[2-(трифторметил)феніл]піперидин-1-іл)карбоніл)-3-ізопропілциклопентил]карбамат

До розчину (1S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-ізопропілциклопентанкарбонової кислоти (150мг, 0,55ммоль), гідрохлориду 4-[2-(трифторметил)феніл]піперидин-4-олу (170мг, 0,60ммоль) і триетиламіну (0,17г, 1,6ммоль) у метиленхлориді (3мл) додають гексафторфосфат (бензотриазол-1-ілокси)трипіролідинофосфонію (0,31г, 0,60ммоль). Після перемішування протягом 2,5 години реакцію гасять додаванням насиченого розчину $NaHCO_3$. Одержаний розчин екстрагують метиленхлоридом три рази. Об'єднані екстракти сушать ($MgSO_4$), фільтрують і концентрують. Неочищений продукт переносять на наступну стадію без очищення. МС обчислено для $C_{26}H_{37}F_3N_2O_4$: (M+H) 499; знайдено 499,2.

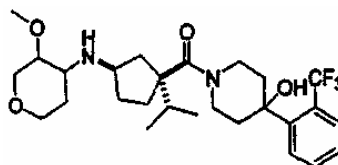
Стадія С



1-[(1S,3R)-3-аміно-1-ізопропілциклопентил]карбоніл-4-[2-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол

До колби, що містить трет-бутил[(1R,3S)-3-((4-гідрокси-4-[2-(трифторметил)феніл]піперидин-1-іл)карбоніл)-3-ізопропілциклопентил]-карбамату (0,27г, 0,54ммоль) додають 2,00М розчин НСІ у діетиловому ефірі (5мл) і одержану суміш перемішують протягом 3,5 години. Розчин концентрують із утворенням олії, що використовують у наступній реакції без очищення. МС обчислено для $C_{21}H_{29}F_3N_2O_2$: (M+H) 399; знайдено 399,2.

Стадія D

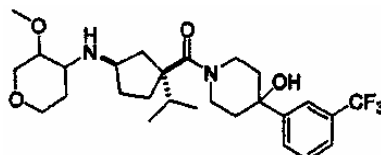


1-[(1S,3R)-1-ізопропіл-3-[(3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно]циклопентил]карбоніл-4-[2-(трифторметил)феніл]піперидин-4-ол

До розчину гідрохлориду 1-[(1S,3R)-3-аміно-1-ізопропілциклопентил]-карбоніл-4-[2-(трифторметил)феніл]піперидин-4-олу (50мг, 0,1ммоль), 3-метокситетрагідро-4H-піран-4-ону (45мг, 0,34ммоль) і триетиламіну (0,048мл, 0,34ммоль) у метиленхлориді (2мл) додають триацетоксиборгідрид натрію (0,073г, 0,34ммоль). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі додають насичений розчин $NaHCO_3$. Одержаний розчин екстрагують метиленхлоридом три рази. Об'єднані екстракти сушать ($MgSO_4$), фільтрують і концентрують. Очищення флеш-хроматографією на силікагелі (0-20% В протягом 15 хвилин; бутель А=1% NH_4OH /2% $MeOH$ /EtOAc, бутель В=1% NH_4OH /MeOH) з одержанням 15мг бажаного продукту у вигляді олії. МС обчислено для $C_{27}H_{39}F_3N_2O_4$: (M+H) 513; знайдено 513,2.

Приклад 8

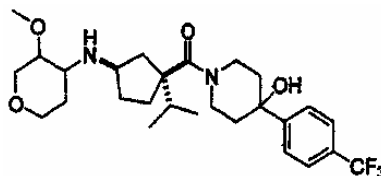
Одержання 1-[(1S,3R)-1-ізопропіл-3-[(3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно]циклопентил]карбоніл-4-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-олу



Зазначену в заголовку сполуку одержують із використанням методик, аналогічно описаних у прикладі 7. МС обчислено для $C_{27}H_{39}F_3N_2O_4$: (M+H) 513; знайдено 513,2.

Приклад 9

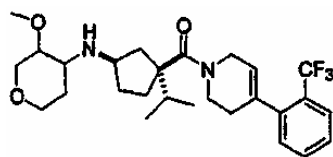
Одержання 1-[(1S,3R)-1-ізопропіл-3-[(3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно]циклопентил]карбоніл-4-[4-(трифторметил)феніл]піперидин-4-олу



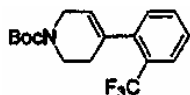
Зазначену в заголовку сполуку одержують із використанням методик, аналогічно описаних у прикладі 21. МС обчислено для $C_{27}H_{39}F_3N_2O_4$: (M+H) 513; знайдено 513,2.

Приклад 10

Одержання N-((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[4-[2-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]циклопентил]-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-аміну



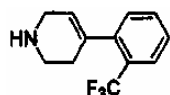
Стадія А-1



трет-бутил-4-[2-(трифторметил) феніл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилам

До розчину трет-бутил-4-гідрокси-4-[2-(трифторметил)феніл]піперидин-1-карбоксилату (0,75г, 2,2ммоль) у піридині (15мл), охолодженому на крижаній бані, повільно додають тіонілхлорид (0,79мл, 11ммоль), суміші дають нагрітись до кімнатної температури і потім перемішують протягом ночі (17 годин). Реакцію гасять додаванням крижаної води. Одержаний розчин екстрагують три рази метиленхлоридом. Об'єднані екстракти сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують. Очищення флеш-хроматографією на силікагелі (0-40% В протягом 25 хвилин; бутель А=ексани, бутель В=EtOAc) приводить до одержання 209мг бажаного продукту у вигляді твердої речовини. МС обчислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_2$: (M+H) 328; знайдено 228,0 (M-Voc+H).

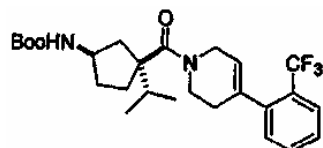
Стадія А-2



4-[2-(трифторметил)феніл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин

До розчину трет-бутил-4-[2-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату (200мг, 0,61ммоль) у метиленхлориді (5мл) додають трифтороцтову кислоту (2,5мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 45 хвилин розчин концентрують із одержанням олії. МС обчислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}$: (M+H) 228; знайдено 228,1.

Стадія В

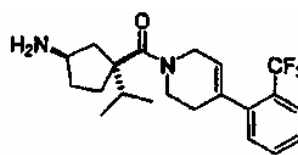


Трет-бутил ((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[4-феніл-2-(трифторметил)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]циклопентил)карбамат

До розчину (1S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-ізопропілцикло-

пентанкарбонової кислоти (115мг, 0,424ммоль) і трифторацетату 4-[2-(трифторметил)феніл]-1,2,3,6-тетрагідропіридину (152мг, 0,445ммоль) у метиленхлориді (2мл) додають триетиламін (0,21г, 2,1ммоль) і потім гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію (210г, 0,47ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакцію гасять додаванням насиченого розчину NaHCO_3 . Одержаний розчин екстрагують три рази метиленхлоридом. Об'єднані екстракти сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують. Очищення флеш-хроматографією на силікагелі (0-50% В протягом 15 хвилин; бутель А=ексани, бутель В=EtOAc) приводить до одержання 174мг (80%) бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини. МС обчислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$: (M+H) 481; знайдено 481,1.

Стадія С



(1R, 3S)-3-ізопропіл-3-[[4-[2-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]циклопентанамін

Трет-бутил ((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[4-[2-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]циклопентил)карбамат (0,17г, 0,00035 моль) розчиняють в 2,0М розчині HCl у діетиловому ефірі (2,2мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин розчин концентрують із одержанням 144мг бажаного продукту у вигляді прозорої олії. МС обчислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: (M+H) 381; знайдено 381,1.

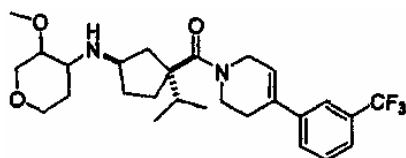
Стадія D

N-((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[4-феніл-2-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]циклопентил)тетрагідро-2H-піран-4-амін

До розчину гідрохлориду (1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[4-[2-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]циклопентанаміну (46мг, 0,11ммоль), 3-метокситетрагідро-4H-піран-4-ону (56мг, 0,43ммоль) і триетиламіну (0,054мл, 0,39ммоль) у метиленхлориді (2мл) додають триацетоксиборгидрид натрію (70мг, 0,33ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі додають насичений розчин NaHCO_3 . Одержаний розчин екстрагують три рази метиленхлоридом. Об'єднані екстракти сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують. Очищення флеш-хроматографією на силікагелі (0-20% В протягом 15 хвилин; бутель А=1% NH_4OH /2% MeOH /EtOAc, бутель В=1% $\text{NEt}_3\text{OH}/\text{MeOH}$) приводить до одержання бажаного продукту. МС обчислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$: (M+H) 495; знайдено 495,2.

Приклад 11

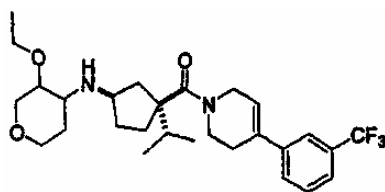
Одержання N-((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[4-[3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]циклопентил]-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-аміну



Зазначену в заголовку сполуку одержують із використанням методик, аналогічно описаним у прикладі 10. МС обчислено для $C_{27}H_{37}F_3N_2O_3$: (M+H) 495; знайдено 495,2.

Приклад 12

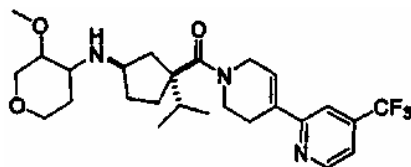
Одержання 3-етокси-N-((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[4-[3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл]циклопентил)тетрагідро-2H-піран-4-аміну



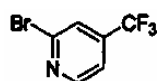
Зазначену в заголовку сполуку одержують із використанням методик, аналогічно описаним у прикладі 10. МС обчислено для $C_{28}H_{39}F_3N_2O_3$: (M+H) 509; знайдено 509,1.

Приклад 13

Одержання N-((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[4-(трифторметил)-3',6'-дигідро-2,4'-біпіридин-1'(2'H)-іл]карбоніл]циклопентил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-аміну



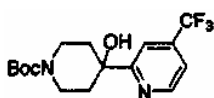
Стадія A-1



2-бром-4-(трифторметил)піридин

Суміш 2-хлор-4-(трифторметил)піридину (2,70г, 14,9ммоль) і бромтриметилсилану (3,90 іл, 29,6ммоль) у пропаннітрилі (15,0мл) нагрівають при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 22 годин. Продукт (дуже летучий) обережно випарюють на роторному випарнику з утворенням 4,07г (що містить пропанонітрил) густої світло-коричневої суспензії, яку далі не очищують. Розрахунок LC-MS для $C_6H_3Br_3N$: (M+H) 226,9; знайдено 225,9/227,8.

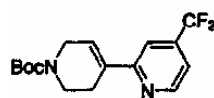
Стадія A-2



трет-бутил-4-гідрокси-4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-1-карбоксилат

До злегка мутного розчину 2-бром-4-(трифторметил)піридину (4,0г, 14,2ммоль) у сухому метиленхлориді (52,7мл), охолодженому до температури -78°C , додають 1,6М розчин н-бутиллітію в гексанах (9,65мл). Після перемішування при -78°C протягом 40 хвилин додають краплями розчин трет-бутил-4-оксо-1-піперидинкарбоксилату (2,59г, 12,9ммоль) у сухому метиленхлориді (10,0мл). Реакційну суміш перемішують при температурі -78°C протягом 1 години і реакцію гасять додаванням водного розчину NH_4Cl . ТГФ видаляють на роторному випарнику. Водний шар екстрагують три рази метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари сушать, фільтрують і концентрують. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc/гексани, 30:70) з одержанням 2,63г (59%) бажаного продукту у вигляді коричневої олії. Розрахунок LC-MS для $C_{16}H_{21}F_3N_2O_3$: (M+H) 347; знайдено 247,0 (M+H+1).

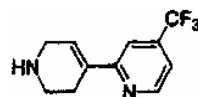
Стадія A-3



трет-бутил-4-(трифторметил)-3',6'-дигідро-2,4'-біпіридин-1'(2'H)-карбоксилат

До розчину трет-бутил-4-гідрокси-4-[4-(трифторфеніл)піридин-2-іл]піперидин-1-карбоксилату (2,00г, 2,31ммоль) у піридині (15,9мл), охолодженому на крижаній бані, повільно додають тіонілхлорид (0,84мл, 12ммоль). Суміші дають нагрітись до кімнатної температури і перемішують протягом ночі (17 годин). Коричневу реакційну суміш гасять додаванням крижаної води і екстрагують три рази метиленхлоридом. Об'єднані екстракти сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують. Залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (0-10% В протягом 25 хвилин; бутель А=гексани, бутель В=EtOAc) з одержанням 404мг (53%) бажаного продукту у вигляді світло-коричневої олії. Розрахунок LC-MS для $C_{16}H_{19}F_3N_2O_2$: (M+H) 329; знайдено 273,1 (M+H+1).

Стадія A-4

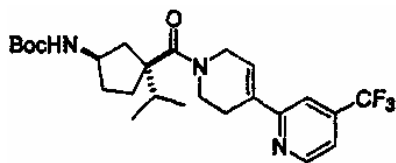


4-(трифторметил)-1',2',3',6'-тетрагідро-2,4'-біпіридин

Трет-бутил-4-(трифторметил)-3',6'-дигідро-2,4'-біпіридин-1'(2'H)-карбоксилат (380,0мг, 1,157ммоль) розчиняють в 4М розчині HCl в 1,4-діоксані (12,0мл) з одержанням світло-жовтого прозорого (який надалі мутніє) розчину. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години реакційну суміш концентрують у вакуумі з одержанням 389мг продукту у вигляді жовтої смо-

ли. Розрахунок LC-MS для $C_{11}H_{11}F_3N_2$: (M+H) 229; знайдено 229,1.

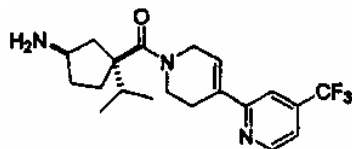
Стадія В



трет-бутил ((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[4-(трифторметил)-3',6'-дигідро-2,4'-біпіридин-1'(2'H)-іл]карбоніл]циклопентил)карбамат

До розчину (1S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-ізопропілциклопентанкарбоної кислоти (0,288г, 1,06ммоль) і дигідрохлориду 4-(трифторметил)-1',2',3',6'-тетрагідро-2,4'-біпіридину (0,320г, 1,06ммоль) у сухому метиленхлориді (11,5мл) додають триетиламін (0,592мл, 4,25ммоль) і потім гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію (0,517г, 1,17ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі коричневу реакційну суміш промивають $NaHCO_3$ і насиченим розчином солі, сушать ($MgSO_4$), фільтрують і концентрують. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc/гексани, 30:70) з одержанням світло-жовтого твердого продукту: 265мг (52%). Розрахунок LC-MS для $C_{25}H_{34}F_3N_3O_3$: (M+H) 482; знайдено 382,2 (M-Вос+1).

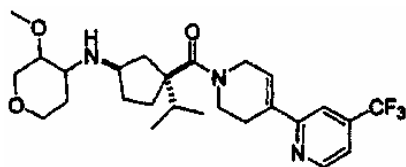
Стадія С



(1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[4-(трифторметил)-3',6'-дигідро-2,4'-біпіридин-1'(2'H)-іл]карбоніл]циклопентанамін

Трет-бутил ((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[4-(трифторметил)-3',6'-дигідро-2,4'-біпіридин-1'(2'H)-іл]карбоніл]циклопентил)карбамат (260,0мг, 0,54ммоль) розчиняють в 4М розчині HCl в 1,4-діоксані (6мл) з одержанням світло-жовтого прозорого розчину. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години реакційну суміш концентрують у вакуумі з одержанням 300мг продукту у вигляді ди-HCl солі. Твердий продукт обробляють 1М розчином NaOH. Вільну основу екстрагують три рази метиленхлоридом. Об'єднані екстракти сушать, фільтрують і концентрують із одержанням 194мг (94%) продукту у вигляді світло-жовтої смоли. Розрахунок LC-MS для $C_{20}H_{26}F_3N_3O$: (M+H) 382; знайдено 382,1.

Стадія D

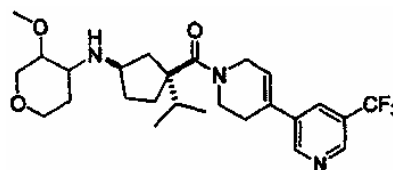


N-((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[4-(трифторметил)-3',6'-дигідро-2,4'-біпіридин-1'(2'H)-іл]карбоніл]циклопентил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-амін

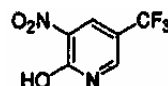
До розчину (1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[4-(трифторметил)-3',6'-дигідро-2,4'-біпіридин-1'(2'H)-іл]карбоніл]циклопентанаміну (51,2мг, 0,134ммоль). 3-метокситетрагідро-4H-піран-4-ону (70мг, 0,40ммоль) і триетиламіну (0,0374мл, 0,269ммоль) у сухому метиленхлориді (5,0мл, 0,078ммоль) обробляють триацетоксиборгидридом натрію (85,4мг, 0,403ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері N_2 протягом ночі. Реакцію гасять додаванням водного розчину $NaHCO_3$ і розбавляють метиленхлоридом. Органічний шар відокремлюють і водний шар екстрагують метиленхлоридом три рази. Об'єднані екстракти сушать над $MgSO_4$, фільтрують і випарюють при зниженому тиску. Неочищений продукт (90мг) пропускають через короткий, пухкий шар силікагелю (MeOH/EtOAc, 30:70). Фільтрат концентрують і виділяють хіральною ВЕРХ із одержанням двох ізомерів: 1 ізомер - 26,3мг; 2 ізомер - 17,3мг. Розрахунок LC-MS для $C_{26}H_{36}F_3N_3O_3$: (M+H) 496; знайдено 496,2, для обох ізомерів.

Приклад 14

Одержання N-((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[5-(трифторметил)-3',6'-дигідро-3,4'-біпіридин-1'(2'H)-іл]карбоніл]циклопентил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-аміну



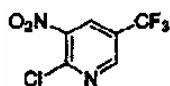
Стадія А-1



3-нітро-5-(трифторметил)піридин-2-ол

До перемішаної концентрованої сірчаної кислоти (50,0мл) додають при кімнатній температурі 5-(трифторметил)піридин-2-ол (10,0г, 61,31ммоль). Одержаний прозорий розчин поміщають на баню із крижаною водою і повільно додають нітрат калію (12,4г, 123ммоль), підтримуючи температуру на рівні $0^{\circ}C$. Одержану суміш нагрівають при температурі $65^{\circ}C$ протягом 4 годин, потім виливають у лід і обережно обробляють 50% NaOH (83мл) до рН 8. Водний розчин екстрагують три рази EtOAc. Об'єднані екстракти сушать, фільтрують і концентрують із одержанням 9,78г (77%) неочищеного продукту (>90% чистоти) у вигляді жовтої твердої речовини. Подальше очищення при розтиранні з EtOAc дає 8,40г чистого продукту. Розрахунок LC-MS для $C_6H_3F_3N_2O_3$: (M+H) 209; знайдено 209,0.

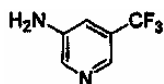
Стадія А-2



2-хлор-3-нітро-5-(трифторметил)піридин

До розчину фосфорилхлориду (2,0мл, 21,2ммоль) і хіноліну (1,30мл, 10,8ммоль) додають порошок 3-нітро-5-(трифторметил)піридин-2-олу (4,00г, 18,3ммоль) (95% чистоти). Одержану темно-коричневу густу суспензію нагрівають до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 4 годин, що при цьому перетворюється в дуже мутний темно-коричневий розчин. Після охолодження до 100°C повільно додають воду (11мл) до даної суміші, що далі охолоджують до кімнатної температури і обережно нейтралізують Na_2CO_3 . Одержаний розчин екстрагують три рази EtOAc . Екстракти об'єднують, сушать над MgSO_4 , фільтрують і випарюють у вакуумі. Залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі (EtOAc /гексани, 30:70) з одержанням 2,28г бажаного продукту.

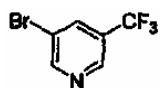
Стадія А-3



5-(трифторметил)піридин-3-амін

До розчину 2-хлор-3-нітро-5-(трифторметил)піридину (1,25г, 5,518ммоль) у метанолі (25,0мл) в атмосфері N_2 додають паладій (1,17г, 1,10ммоль) (10% сухої маси на вологому активованому вуглеці). Реакційну суміш поміщають в апарат Парра і гідрують при тиску 50фунт/дюйм протягом 90 хвилин. Каталізатор відфільтровують через сипкий шар целіту. Фільтрат концентрують із одержанням неочищеного продукту (1,08г), що є досить чистим (>98%, за даними ВЕРХ), у зв'язку із чим не проводять подальшого очищення. Розрахунок LC-MS для $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2$: (M+H) 163; знайдено 163.1.

Стадія А-4

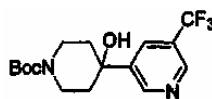


3-бром-5-(трифторметил)піридин

Розчин нітрату натрію (402мг, 5,83ммоль) у воді (6,8мл) повільно додають до суспензії 5-(трифторметил)піридин-3-аміну (947мг, 5,55ммоль) у бромистому водні (48% водний розчин, 1,57мл) на бані із крижаною водою. Після перемішування протягом 10 хвилин одержаний оранжевий діазовмісний розчин відразу, але повільно переносять у перемішувач суміш броміду міді(I) (876мг, 6,11ммоль) і бромистого водню (48% водний розчин, 0,38мл). Одержану коричневу суміш нагрівають при температурі 60°C протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляють метиленхлоридом, промивають 50% NaOH (до pH 11) і водою. Водний шар знову екстрагують метиленхлоридом. Об'єднані органічні екстракти обережно концентрують у ва-

куумі з одержанням неочищеного продукту, що далі не очищають.

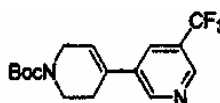
Стадія А-5



Трет-бутил-4-гідрокси-4-[5-(трифторметил)піридин-3-іл]піперидин-1-карбоксилат

До злегка мутного розчину 3-бром-5-(трифторметил)піридину (2,20г, 30% чистоти, 2,92ммоль) у сухому метиленхлориді (15,0мл) при температурі -78°C додають 1,6М розчин н-бутиллітію в гексані (1,99мл). Після перемішування протягом 30 хвилин при температурі -78°C додають краплями розчин трет-бутил-4-оксо-1-піперидинкарбоксилату (0,534г, 2,65ммоль) у сухому метиленхлориді (3,0мл). Реакційну суміш перемішують протягом 1,5 години при температурі -78°C і реакцію гасять додаванням водного розчину NH_4Cl . Одержаний розчин екстрагують метиленхлоридом три рази. Об'єднані органічні шари сушать, фільтрують і концентрують. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc /гексани, 50:50) з одержанням 330мг (25%) бажаного продукту у вигляді жовтої олії. Розрахунок LC-MS для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$: (M+H) 347; знайдено 247,1 (M-Boc+1).

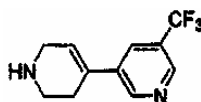
Стадія А-6



трет-буткл-5-(трифторметил)-3',6'-дигідро-2,4'-біпіридин-1'(2'H)карбоксилат

До розчину трет-бутил-4-гідрокси-4-[5-(трифторметил)піридин-3-іл]піперидин-1-карбоксилату (300мг, 0,433ммоль) у піридині (3,00мл), охолодженому на крижаній бані, додають тіонілхлорид (0,158мл, 2,16ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі (16 годин) коричневу реакційну суміш обробляють крижаною водою і екстрагують три рази метиленхлоридом. Об'єднані екстракти сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують. Очищення флеш-хроматографією на силікагелі (0-20% В протягом 35 хвилин; бутель А=гексани, бутель В= EtOAc) приводить до одержання 65мг (46%) бажаного продукту у вигляді світло-жовтої олії. МС обчислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$: (M+H) 329; знайдено 329,1.

Стадія А-7

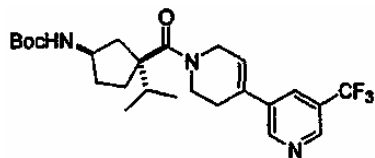


5-(трифторметил)-1',2',3',6'-тетрагідро-3,4'-біпіридин

Трет-бутил-5-(трифторметил)-3',6'-дигідро-3,4'-біпіридин-1'(2'H)карбоксилат (50,0мг, 0,152ммоль) розчиняють 4М розчині HCl в 1,4-діоксані (2мл) з

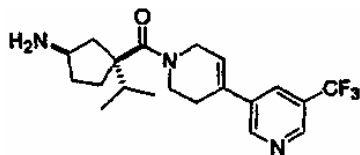
утворенням світло-жовтого прозорого (який потім мутніє) розчину. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години реакційну суміш концентрують у вакуумі з одержанням 40,0мг (87%) продукту у вигляді жовтої смоли. МС обчислено для $C_{11}H_{11}F_3N_2$: (M+H) 229; знайдено 229,0.

Стадія В



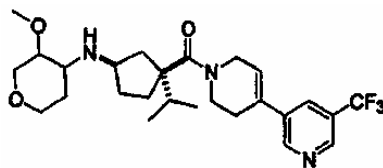
трет-бутил ((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[5-(трифторметил)-3',6'-дигідро-3,4'-біпіридин-1'(2'H)-іл]карбоніл]циклопентил)карбамат
До розчину (1S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-ізопропілциклопентанкарбонової кислоти (40,0мг, 0,147ммоль) і дигідрохлориду 5-(трифторметил)-1',2',3',6'-тетрагідро-3,4'-біпіридину (44,4мг, 0,147ммоль) у сухому метиленхлориді (2,5мл) додають триетиламін (0,103мл, 0,737ммоль) і потім гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію (71,7мг, 0,162ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакцію гасять додаванням водного розчину $NaHCO_3$. Одержаний розчин екстрагують три рази метиленхлоридом. Об'єднані екстракти сушать, фільтрують і концентрують. Залишок очищають на колонку із силікагелем (EtOAc/гексани, 30:70 і потім градієнтне елюювання \rightarrow EtOAc/гексани, 50:50) з одержанням блідо-жовтого гелеподібного продукту: 24мг (34%). Розрахунок LC-MS для $C_{25}H_{34}F_3N_3O_3$: (M+H) 482; знайдено 382,0 (M-Вос+1).

Стадія С



(1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[5-(трифторметил)-3',6'-дигідро-3,4'-біпіридин-1'(2'H)-іл]карбоніл]циклопентанамін
Трет-бутил ((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[5-(трифторметил)-3',6'-дигідро-3,4'-біпіридин-1'(2'H)-іл]карбоніл]карбамат (24,0мг, 0,0498ммоль) розчиняють 4М розчин HCl в 1,4-діоксані (2,0мл) з утворенням світло-жовтого прозорого розчину. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години реакційну суміш концентрують у вакуумі. Залишок обробляють 1М розчином $NaOH$ і розчин екстрагують три рази метиленхлоридом. Екстракти сушать, фільтрують і концентрують із одержанням 28мг продукту у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Розрахунок LC-MS для $C_{20}H_{26}F_3N_3O$: (M+H) 382; знайдено 382,1.

Стадія D

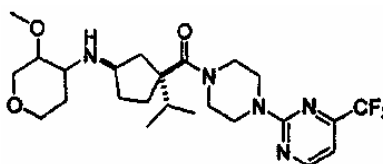


N-((1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[5-(трифторметил)-3',6'-дигідро-3,4'-біпіридин-1'(2'H)-іл]карбоніл]циклопентил)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-амін

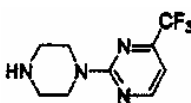
До розчину (1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[5-(трифторметил)-3',6'-дигідро-3,4'-біпіридин-1'(2'H)-іл]карбоніл]циклопентанаміну (9,0мг, 0,024ммоль), 3-метокситетрагідро-2H-піран-4-ону (12,3мг, 0,0709ммоль) і триетиламіну (6,58мл, 0,0472ммоль) у сухому метиленхлориді (2,0мл) додають триацетоксиборгідрид натрію (15,0мг, 0,0708ммоль). Після перемішування реакційної суміші при кімнатній температурі протягом ночі реакцію гасять додаванням водного розчину $NaHCO_3$ і розбавляють метиленхлоридом. Органічної шар відокремлюють і водний шар екстрагують три рази метиленхлоридом. Органічні шари об'єднують, сушать над $MgSO_4$, фільтрують і випарюють при зниженому тиску. Неочищений продукт (45мг) очищають хроматографією на колонку із силікагелем (MeOH/EtOAc, 30:70) з одержанням 1,6мг (14%) чистого продукту. Розрахунок LC-MS для $C_{26}H_{36}F_3N_3O_3$: (M+H) 496; знайдено 496,1.

Приклад 15

Одержання [[(1R,3S)-3-ізопропіл-3-[[4-[4-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл]карбоніл]циклопентил]-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-аміну



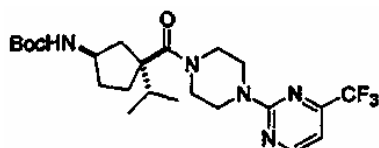
Стадія А



2-піперазин-1-іл-4-(трифторметил)піримідин

Розчин 2-хлор-4-(трифторметил)піримідину (2,00г, 11ммоль), піперазину (2,8г, 30ммоль) і триетиламіну (3,0мл, 22ммоль) у ДМФА (10мл) перемішують при температурі 100°C протягом ночі в запаяній пробірці. Після видалення більшої частини розчинника залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc \rightarrow EtOAc/MeOH/ NEt_3 =9/1/0,5) з одержанням 1,48г (56%) бажаного продукту. МС обчислено для $C_9H_{11}F_3N_4$: (M+H) 233; знайдено 233,1.

Стадія В

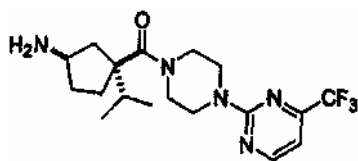


трет-бутил [(1R,3S)-3-ізопропіл-3-({4-[4-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл}карбоніл)циклопентил]карбамат

До розчину 2-піперазин-1-іл-4-[4-(трифторметил)піримідину (250мг, 0,08ммоль), (1S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-ізопропілциклопентан-карбонової кислоти (300мг, 1,1ммоль) і триетиламіну (0,45мл, 3,2ммоль) у метиленхлориді (10мл) додають гексафторфосфат бензотриазол-1-

ілокситрис(диметиламіно)фосфонію (520мг, 1,2ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі реакцію гасять додаванням насиченого розчину NaHCO_3 . Одержаний розчин екстрагують три рази EtOAc . Об'єднані органічні шари сушать (MgSO_4) і концентрують. Очищення колонковою хроматографією на силікагелі (20%-40% EtOAc /гексани) дає 290мг бажаного продукту. МС обчислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$: (M+H) 486; знайдено 386,1 (M-Вос+1).

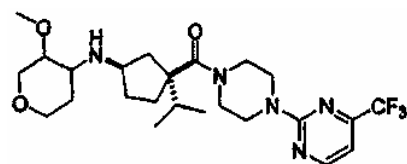
Стадія С



(1R,3S)-3-ізопропіл-3-({4-[4-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл}карбоніл)циклопентанамін

Трет-бутил [(1R,3S)-3-ізопропіл-3-({4-[4-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл}карбоніл)циклопентил]карбамат (290г, 0,60ммоль) розчиняють в 4,0М розчині HCl в 1,4-діоксані (10мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години суміш концентрують із одержанням 270мг бажаного продукту. МС обчислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$: (M+H) 386; знайдено 386,1.

Стадія D



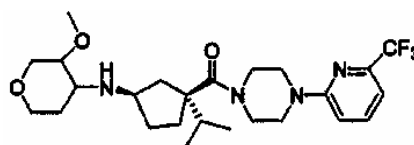
N-[(1R,3S)-3-ізопропіл-3-({4-[4-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл}карбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідро-2Н-піран-4-амін

До розчину дигідрохлориду (1R,3S)-3-ізопропіл-3-({4-[4-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-іл}карбоніл)циклопентанаміну (135,0мг, 0,2945ммоль), 3-метокситетрагідро-4Н-піран-4-ону (110мг, 0,88ммоль) і триетиламіну (0,16мл, 1,2ммоль) у метиленхлориді (8мл) дода-

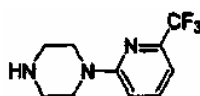
ють триацетоксиборгідрид натрію (190мг, 0,88ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакцію гасять додаванням насиченого розчину NaHCO_3 . Одержаний розчин екстрагують три рази EtOAc . Об'єднані органічні шари сушать (MgSO_4) і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі ($\text{EtOAc} \rightarrow \text{EtOAc}/\text{Et}_3\text{N} = 10:0,1$) з одержанням 123мг бажаного продукту у вигляді суміші двох ізомерів. Обидва ізомери розділяють хіральною ВЕРХ із одержанням ізомеру 1 (65мг після перетворення в сіль ТФОК) та ізомеру 2 (45мг після перетворення в сіль ТФОК). РХМС обчислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$: (M+1) 500; знайдено 500,1, для обох ізомерів.

Приклад 16

Одержання N-[(1R,3S)-3-ізопропіл-3-({4-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл}карбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідро-2Н-піран-4-амін



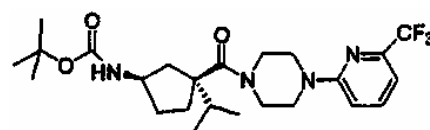
Стадія А



1-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин

Розчин 2-хлор-4-(трифторметил)піридину (1,0г, 5,5ммоль), піперазину (1,4г, 16,0ммоль) і триетиламіну (1,5мл, 11,0 ммоль) перемішують у ДМФА (10мл) у запаяній пробірці. Суміш нагрівають при температурі 100°C протягом ночі. Реакційну суміш концентрують і хроматографують на силікагелі (етилацетат \rightarrow ЕА/MeOH/ Et_3N = 9:1:0,5) з одержанням 1,05г бажаного продукту. МС обчислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3$: (M+H) 233,1; знайдено 232,1.

Стадія В



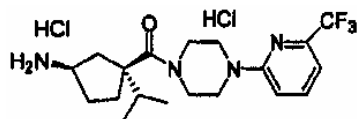
трет-бутил [(1R,3S)-3-ізопропіл-3-({4-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл}карбоніл)циклопентил]карбамат

До розчину 1-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазину (249мг, 1,08ммоль), (1S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-ізопропілциклопентан-карбонової кислоти (300мг, 1,10ммоль) і триетиламіну (0,45мл, 3,2ммоль) у метиленхлориді (10мл) додають гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію (524мг, 1,18ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі реакцію гасять додаванням насиченого розчину NaHCO_3 . Одержаний розчин екстрагують три рази EtOAc . Об'єднані органічні шари сушать (MgSO_4), концентрують і очищають

77

колонковою хроматографією на силікагелі (20% ЕА/гексани→40% ЕА/гексани) з одержанням 310мг бажаного продукту. МС обчислено для $C_{24}H_{36}F_3N_4O_3$: (M+H) 485,3; знайдено 485,3.

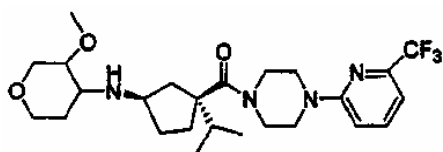
Стадія С



Дигідрохлорид (1R,3S)-3-ізопропіл-3-(4-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентанаміну

Трет-бутил [(1R,3S)-3-ізопропіл-3-(4-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]карбамат (300мг, 0,62ммоль) розчиняють в 4,0М розчині HCl в 1,4-діоксані (10мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години суміш концентрують із одержанням 260мг бажаного продукту. МС обчислено для $C_{19}H_{27}F_3N_4O$: (M+H) 385,2; знайдено 385,2.

Стадія D



N-[(1R,3S)-3-ізопропіл-3-(4-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-іл)карбоніл]циклопентил]-3-метокситетрагідро-2Н-піран-4-амін

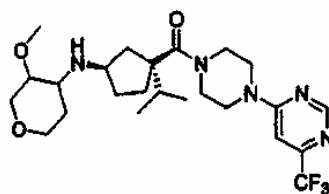
До розчину дигідрохлориду (1R,3S)-3-ізопропіл-3-(4-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентанаміну (110мг, 0,24ммоль), 3-метокситетрагідро-4Н-піран-4-ону (80мг, 0,61ммоль) і триетиламіну (0,16мл, 1,2ммоль) у метиленхлориді (8мл) додають триацетоксиборгідрід натрію (190мг, 0,88ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі реакцію гасять додаванням насиченого розчину Na_2HCO_3 . Одержаний розчин екстрагують три рази EtOAc. Об'єднані органічні шари сушать ($MgSO_4$) і концентрують. Залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (EtOAc→EtOAc/Et₃N=10:0,1) з одержанням 123мг бажаного продукту у вигляді суміші двох ізомерів. Обидва ізомери розділяють хіральною ВЕРХ із одержанням ізомеру 1 (45мг після перетворення в сіль ТФОК) та ізомеру 2 (35мг після перетворення в сіль ТФОК). РХМС обчислено для $C_{25}H_{37}F_3N_4O_3$: (M+1) 498,2; знайдено 498,2, для обох ізомерів.

Приклад 17

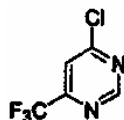
Одержання N-[(1R,3S)-3-ізопропіл-3-(4-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідро-2Н-піран-4-аміну

83311

78



Стадія А

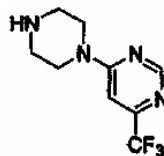


4-хлор-6-(трифторметил)піримідин

Розчин 6-(трифторметил)піримідин-4-олу (5,0г, 30,5ммоль), фосфорилхлориду (3,41мл, 36,6ммоль) і хіноліну (2,16мл, 18,3ммоль) в толуолі (50мл) перемішують при 100°C протягом 5 годин. Реакційну суміш розбавляють водою і екстрагують три рази етилацетатом, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Неочищений залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (10% EtOAc/гексан) з одержанням бажаного продукту (1,20г, 21,6%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ м. ч. 9,21 (1H, с), 7,78 (1H, с).

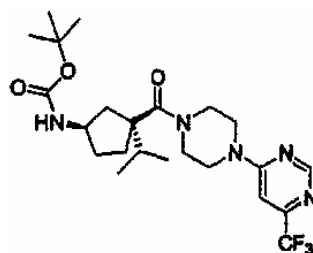
Стадія В



4-піперазин-1-іл-6-(трифторметил)піримідин

Розчин 4-хлор-6-(трифторметил)піримідину (1,0г, 5,48ммоль), піперазину (2,36г, 27,4ммоль) і триетиламіну (2,39мл, 16,4ммоль) у ДМФА (20мл) перемішують при 100°C протягом 5 годин. Реакційний розчин розбавляють водою і екстрагують три рази етилацетатом, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Неочищений залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (10% MeOH/5% Et₃N/EtOAc) з одержанням бажаного продукту (720мг, 56,6%). РХМС обчислено для $C_9H_{12}F_3N_4$: (M+H) 233,1; знайдено 233,1.

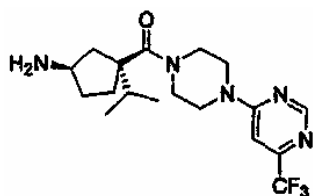
Стадія С



трет-бутил [(1R,3S)-3-ізопропіл-3-(4-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]карбамат

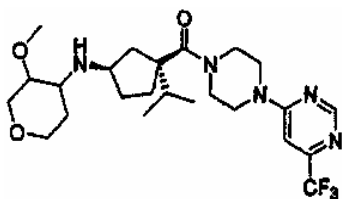
Розчин 4-піперазин-1-іл-6-(трифторметил)піримідину (1,0г, 4,31ммоль), (S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-ізопропілциклопентанкарбоної кислоти (1,75г, 6,46ммоль), гексафторфосфату бензотриазол-1-ілокситрис-(диметиламіно)фосфонію (2,86г, 6,46ммоль) і триетиламіну (1,20мл, 8,61ммоль) в метиленхлориді (10мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють метиленхлоридом, промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Неочищений залишок очищають колонковою флеш-хроматографією з одержанням бажаного продукту (800мг, 38,3%). РХМС обчислено для $C_{23}H_{35}F_3N_5O_3$: (M+H) 486,2; знайдено 486,2.

Стадія D



Розчин трет-бутил-(1R,3S)-3-ізопропіл-3-(4-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]карбамату (800мг, 1,65ммоль), розчиненого в 4М розчині HCl в 1,4-діоксані (10мл, 40ммоль), перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляють метиленхлоридом, промивають насиченим розчином $NaHCO_3$, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Неочищений залишок очищають колонковою флеш-хроматографією з одержанням бажаного продукту (0,6г, 99%). РХМС обчислено для $C_{18}H_{27}F_3N_5O_3$: (M+H) 386,2; знайдено 386,2.

Стадія E



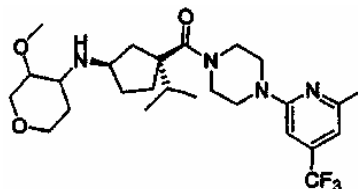
N-(1R,3S)-3-ізопропіл-3-(4-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-амін

До розчину (1R,3S)-3-ізопропіл-3-(4-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентанаміну (120мг, 0,30ммоль), 3-метокситетрагідро-4H-піран-4-ону (120мг, 0,90ммоль) і триетиламіну (0,12мл, 0,90ммоль) у метиленхлориді (20мл) додають триацетоксиборгідрид натрію (0,19г, 0,90ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш розбавляють метиленхлоридом, промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Неочищений залишок очищають флеш-хроматографією з одержанням бажаного продукту

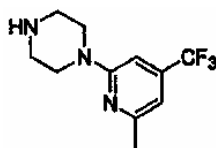
у вигляді суміші чотирьох ізомерів. РХМС обчислено для $C_{24}H_{37}F_3N_5O_3$: (M+H) 500,3; знайдено 500,3, для чотирьох ізомерів.

Приклад 18

Одержання N-[(1R,3S)-3-ізопропіл-3-(4-[6-метил-4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-аміну



Стадія A

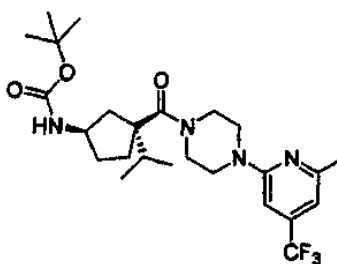


1-[6-метил-4-(трифторметил)піридин-2-іл] піперазин

Розчин

2-хлор-6-метил-4-(трифторметил)піридину (1,0г, 5,11ммоль), піперазину (1,32г, 15,3ммоль) і триетиламіну (0,71мл, 5,1ммоль) змішують в 1,4-діоксані (10мл). Після перемішування протягом 5 годин при температурі 100°C реакційну суміш розбавляють водою і екстрагують три рази етилацетатом, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Неочищений залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (10% MeOH/5% $Et_3N/EtOAc$) з одержанням бажаного продукту (880мг, 70,2%). ЖХМС обчислено для $C_{11}H_{15}F_3N_3$: (M+H) 246,1; знайдено 246,1.

Стадія B



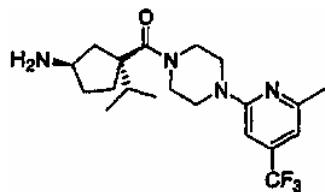
трет-бутил [(1R,3S)-3-ізопропіл-3-(4-[6-метил-4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]карбамат

До розчину

1-[6-метил-4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазину (280мг, 1,1ммоль), (1S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-ізопропілциклопентанкарбоної кислоти (460мг, 1,7ммоль) у метиленхлориді (30мл) додають гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрис-(диметиламіно)фосфонію (0,60г, 1,4ммоль) і триетиламін (0,20г, 2,0ммоль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш розбавляють метиленхлоридом, промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом

натрію, фільтрують і концентрують. Неочищений залишок очищають колонковою хроматографією з одержанням бажаного продукту (200мг, 35,1%). РХМС обчислено для $C_{25}H_{37}F_3N_4O_3$: (M+H) 499,3; знайдено 499,2.

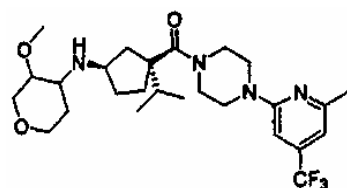
Стадія С



(1R,3S)-3-ізопропіл-3-(4-[6-метил-4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентанамін

Розчин трет-бутил [(1R,3S)-3-ізопропіл-3-(4-[6-метил-4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]карбамату (200г, 1,65ммоль), розчиненого в 4М розчині HCl в 1,4-діоксані (10мл, 40ммоль), перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляють метиленхлоридом, промивають насиченим розчином $NaHCO_3$, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують у вакуумі з одержанням бажаного продукту (0,15г, 94%). РХМС обчислено для $C_{20}H_{30}F_3N_4O$: (M+H) 399,2; знайдено 399,2.

Стадія D

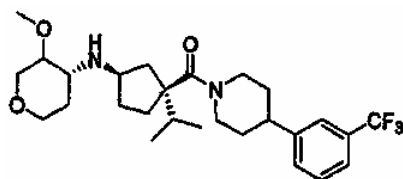


N-[(1R,3S)-3-ізопропіл-3-(4-[6-метил-4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідро-2Н-піран-4-амін

До розчину (1R,3S)-3-ізопропіл-3-(4-[6-метил-4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентанаміну (120мг, 0,30ммоль), 3-метокситетрагідро-4Н-піран-4-ону (120мг, 0,90ммоль) і триетиламіну (0,12мл, 0,90ммоль) у метиленхлориді (20мл) додають триацетоксиборгидрид натрію (0,19г, 0,90ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш розбавляють метиленхлоридом, промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією з одержанням бажаного продукту у вигляді суміші цис/транс ізомерів РХМС обчислено для $C_{26}H_{40}F_3N_4O_3$: (M+H) 513,3; знайдено 513,2, для обох ізомерів.

Приклад 19

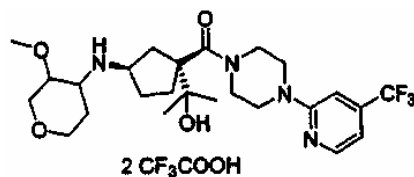
Одержання (4R)-N-[(1R,3S)-3-ізопропіл-3-(4-[3-(трифторметил)феніл]піридин-1-ілкарбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідро-2Н-піран-4-аміну



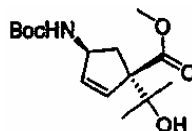
(4R)-N-[(1R,3S)-3-ізопропіл-3-(4-[3-(трифторметил)феніл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл]карбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідро-2Н-піран-4-амін (8,0г, 0,016ммоль) розчиняють у метанолі (0,63мл), дегазують продуванням N_2 , потім додають паладій (3,44мг) (10% сухої маси на вологому активованому вуглеці). Реакційну колбу дегазують продуванням три рази N_2 , потім перемішують при кімнатній температурі в атмосфері H_2 (1атм) протягом ночі. Суміш фільтрують через сипкий шар целіту, промивають метиленхлоридом і концентрують з одержанням бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини (5,7г, 71%). Розрахунок LC-MS для $C_{27}H_{40}F_3N_2O_3$: (M+H) 497,2; знайдено 497,2.

Приклад 20

Одержання біс(трифторацетату) 2-[(1R,3S)-3-[(3-метокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)аміно]-1-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]пропан-2-олу (сіль)



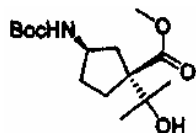
Стадія А



метил-(1R,4S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-(1-гідрокси-1-метилетил)циклопент-2-ен-1-карбоксилат

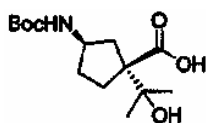
До 1,00М розчину гексаметилдисилазиду літію в ТГФ (45мл), який перемішують при $-78^{\circ}C$, додають розчин метил-(1R,4S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]циклопент-2-ен-1-карбоксилату (5,0г, 21ммоль) у ТГФ (40мл). Одержану золотаву суміш нагрівають до температури в діапазоні від $-28^{\circ}C$ до $-23^{\circ}C$ (CCl_4 /сухий лід) і перемішують протягом 30 хвилин. Реакційний розчин охолоджують $-78^{\circ}C$ і додають безводний ацетон (1,8мл, 25ммоль). Після додавання реакційну суміш тримають на бані CCl_4 /сухий лід і залишають нагрітись до кімнатної температури протягом ночі. Темний розчин гасять додаванням насиченого розчину NH_4Cl і екстрагують три рази діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти сушать, фільтрують і концентрують. Неочищений залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ($EtOAc$ /гексан) з одержанням бажаного продукту (1,4г, 22,6%).

Стадія В



Метил-(4S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-(1-гідрокси-1-метилетил)циклопентанкарбоксилат
Метил-(4S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-(1-гідрокси-1-метилетил)-циклопент-2-ен-1-карбоксилат (1,4г, 4,7ммоль) розчиняють в етанолі (30мл) у колбі Парра і продувають N_2 . Додають 10% паладій на вугіллі (0,14г) і суміш струшують протягом ночі при тиску 50фунт/дюйм² H_2 . Суміш фільтрують через целіт, промивають метиленхлоридом і концентрують із одержанням бажаного продукту (1,06г, 86%).

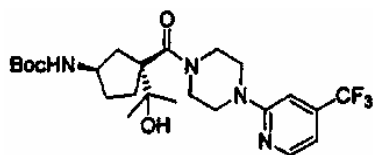
Стадія С



(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-(1-гідрокси-1-метилетил)циклопентанкарбонова кислота

До розчину метил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-(1-гідрокси-1-метилетил)циклопентанкарбоксилату (1,0г, 3,3ммоль) у суміші ТГФ (30мл), метанолу (30мл) і води (6мл) додають моногідрат гідроксиду літію (0,22г, 5,3ммоль) і суміш нагрівають при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі (110°C). Органічний розчинник випарюють і водний шар промивають діетиловим ефіром один раз. Потім водний шар підкисляють із використанням 6н. HCl приблизно до pH 4 і екстрагують метиленхлоридом три рази. Об'єднані екстракти сушать, фільтрують і концентрують із одержанням бажаного продукту (0,47г, 49%).

Стадія D

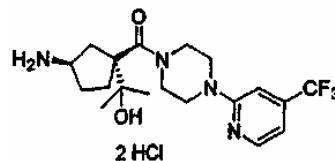


Трет-бутил [3-(1-гідрокси-1-метилетил)-3-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]карбамат

До суспензії (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-(1-гідрокси-1-метилетил)циклопентанкарбонової кислоти (150мг, 0,52ммоль) і 1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазину (130мг, 0,57ммоль) у метиленхлориді (3мл) в атмосфері N_2 додають триетиламін (0,16г, 1,6ммоль) і гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію (0,25г, 0,57ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакцію гасять додаванням насиченого розчину $NaHCO_3$ і екстрагують реакційну суміш три рази метиленхлоридом. Об'єднані екстракти сушать ($MgSO_4$), фільтрують, концентрують і очищають колонковою флеш-

хроматографією з одержанням бажаного продукту (76мг, 29%).

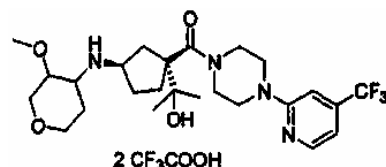
Стадія E



Дигідрохлорид 2-[(1R,3S)-3-аміно-1-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]пропан-2-олу

Трет-бутил [(3R)-3-(1-гідрокси-1-метилетил)-3-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]карбамат (75мг, 0,15ммоль) змішують із 2,00М розчином хлористого водню в діетиловому ефірі (2мл) і ТГФ (1мл). Після перемішування протягом 1 години при кімнатній температурі реакційний розчин концентрують із одержанням бажаного продукту (70мг, 98,7%). РХМС обчислено для $C_{17}H_{23}F_3N_4O_2$: (M+H) 473,2; знайдено 473,2.

Стадія F

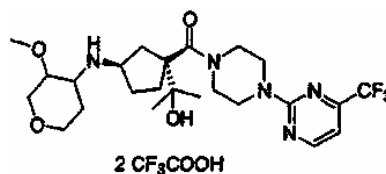


Біс (трифтор ацетат) 2-[(1R,3S)-3-[(3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно]-1-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]пропан-2-олу

До розчину дигідрохлориду 2-[(1R,3S)-3-аміно-1-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]пропан-2-олу (71мг, 0,15ммоль), 3-метокситетрагідро-4H-піран-4-ону (69мг, 0,45ммоль) і триетиламіну (63мкл, 0,45ммоль) у метиленхлориді (2мл) додають триацетоксиборгідрид натрію (64мг, 0,30ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакцію гасять додаванням насиченого розчину $NaHCO_3$ і екстрагують реакційну суміш метиленхлоридом три рази. Об'єднані екстракти сушать ($MgSO_4$), фільтрують, концентрують, очищають хроматографією і потім перетворюють у бажаний продукт, сіль ТФОК (57мг, 57,5%). РХМС обчислено для $C_{25}H_{37}F_3N_4O_4$: (M+H) 515,3; знайдено 515,4.

Приклад 21

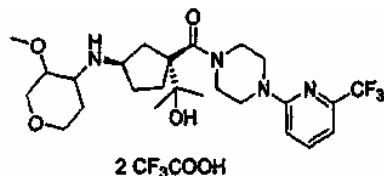
Одержання біс(трифторацетату) 2-[(1S,3R)-3-[(4R)-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно]-1-(4-[4-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]пропан-2-олу



Зазначену в заголовку сполуку одержують із використанням методик, аналогічно описаним у прикладі 20. МС обчислено для $C_{24}H_{36}F_3N_5O_4$: (M+H) 516,3 знайдено 516,4.

Приклад 22

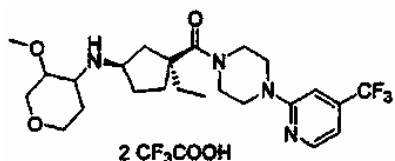
Одержання біс(трифторацетату) 2-[(1S,3S)-3-[(3-метокситетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно]-1-(4-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]пропан-2-олу



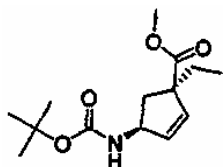
Зазначену в заголовку сполуку одержують із використанням методик, аналогічно описаним у прикладі 20. МС обчислено для $C_{25}H_{37}F_3N_4O_4$: (M+H) 515,3 знайдено 515,4.

Приклад 23

Одержання біс(трифторацетату) N-[(1S,3S)-3-етил-3-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-аміну



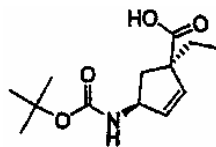
Стадія А



Метил-(1R,4S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-етилциклопент-2-ен-1-карбоксилат

До 1,00М розчину гексаметилдисилазиду літію в ТГФ (61,5мл, 61,5ммоль) при температурі -78°C протягом 10 хвилин додають розчин (1R,4S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]циклопент-2-ен-1-карбоксилату (6,71г, 27,8ммоль) у ТГФ (10,0мл). Одержаний світло-коричневий розчин перемішують протягом 30 хвилин при температурі -78°C, потім однією порцією додають йодетан (2,67мл, 33,4ммоль). Потім суміш витримують при температурі -25°C протягом ночі. Реакцію гасять додаванням водного розчину NH_4Cl . Відокремлюють органічний шар і водний шар далі екстрагують три рази діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти потім промивають насиченим розчином солі, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують, концентрують і очищають колонковою флеш-хроматографією з одержанням бажаного продукту у вигляді суміші цис/транс ізомерів у співвідношенні 7:1 (4,83г, 65%). МС обчислено для $C_{14}H_{23}NO_4$: (M+H) 170,2 знайдено 170,1 (M+H-Вос).

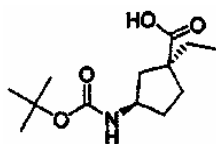
Стадія В



(1R,4S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-етилциклопент-2-ен-1-карбонова кислота

До розчину метил-(1R,4S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-етилциклопент-2-ен-1-карбоксилату (4,80г, 17,8ммоль) в суміші тетрагідрофурану (100мл), метанолу (100мл) і води (20мл) додають моногідрат гідроксиду літію (1,2г, 28,6ммоль) і суміш нагрівають при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі. Органічні розчинники випарюють. Потім водний шар підкисляють 6N. HCl приблизно до pH 4 і екстрагують метиленхлоридом три рази. Об'єднані екстракти сушать, фільтрують і концентрують із одержанням суміші цис/транс ізомерів (2,93г, співвідношення цис/транс ізомерів=7:1) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Зазначену тверду речовину розчиняють в EtOAc (4,0мл) при нагріванні і розбавляють гексанами (100мл) з одержанням прозорого розчину. Зазначений розчин залишають повільно охолоджуватись до кімнатної температури протягом 1 години і потім витримують при температурі -25°C протягом ночі. Цис-ізомер кристалізується і сушать із одержанням бажаного продукту (1,40г, 31%) у вигляді білої твердої речовини. МС обчислено для $C_{13}H_{21}NO_4$: (M+H) 256,2 знайдено 156,1 (M+H-Вос).

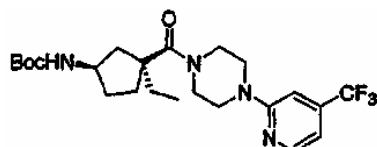
Стадія С



(1S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-етилциклопентанкарбонова кислота

До розчину (1R,4S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-етилциклопент-2-ен-1-карбонової кислоти (1,38г, 5,41ммоль) в етанолі (40мл) додають 10% паладій на вугіллі (200мг). Суміш струшують в атмосфері водню при тиску 50фунт/дюйм² протягом 18 годин і фільтрують через целіт. Фільтрат випарюють у вакуумі з одержанням бажаного продукту (1,5г). МС обчислено для $C_{13}H_{23}NO_4$: (M+H) 258,2 знайдено 158,1 (M+H-Вос).

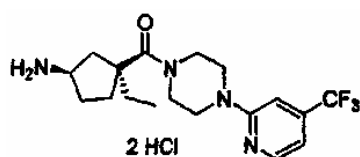
Стадія D



Трет-бутил [(1S,3R)-3-етил-3-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]карбамат

До розчину (1R,3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-етилциклопентан-карбонової кислоти (0,30г, 1,2ммоль) і дигідрохлориду 1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазину (0,39г, 1,3ммоль) у ДМФА (10мл) в атмосфері N_2 додають триетиламін (0,65мл, 4,7ммоль) і гексафторфосфат О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію (0,663г, 4,7ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакцію гасять додаванням насиченого розчину $NaHCO_3$ і екстрагують метиленхлоридом три рази. Об'єднані екстракти сушать ($MgSO_4$), фільтрують, концентрують і очищають колонковою флеш-хроматографією з одержанням бажаного продукту (400мг, 72,9%). МС обчислено для $C_{23}H_{34}F_3N_4O_3$: (M+H) 471,3; знайдено 371,2 (M+H-Вос).

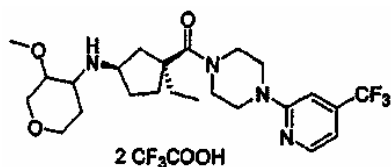
Стадія Е



Дигідрохлорид (1S,3R)-3-етил-3-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентанаміну

Трет-бутил [(1S,3R)-3-етил-3-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]карбамат (0,39г, 0,83ммоль) розчиняють в 4М розчині хлористого водню в 1,4-діоксані (3,1мл) і розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційний розчин випарюють із одержанням бажаного продукту у вигляді жовтого порошку (0,36г, 96%).

Стадія F

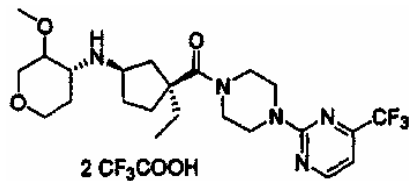


біс(трифторацетат) N-[(1S,3S)-3-етил-3-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-аміну

До розчину дигідрохлориду (1S,3S)-3-етил-3-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентанаміну (100мг, 0,20ммоль), 3-метокситетрагідро-4H-піран-4-ону (77мг, 0,50ммоль) і триетиламіну (0,110мл, 0,79ммоль) у метиленхлориді (3мл) додають триацетоксиборгідрид натрію (96мг, 0,45ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакцію гасять додаванням насиченого розчину $NaHCO_3$ і екстрагують реакційну суміш три рази метиленхлоридом. Об'єднані екстракти сушать ($MgSO_4$), фільтрують, концентрують, очищають колонковою флеш-хроматографією ($NH_4OH/MeOH/EtOAc$) і перетворюють у сіль, одержуючи бажаний продукт (111мг, 69,1%). МС обчислено для $C_{24}H_{35}F_3N_4O_3$: (M+H) 485,3; знайдено 485,2.

Приклад 24

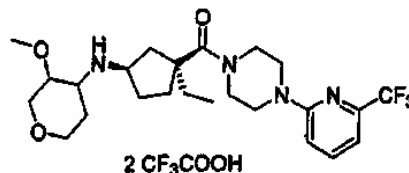
Одержання біс(трифторацетату) (4R)-N-[(1R,3S)-3-етил-3-(4-[4-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-аміну



Зазначену в заголовку сполуку одержують із використанням методик, аналогічно описаним у прикладі 23. МС обчислено для $C_{23}H_{34}F_3N_5O_3$: (M+H) 486,3; знайдено 486,2.

Приклад 25

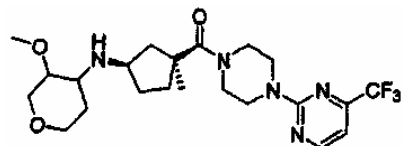
Одержання біс(трифторацетату) N-[(1R,3S)-3-етил-3-(4-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-аміну



Зазначену в заголовку сполуку одержують із використанням методик, аналогічно описаним у прикладі 23. МС обчислено для $C_{24}H_{35}F_3N_4O_3$: (M+H) 485,3; знайдено 485,3.

Приклад 26

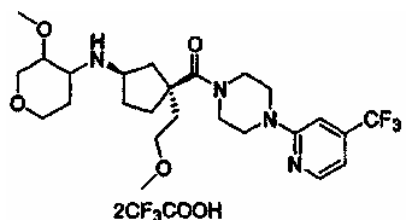
Одержання біс(трифторацетату) (4R)-N-[(1R,3S)-3-метил-3-(4-[4-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідро-2H-піран-4-аміну



Зазначену в заголовку сполуку одержують із використанням методик, аналогічно описаним у прикладі 23. МС обчислено для $C_{22}H_{32}F_3N_5O_3$: (M+H) 472,3; знайдено 472,3.

Приклад 27

Одержання біс(трифторацетату) (4R)-3-метокси-N-[(1R,3S)-3-(2-метоксіетил)-3-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]тетрагідро-2H-піран-4-аміну



Стадія А

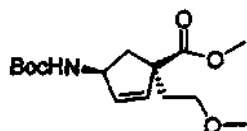


1-йод-2-метоксиетан

До розчину 1-бром-2-метоксиетану (2,0г, 14ммоль), в ацетоні (40мл) додають йодид натрію (11г, 72ммоль) і одержаний розчин кип'ятять зі зворотним холодильником (70°C) в атмосфері N_2 протягом 3 годин. Суміш охолоджують і фільтрують. При подальшому охолодженні в холодильнику тверді речовини, що додатково утворились, осаджуються, їх відфільтровують і потім суміш концентрують із одержанням оранжевого залишку. Залишок відбирають діетиловим ефіром і промивають $Na_2S_2O_3$, що дає практично прозорий розчин. Розчин сушать ($MgSO_4$), фільтрують і концентрують із одержанням жовтої олії (1,8г, 64%).

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,70-3,60 (2H, т J=5 Гц), 3,40 (3H, с), 3,30-3,20 (2H, т, J=5 Гц).

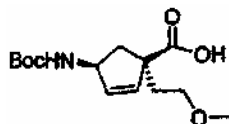
Стадія В



Метил-(1S,4S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-(2-метоксіетил)циклопент-2-ен-1-карбоксилат

До 1,00М розчину гексаметилдисилазиду літію в тетрагідрофурани (9,1мл, 9,1ммоль) в атмосфері N_2 при температурі -78°C додають розчин метил-(1R,4S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]циклопент-2-ен-1-карбоксилату (1,0г, 4,1ммоль) у тетрагідрофурани (2,0мл). Одержаний світло-коричневий розчин перемішують при -78°C протягом ще 30 хвилин і потім додають 1-йод-2-метоксиетан (0,93г, 5,0ммоль) у тетрагідрофурани (2,0мл). Суміш перемішують протягом 1 години при температурі -78°C і потім витримують у морозильній камері при температурі -20°C протягом ночі. Реакцію гасять додаванням насиченого розчину хлориду амонію. Шари розділяють і водний шар екстрагують три рази діетиловим ефіром. Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать ($MgSO_4$), фільтрують і очищають флеш-хроматографією ($EtOAc$ /гексан) з одержанням бажаного продукту (0,28г, 23%). РХМС обчислено для $C_{15}H_{26}NO_5$: (M+H) 300,2; знайдено 300,2.

Стадія С

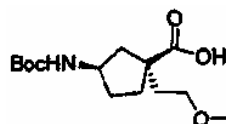


(1S,4S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-(2-метоксіетил)циклопент-2-ен-1-карбонова кислота

До перемішаного розчину метил-(1S,4S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-(2-метоксіетил)циклопент-2-ен-1-карбоксилату (0,78г, 2,6ммоль) у тетрагідрофурани (1,5мл), метанолі (15мл) і воді (3,0мл) додають моногідрат гідрокси-

ду літію (0,55г, 13ммоль) і одержану оранжеву суміш перемішують при температурі 80°C протягом ночі. Розчинники випарюють і суміш підкисляють 6н. HCl до рН приблизно 4. Водний шар екстрагують три рази метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари сушать ($MgSO_4$), фільтрують і концентрують у вакуумі з одержанням бажаного продукту у вигляді олії (0,47г, 63,2%). РХМС обчислено для $C_{14}H_{24}NO_5$: (M+H) 286,2; знайдено 286,2.

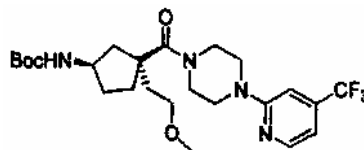
Стадія D



(1S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-(2-метоксіетил)-циклопентанкарбонова кислота

До розчину (1S,4S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-(2-метоксіетил)-циклопент-2-ен-1-карбоної кислоти (1,56г, 5,47ммоль) у метанолі (30мл) додають 10% палатин на вугіллі (150мг). Суміш струшують в атмосфері водню при тиску 50фунт/дюйм² протягом ночі і фільтрують через целіт. Фільтрат випарюють у вакуумі з одержанням бажаного продукту (1,57г, 99,9%). МС обчислено для $C_{14}H_{26}NO_5$: (M+H) 288,2; знайдено 188,2 (M+H-Boc).

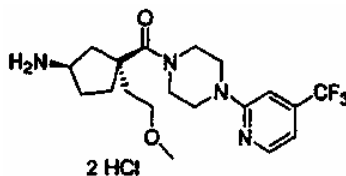
Стадія Е



Трет-бутил [(1R,3S)-3-(2-метоксіетил)-3-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]карбамат

(1S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-(2-метоксіетил)циклопентан-карбонова кислота (276,6мг, 0,96ммоль), дигідрохлорид 1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазину (322,0г, 1,06ммоль), триетиламін (0,54мл, 3,85ммоль) і гексафторфосфат О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (547,6г, 1,44ммоль) (HBTU) об'єднують в сухому ДМФА (6,6мл) і одержаний коричневий розчин перемішують при кімнатній температурі в атмосфері N_2 протягом трьох днів. Реакційну суміш розбавляють CH_2Cl_2 і промивають насиченим розчином Na_2CO_3 . Водний шар екстрагують CH_2Cl_2 чотири рази. Об'єднані органічні шари сушать ($MgSO_4$), фільтрують, концентрують і очищають флеш-хроматографією ($EtOAc$ /гексан) з одержанням бажаного продукту (252мг, 52%). МС обчислено для $C_{24}H_{36}F_3N_4O_4$: (M+H) 501,3; знайдено 401,3 (M+H-Boc).

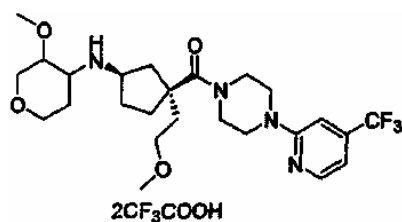
Стадія F



Дигідрохлорид (1R,3S)-3-(2-метоксіетил)-3-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентанаміну

Трет-бутил [(1R,3S)-3-(2-метоксіетил)-3-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]карбамат (252мг, 0,503ммоль) розчиняють в 2М розчині хлористого водню в діетиловому ефірі (8мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційний розчин концентрують у вакуумі з одержанням бажаного продукту у вигляді жовтого порошку (0,36г, 96%). МС обчислено для $C_{19}H_{27}F_3N_4O_2$: (M+H) 401,3; знайдено 401,3.

Стадія G

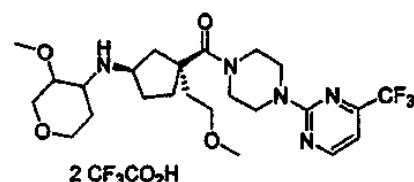


біс(трифторацетат) (4R)-3-метокси-N-[(1R,3S)-3-(2-метоксіетил)-3-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]тетрагідро-2Н-піран-4-аміну

До розчину дигідрохлориду (1R,3S)-3-(2-метоксіетил)-3-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентанаміну (140,0мг, 0,30ммоль), 3-метокситетрагідро-4Н-піран-4-ону (115мг, 0,887ммоль) і триетиламіну (0,165 мл, 1,18ммоль) у сухому метиленхлориді (12мл) додають триацетоксиборгідрид натрію (188,1мг, 0,887ммоль). Після перемішування в атмосфері N_2 при кімнатній температурі протягом трьох днів реакцію гасять додаванням насиченого розчину $NaHCO_3$ і екстрагують реакційну суміш метиленхлоридом три рази. Органічні шари сушать ($MgSO_4$), фільтрують, концентрують, очищують флеш-хроматографією ($MeOH/EtOAc$) і перетворюють у сіль ТФОК, одержуючи бажаний продукт (72,4мг, 34%). МС обчислено для $C_{25}H_{37}F_3N_4O_4$: (M+H) 515,3; знайдено 515,4.

Приклад 28

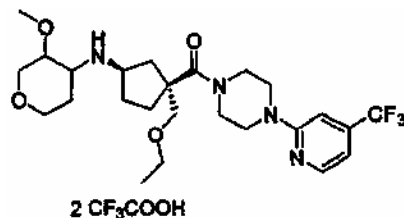
Одержання біс(трифторацетату) 3-метокси-N-[(1S,3S)-3-(2-метоксіетил)-3-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]тетрагідро-2Н-піран-4-аміну



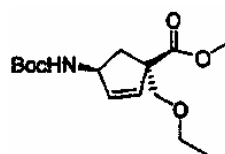
Зазначену в заголовку сполуку одержують із використанням методик, аналогічно описаним у прикладі 27. МС обчислено для $C_{24}H_{36}F_3N_5O_4$: (M+H) 516,3; знайдено 516,3.

Приклад 29

Одержання біс(трифторацетату) (4R)-N-[(1S,3S)-3-(етоксиметил)-3-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідро-2Н-піран-4-аміну



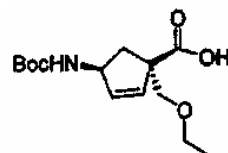
Стадія A



Метил-(1R,4S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-(етоксиметил)циклопент-2-ен-1-карбоксилат

До 1,00М розчину гексаметилдисилазиду літію в тетрагідрофурані (36,7мл) додають при температурі $-78^\circ C$ розчин метил-(1R,4S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]циклопент-2-ен-1-карбоксилату (4,00г, 1,66ммоль) у тетрагідрофурані (6,0мл). Одержаний світло-коричневий розчин перемішують при $-78^\circ C$ ще протягом 30 хвилин і потім додають однією порцією (хлорметокси)етан (1,88г, 19,9ммоль). Суміш перемішують при температурі $-78^\circ C$ протягом 1 години і потім витримують у морозильній камері при температурі $-25^\circ C$ протягом ночі. Потім реакцію гасять додаванням насиченого розчину NH_4Cl (50мл). Органічний шар відокремлюють і водний шар екстрагують CH_2Cl_2 три рази. Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують, концентрують і очищують флеш-хроматографією (0→15% $EtOAc$ у гексанах) з одержанням бажаного продукту (3,29г, 66%) у вигляді суміші цис/трис ізомерів (3:2), за даними аналізу ВЕРХ зі зворотною фазою. МС обчислено для $C_{15}H_{26}NO_5$: (M+H) 300,2; знайдено: 200,2 (M+H- Boc).

Стадія B

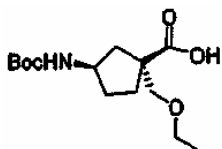


(1R,4S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-(етоксиметил)циклопент-2-ен-1-карбонова кислота

До розчину метил-(1R,4S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-(етоксиметил)циклопент-2-ен-1-карбоксилату (3,25г, 10,8ммоль) у тетрагідрофурані (58,7мл), метанолі (58,7мл) і воді (12,6мл) додають моногідрат гідроксиду літію (0,731г, 17,42ммоль). Рожеву суміш нагрівають протягом ночі до температури кипіння

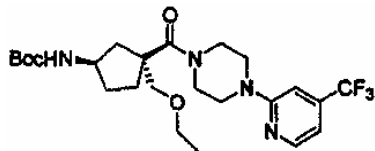
зі зворотним холодильником. Органічні розчинники видаляють у вакуумі і водному шарі промивають один раз діетиловим ефіром, потім повільно підки-
слюють концентрованою HCl до досягнення pH 4. Одержану суспензію екстрагують три рази мети-
ленхлоридом. Об'єднані органічні шари сушать
(MgSO₄), фільтрують і концентрують із одержан-
ням бажаного продукту у вигляді суміші цис/транс
ізомерів (2,75г, 89%). МС обчислено для
C₁₄H₂₄NO₅: (M+H) 286,2; знайдено 186,2. (M+H-
Boc).

Стадія C



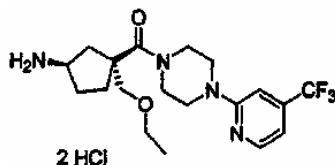
(1S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-
(етоксиметил)-циклопентанкарбонова кислота
До розчину (1R,4S)-4-[(трет-
бутоксикарбоніл)аміно]-1-(етоксиметил)-
циклопент-2-ен-1-карбонової кислоти (2,70г,
9,46ммоль) в етанолі (69,5мл) додають 10% пала-
дій на вугіллі (350мг). Суміш струшують в атмос-
фері водню при тиску 50фунт/дюйм протягом 18
годин, фільтрують через целіт і промивають мети-
ленхлоридом. Фільтрат концентрують із одержан-
ням бажаного продукту (2,87г). МС обчислено для
C₁₄H₂₆NO₅: (M+H) 288,2; знайдено 188,2 (M+H-
Boc).

Стадія D



Трет-бутил[(3S)-3-(етоксиметил)-3-(4-[4-
(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-
ілкарбоніл)циклопентил]карбамат
(1S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-
(етоксиметил)циклопентан-карбонову кислоту
(429,4мг, 1,494ммоль), дигідрохлорид 1-[4-
(трифторметил)піридин-2-іл]піперазину (500,0г,
1,644ммоль), триетиламін (0,833мл, 5,98ммоль) і
гексафторфосфат О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-
тетраметилуранію (850,3мг, 2,242ммоль) (HBTU)
змішують у сухому ДМФА (10,2мл). Одержаний
коричневий розчин перемішують при кімнатній
температурі в атмосфері N₂ протягом ночі. Реак-
ційну суміш розбавляють CH₂Cl₂ і промивають
насиченим розчином Na₂CO₃. Водний шар екстра-
гують CH₂Cl₂ чотири рази. Об'єднані органічні ша-
ри сушать (MgSO₄), концентрують і очищають
флеш-хроматографією з одержанням бажаного
продукту (304,4мг, 40%). МС обчислено для
C₂₄H₃₆F₃N₄O₄: (M+H) 501,3; знайдено 501,3.

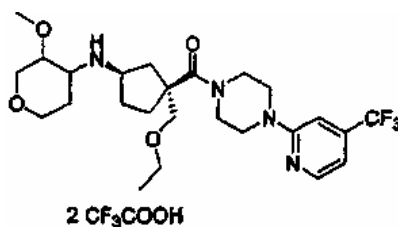
Стадія E



Дигідрохлорид (1R,3S)-3-(етоксиметил)-3-(4-[4-
(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-
ілкарбоніл)циклопентанаміну

Трет-бутил [(3S)-3-(етоксиметил)-3-(4-[4-
(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-
ілкарбоніл)циклопентил]карбамат (295мг,
0,589ммоль) розчиняють в 2М розчині хлористого
водню в діетиловому ефірі (10мл). Після перемі-
шування при кімнатній температурі протягом ночі
реакційну суміш концентрують у вакуумі з одер-
жанням бажаного продукту (330мг) у вигляді світ-
ло-жовтої твердої речовини. МС обчислено для
C₁₉H₂₈F₃N₄O₂: (M+H) 401,3; знайдено 401,3.

Стадія F



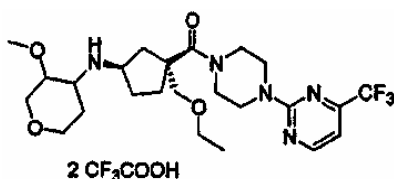
біс(трифторацетат) (4R)-N-[(1R,3S)-3-
(етоксиметил)-3-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-
іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]-3-
метокситетрагідро-2Н-піран-4-аміну

До розчину дигідрохлориду (1R,3S)-3-
(етоксиметил)-3-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-
іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентанаміну
(100,0мг, 0,211ммоль), 3-метокситетрагідро-4Н-
піран-4-ону (82,5мг, 0,634ммоль) і триетиламіну
(0,118мл, 0,845ммоль) у сухому метиленхлориді
(8,6мл) додають триацетоксиборгидрид натрію
(134,3мг, 0,634ммоль). Після перемішування в
атмосфері N₂ при кімнатній температурі реакцію
гасять додаванням водного розчину NaHCO₃ і ре-
акційну суміш розбавляють метиленхлоридом. Ор-
ганічний шар відокремлюють і водний шар екстра-
гують метиленхлоридом три рази. Органічні шари
об'єднують, сушать над MgSO₄, фільтрують, очи-
щають хроматографією на силікагелі (система
Combi-Flash) (градієнт: 0→40% MeOH в EtOAc,
колонка містить 12 грам) і перетворюють у сіль
ТФОК, одержуючи бажаний продукт (115,4мг,
74%). МС обчислено для C₂₅H₃₇F₃N₄O₄: (M+H)
515,3; знайдено 515,4.

Приклад 30

Одержання біс(трифторацетату) (4R)-N-
(1R,3S)-3-(етоксиметил)-3-(4-[4-
(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-
ілкарбоніл)циклопентил]-3-метокситетрагідро-2Н-
піран-4-аміну

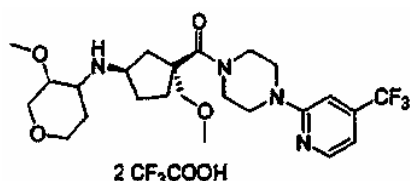
95



Зазначену в заголовку сполуку одержують із використанням методик, аналогічно описаним у прикладі 29. МС обчислено для C₂₄H₃₆F₃N₅O₄: (M+H) 516,3; знайдено 516,4.

Приклад 31

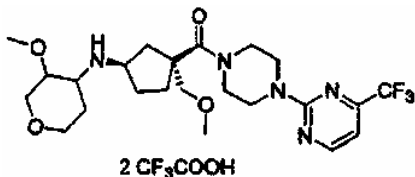
Одержання біс(трифторацетату) (4R)-3-метокси-N-[(1R,3S)-3-(метоксиметил)-3-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]тетрагідро-2H-піран-4-аміну



Зазначену в заголовку сполуку одержують із використанням методик, аналогічно описаним у прикладі 29. МС обчислено для C₂₄H₃₆F₃N₄O₄: (M+H) 501,3; знайдено 501,3.

Приклад 32

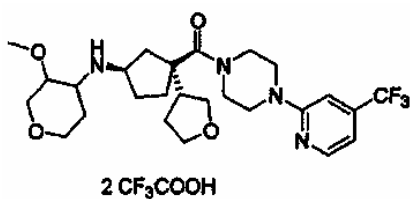
Одержання біс(трифторацетату) (4R)-3-метокси-N-[(1R,3S)-3-(метоксиметил)-3-(4-[4-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]тетрагідро-2H-піран-4-аміну



Зазначену в заголовку сполуку одержують із використанням методик, аналогічно описаним у прикладі 29. МС обчислено для C₂₃H₃₄F₃N₅O₄: (M+H) 502,3; знайдено 502,3.

Приклад 33

Одержання (4R)-3-метокси-N-(1R,3S)-3-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]-3-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]тетрагідро-2H-піран-4-аміну



Стадія А

83311

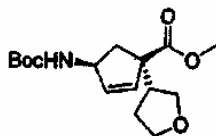


(3R)-3-йодотетрагідрофуран

До розчину (S)-(+)-3-гідрокситетрагідрофурану (0,50г, 5,7ммоль), у метиленхлориді (50мл) додають послідовно трифенілфосфін (3,0г, 11ммоль), 1H-імідазол (0,75г, 11ммоль) і йод (2,9г, 11ммоль). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником в атмосфері N₂ протягом ночі реакцію гасять додаванням 0,2M розчину Na₂S₂O₃ (60мл). Органічний шар відокремлюють і водний шар екстрагують три рази метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують із одержанням вологої жовтої твердої речовини. До твердої речовини додають пентан (100мл) і перемішують протягом 2 годин. Тверді речовини відфільтровують і фільтрат концентрують із одержанням бажаного продукту (970мг, 79,4%) у вигляді жовтої олії.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 4,30-3,85 (5H, г), 3,50-2,20 (2H, г).

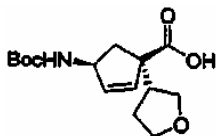
Стадія В



Метил-(1R,4S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]циклопент-2-ен-1-карбоксилат

До 1,00M розчину гексаметилдисилазиду літію в тетрагідрофурані (34,8мл, 34,8ммоль) в атмосфері N₂ при температурі -78°C додають розчин метил-(1R,4S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]циклопент-2-ен-1-карбоксилату (4,0г, 16ммоль) у тетрагідрофурані (20мл). Одержаний коричневий розчин перемішують при -78°C протягом 30 хвилин, потім додають розчин (3R)-3-йодтетрагідрофурану (3,75г, 17,4ммоль) у ТГФ (3мл). Суміш перемішують протягом 10 хвилин при температурі -78°C і потім витримують у морозильній камері при температурі -28°C протягом ночі. Реакцію гасять додаванням насиченого розчину хлориду амонію і реакційну суміш екстрагують три рази діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти сушать (MgSO₄), фільтрують, концентрують і очищують колонковою флеш-хроматографією (EtOAc/гексан) з одержанням бажаного продукту (1,6г, 31%). МС обчислено для C₁₆H₂₅NO₅: (M+H) 312,2; знайдено 312,2.

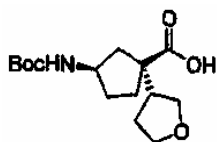
Стадія С



(1S,4S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]циклопент-2-ен-1-карбонова кислота

До перемішаного розчину метил-(1R,4S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]циклопент-2-ен-1-карбоксилату (1,60г, 5,14ммоль) в тетрагідрофурані (27,8мл), метанолі (27,8мл) і воді (6,0мл) додають моногідрат гідроксиду літію (0,346г, 8,25ммоль). Одержану рожеву суміш нагрівають до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Органічні розчинники видаляють у вакуумі і водному шарі екстрагують один раз діетиловим ефіром, потім підкисляють при повільному додаванні 6M HCl до pH приблизно 3-4. Одержану суспензію екстрагують три рази CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні шари сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують із одержанням бажаного продукту, що містить два цис/транс ізомеру (1,59г), у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС обчислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_5$: (M+H) 298,2; знайдено 198,2 (M+H-Boc).

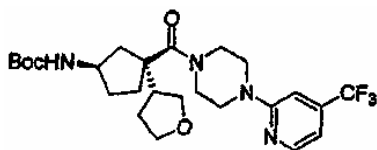
Стадія D



(1S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]циклопентанкарбонова кислота

(1R,4S)-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]циклопент-2-ен-1-карбонову кислоту (0,79г, 2,6ммоль) розчиняють в етанолі (20,0мл), дегазують продуванням N_2 , потім додають діоксид платини (0,150г, 0,528ммоль). Реакційну суміш вносять в апарат Парра і ідрують воднем при тиску 55фунт/дюйм² протягом 18 годин. Суміш фільтрують через шар целіту, промивають MeOH і концентрують з одержанням бажаного продукту (730мг, 91,8%). МС обчислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_5$: (M+H) 300,2; знайдено 200,2 (M+H-Boc).

Стадія E

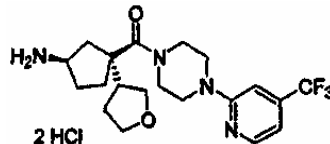


Трет-бутил [(1R,3S)-3-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]-3-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентанаміну]

(1S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]циклопентанкарбонову кислоту (350,0мг, 1,169ммоль), дигідрохлорид 1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазину (391,1г, 1,286ммоль), триетиламін (0,652мл, 4,68ммоль) і гексафторфосфат О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилурунію (665,1г, 1,754 моль) (HBTU) змішують у сухому ДМФА (8,0мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш розбавляють CH_2Cl_2 і промивають насиченим розчином Na_2CO_3 . Водний шар екстрагують CH_2Cl_2 чотири рази. Об'єднані органічні шари сушать (MgSO_4), концентрують і очищають

флеш-хроматографією (система Combi-flash, градієнтне елюювання 0-50% EtOAc у гексанах, колонка 40 грам) з одержанням бажаного продукту (270мг 45%). МС обчислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$: (M+H) 513,3; знайдено 513,3.

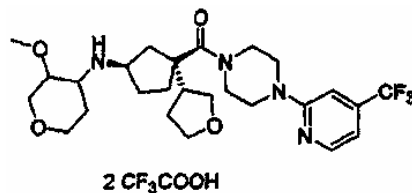
Стадія F



Дигідрохлорид (1R,3S)-3-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]-3-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентанаміну

Трет-бутил [(1R,3S)-3-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]-3-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]карбамат (260мг, 0,51ммоль) розчиняють в 2M розчині хлористого водню в діетиловому ефірі (8мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш концентрують у вакуумі з одержанням бажаного продукту (290мг) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС обчислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$: (M+H) 413,2; знайдено 413,0.

Стадія G



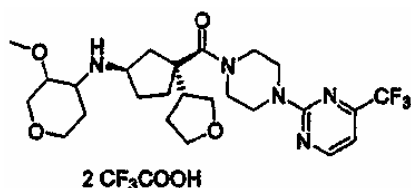
(4R)-3-метокси-N-[(1R,3S)-3-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]-3-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентил]тетрагідро-2H-піран-4-аміну

До розчину дигідрохлориду (1R,3S)-3-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]-3-(4-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперазин-1-ілкарбоніл)циклопентанаміну (73,8мг, 0,152ммоль), 3-метокситетрагідро-4H-піран-4-ону (59,4мг, 0,456ммоль) і триетиламіну (0,0848мл, 0,608ммоль) у сухому метиленхлориді (4,1мл) додають триацетоксиборгідрід натрію (96,7мг, 0,456ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі в атмосфері N_2 реакцію гасять додаванням водного розчину NaHCO_3 і розбавляють реакційну суміш CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють і водний шар екстрагують CH_2Cl_2 три рази. Об'єднані органічні шари об'єднують, сушать над MgSO_4 , фільтрують, концентрують і очищають хроматографією на силікагелі (система Combi-flash, градієнтне елюювання 0-40% MeOH в EtOAc, колонка 12 грам) з одержанням бажаного продукту (20мг, 41%). МС обчислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$: (M+H) 527,3; знайдено 527,3.

Приклад 34

Одержання (4R)-3-метокси-N-[(1R,3S)-3-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]-3-(4-[4-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперазин-1-

ілкарбоніл)циклопентил]тетрагідро-2Н-піран-4-аміну



Зазначену в заголовку сполуку одержують із використанням методик, аналогічно описаним у прикладі 33. МС обчислено для C₂₅H₃₆F₃N₅O₄: (M+H) 528,3; знайдено 528,3.

Приклад А

Методи кількісного аналізу CCR2 in vitro

Здатність нових сполук даного винаходу функціонувати як антагоністи хемокинових рецепторів (наприклад, CCR2) може бути визначена з використанням відповідного скринінгу (наприклад, вископродуктивного аналізу). Наприклад, досліджуваний агент може бути проаналізований в аналізі на позаклітинне підкислення, в аналізі на вихід кальцію, в аналізі на зв'язування ліганду або в аналізі на хемотоксис [див., наприклад, Hesselgesser et al., J Biol. Chem 273(25): 15687-15692 (1998); WO 00/05265 і WO 98/02151].

У придатному аналізі використовують білок CCR2, що може бути виділений або одержаний рекомбінантними способами і який має щонайменше одну властивість, активність або функціональну характеристику, властиву CCR2 білку ссавця. Такою конкретною властивістю може бути здатність до зв'язування (наприклад, з лігандом або інгібітором), сигнальна активність (наприклад, активація G білка ссавців, індукція швидкого і тимчасового підвищення концентрації вільного кальцію в цитозолі [Ca²⁺]), здатність викликати клітинну відповідь (такі як стимуляція хемотаксису і вивільнення запального медіатора під дією лейкоцитів) і т. п.

У прикладі аналізу на зв'язування композицію, що містить білок CCR2 або його варіант, вводять в умови, що є придатними для зв'язування. Рецептор CCR2 піддають взаємодії зі сполукою, що підлягає тестуванню, і виявляють наявність зв'язування або вимірюють його рівень.

В одному із прикладів клітинного тестування використовують клітини, що були стабільно або тимчасово трансфіковані вектором або касетою експресії, яка містить послідовність нуклеїнової кислоти, що кодує рецептор CCR2. Клітини підтримують в умовах, що є придатними для експресії рецептора, і піддають взаємодії з агентом в умовах, що є придатними для зв'язування. Зв'язування може бути виявлене з використанням стандартних методик. Наприклад, рівень зв'язування може бути визначений у порівнянні з придатним контролем. Крім того, замість цільних клітин може бути використана клітинна фракція, така як мембранна фракція, що містить рецептор.

Наявність зв'язування або утворення комплексу в аналізі може бути виявлене безпосередньо або опосередковано. Наприклад, агент може бути позначений відповідною міткою (такою як, напри-

клад, флуоресцентна мітка, ізотопна мітка, ферментативна мітка і т. п.) і зв'язування може бути ідентифіковане шляхом виявлення мітки. Специфічне і/або конкурентне зв'язування може бути оцінене в конкурентних дослідженнях або дослідженнях за типом заміщення, з використанням як конкурентного компонента неміченого агенту або ліганду.

Активність сполук за даним винаходом як антагоністів CCR2 може бути виражена у вигляді концентрації інгібітору, необхідної для 50% інгібування (показник IC₅₀) специфічного зв'язування в аналізах на зв'язування рецептора з використанням ¹²⁵I-міченого MCP-1 як ліганду і у моноядерних клітинах периферичної крові (PBMC), одержаних з нормальної суцільної крові людини при центрифугуванні в градієнті щільності. Специфічне зв'язування переважно визначають як загальне зв'язування (наприклад, у вигляді загального показника імг/хв на фільтрі) мінус неспецифічне зв'язування. Неспецифічне зв'язування визначають як кількість імг/хв, що все ще виявляється у присутності надлишку неміченої конкурентної сполуки (наприклад MCP-1).

Приклад В

Аналіз на зв'язування

Для тестування сполук за даним винаходом в аналізі на зв'язування використовують людські PBMC. Наприклад, від 200000 до 500000 клітин інкубують з 0,1-0,2нМ ¹²⁵I-міченого MCP-1, за наявності або під час відсутності неміченої конкурентної сполуки (10нМ MCP-1) або різних концентрацій сполук, що підлягають тестуванню. ¹²⁵I-мічений MCP-1 одержують із використанням відповідних методик або здобувають від комерційних постачальників (Perkin Elmer, Boston MA). Реакції зв'язування проводять в 50-250мкл буфера для зв'язування, що містить 1М HEPES, pH 7,2 і 0,1% BSA (бичачий сироватковий альбумін), протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Реакції зв'язування зупиняють, збираючи мембрани шляхом швидкого фільтрування через скловолокнисті фільтри (Perkin Elmer), які попередньо вимочують в 0,3% поліетиленіміні або забуференому фосфатом фізіологічному розчині (PBS). Фільтри промивають із використанням приблизно 600мкл буфера для зв'язування, що містить 0,5М NaCl або PBS, потім сушать і визначають кількість зв'язаної радіоактивної мітки при підрахунку на гамма-лічильнику (Perkin Elmer).

За результатами аналізу на зв'язування, проведеного відповідно до описаної вище методики, сполуки даного винаходу мають показники IC₅₀ менше ніж приблизно 3000нМ.

Приклад С

Аналіз на хемотаксис

Здатність сполук за даним винаходом функціонувати як антагоністи CCR2 визначають в аналізі на хемотаксис лейкоцитів з використанням периферичних моноядерних клітин людини в модифікованій камері Бойдена (Neuro Probe). 500000 клітин у безсироватковому середовищі DMEM (In Vitrogen) інкубують за наявності або під час відсутності інгібіторів і нагрівають до температури 37°C. Камери для оцінки хемотаксису (Neuro Probe) також попередньо нагрівають. В усі осередки на дні

камери додають по 400мкл нагрітого 10нМ MCP-1, за винятком негативного контролю, в який додають тільки DMEM. Зверху вміщують мембранний фільтр на 8 мікрон (Neuro Probe) і закривають кришку камери. Потім додають клітини через отвір кришки камери, який пов'язаний з осередками камери, що знаходяться нижче мембранного фільтра. Всю камеру інкубують при температурі 37°C за наявності 5% CO₂ протягом 30 хвилин. Потім клітини відсмоктують, відкривають кришку камери і фільтр обережно виймають. Верхню частину фільтра промивають 3 рази PBS, і дно залишають необробленим. Фільтр сушать на повітрі і офарблюють барвником Wright Geimsa (Sigma). Фільтри вміщують для підрахунку в мікроскоп. Осередки негативного контролю служать для оцінки фону і одержувані для них значення віднімають з усіх показників. Ефективність сполуки як антагоніста визначають шляхом порівняння кількості клітин, які мігрували на дно камери, в осередках, що містять антагоніст, з кількістю клітин, які мігрували на дно камери, в MCP-1-контрольних осередках.

За даними аналізу на хемотаксис, сполуки за даним винаходом мають показники IC₅₀ менше ніж приблизно 3000нМ.

Приклад D

Експресія CCR5

Проводять лейкофореz (Biological Speciality, Colmar, PA) у нормальних донорів, які не містять лікарського препарату, і виділяють моноядерні клітини периферичної крові (PBMC) при центрифугуванні в градієнті щільності. Далі виділяють моноцити шляхом відмочування і центрифугування. Після промивання моноцити ресуспендують в кількості 10⁶клітин/мл в RPMI (Invitrogen, Carlsbad, CA) з додаванням 10% PBS (Hyclone, Logan, UT) і 10-20нг/мл рекомбінантного людського IL-10 (R&D systems, Minneapolis, MN) та інкубують у тому ж середовищі при температурі 37°C з 5% CO₂ протягом 24-48 годин. Експресію CCR5 на оброблених IL-10 моноцитах підтверджують шляхом фарбування клітин антитілами проти людського CCR5, кон'югованими з PE (PharMingen, San Diego, CA), і проводять аналіз із використанням флуоресцентного сортувальника FACSCalibur (BD Biosciences, Bedford, MA).

Приклад E

Аналіз на зв'язування CCR5

На 96-ямковому фільтрувальному планшеті Multiscreen (Millipore Systems, Billerica, MA) інкубують при кімнатній температурі протягом 1 години 3x10⁵ оброблених IL-10 моноцитів в 150мкл RPMI (Invitrogen, Carlsbad, CA) з 20мМ HEPES (Invitrogen, Carlsbad, CA) і 0,3% BSA (Sigma, St Louis, MO) з додаванням 0,2нМ ¹²⁵I-MIP-1β (Perkin Elmer, Boston, MA) і серії концентрацій сполуки за даним винаходом. Неспецифічне зв'язування визначають при інкубації клітин з 0,3мкМ MIP-1β (R&D Systems, Minneapolis, MN). Реакцію зв'язування зупиняють, збираючи за допомогою вакуумного колектора клітини на фільтрі планшета (Millipore Systems, Billerica, MA). Потім фільтр промивають на вакуумному колекторі 5 разів з використанням RPMI (Invitrogen, Carlsbad, CA) з додаванням 20мМ HEPES (Invitrogen, Carlsbad, CA), 0,3% BSA (Sigma, St Louis, MO) і 0,4 NaCl, сушать

на повітрі і відокремлюють від планшета. Роблять відбитки з фільтрувальних дисків від відповідних ямок зі зразками на фільтрувальному планшеті з використанням системи Millipore Punch Systems (Millipore Systems, Billerica, MA). Кількість зв'язаної радіоактивності на кожному фільтрувальному диску визначають шляхом підрахунку в гамма-лічильнику. Специфічне зв'язування визначають як загальне зв'язування за винятком неспецифічного зв'язування. Дані зі зв'язування оцінюють із використанням програми Prism (GraphPad Software, San Diego, CA). Було показано, що сполуки за даним винаходом володіють аффіністю зв'язування, яка дорівнює приблизно 1мкМ, відповідно до результатів даного тестування.

Приклад F

Аналіз на входження ВІЛ-1 у клітину

Віріони ВІЛ-1, дефектні відповідно до репортеру реплікації, одержують шляхом спільної трансфекції плазмиди, що кодує фактори штаму NL4-3 ВІЛ-1 (який був модифікований за допомогою мутації в гені оболонки і вбудовування плазмиди з репортером люциферази), разом із плазмидою, що кодує один з декількох генів оболонки ВІЛ-1, як описано, наприклад, Коннором зі співавт. [Connor et al., Virology, 206 (1995), 935-944]. Вірусні супернатанти збирають на 3 день після трансфекції обома плазмидами відповідно до методу осадження фосфатом кальцію і проводять функціональний аналіз на вірус. Потім зазначені зразки використовують для інфекції U87 клітин, які стабільно експресують CD4 і хемокиновий рецептор CCR5, які попередньо були проінкубовані за наявності або під час відсутності досліджуваної сполуки. Інфекцію проводять протягом 2 годин при температурі 37°C, після чого клітини промивають і середовища замінюють свіжими середовищами, які містять досліджувану сполуку. Клітини інкубують протягом 3 днів, лізують і визначають люциферазну активність. Результати виражають у вигляді концентрації сполуки, необхідної для 50% інгібування люциферазної активності в контрольних культурах.

Приклад G

Аналіз на реплікацію ВІЛ-1 у MT-4 клітинах

Аналіз на інгібування реплікації NL4.3 (або III_B) ВІЛ-1 проводять відповідно до описаної раніше методики [Bridger, et al., J. Med. Chem. 42:3971-3981 (1999); De Clercq, et al, Proc. Natl. Acad. Sci. 89: 5286-5290 (1992); De Clercq, et al., Antimicrob. Agents. Chemother. 38: 668-674 (1994); Bridger, et al, J. Med. Chem. 38:366-378 (1995)]. Загалом, процедура полягає в тому, що вимірювання анти-ВІЛ-1 активності і цитотоксичності проводять паралельно і ґрунтовані на оцінці життєздатності MT-4 клітин, інфікованих ВІЛ-1, у присутності варіюючих концентрацій досліджуваних сполук. Після проліферації клітин MT-4 протягом 5 днів підраховують кількість життєздатних клітин в 96-ямкових мікропланшетах відповідно до методики, ґрунтованої на колометричній оцінці вмісту тетразолісової сполуки броміду 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолію (MTT). Результати обробляють, одержуючи показники EC₅₀, які відображають концентрацію, необхідну для захисту 50% інфікованих вірусом клітин від цитопатичної дії вірусу.

Фахівцям у даній галузі буде очевидно, що можуть бути введені різні модифікації в даний винахід, в доповнення до описаних, не відходячи від суті даного винаходу. Такі модифікації також охоп-

люються обсягом прикладеної формули винаходу. Кожне посилання, яке включає патенти, патентні заявки і публікації, процитовані в даному описі, включені у всій своїй повноті як посилання.