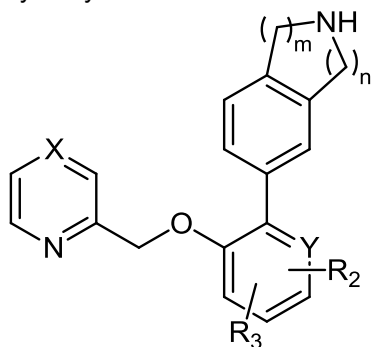


UA 109807 C2

яка є інгібітором тирозинкінази селезінки (SYK) та потенційно може застосовуватись в лікуванні хвороб, що виникають в результаті невідповідної активації тучних клітин, макрофагів та В-клітин, та стосуються запальних відповідей та пошкодження тканини, наприклад запальних хвороб та/або алергічних станів, у лікуванні раку, конкретно злоякісного новоутворення гему, та аутоімунних станів.



Заявлений винахід стосується нових хімічних сполук, які мають активність проти тирозинкінази селезінки (Syk), способів їх отримання, фармацевтично прийнятних композицій, які їх містять, та їх застосування в терапії.

5 Syk – нерецепторна тирозинкіназа, яку залучено до зв'язування активованих імунорецепторів для прояв нижчого сигналу, які опосередковують відмінні клітинні відгуки, охоплюючи проліферацію, диференціацію та фагоцитоз. Syk широко експресовано в кровотворні клітини. Інгібітори Syk мають потенційні протизапальні та імуномодельовальні активності. Вони інгібують Syk-опосередкований сигнальний IgG Fc епсилон та гама-рецептор, та BCR-рецептор, що призводить до інгібування активації тучних клітин, макрофагів та В-клітин, та пов'язаних запальних відгуків та пошкодження тканини. Тучні клітини грають головну роль в алергічних реакціях типу I та залучені до кропив'янки, бронхіальної астми, анафілаксії та інших алергічних станів. Отже, Інгібітори Syk приваблюють інтерес у численних терапевтичних областях, охоплюючи лікування наступного: ревматоїдний артрит, лімфома В-клітини, астма, риніт та шкірні розлади, як-то гостра та хронічна кропив'янка, мастоцитоз, вовчак шкіри, атопічний дерматит, автоімунні бульозні стани, охоплюючи пемфігус та пемфігоїд та інші опосередковані тучною клітиною хвороби шкіри.

Гостра та хронічна кропив'янка є загальними хворобами шкіри, які вражають близько 25 % загального населення США. Хоча кропив'янку можуть спонукати алергічні реакції, багато випадків мають неясну етіологію. Хронічну кропив'янку встановлено, коли широко розповсюджені пухирі наявні більше 6 тижнів. Існує багато патологічних подібностей у пацієнтів із хронічною кропив'янкою на базі об'єму пухирів на шкірі з індукованими алергеном реакціями дегрануляції тучної та базофільної клітини через активацію IgE. Близько 40 % пацієнтів із хронічною кропив'янкою, які містять у собі авто-антитіла IgG сироватки, які націлено на IgE або рецептор IgE (епсилон-рецептор Fc), та існує міркування, щодо залучення гістаміну та іншого посередника вивільнення через тучну та базофільну дегрануляцію. Інгібіторам Syk слід інгібувати відгук, створений IgE, опосередкований активацією Епсилон Fc, та інгібувати секрецію медіатору, відому як така, що пов'язана із хронічною сверблячкою в множинних хворобах.

Мастоцитоз шкіри визначено як надмірну акумуляцію тучних клітин у шкірі, звичайно спостережену в дитячого та дорослого населення. Це – рідкісна хвороба, обумовлена дерегулюванням проліферативної здатності тучних клітин. Надмірне продукування тучних клітин у шкірі призводить до збільшеної секреції цитокінів та гістамінів, що призводить до сверблячки, вражень шкіри, та в деяких випадках, де є системне залучення, до анафілактичного шоку або зниженого тиску.

Вовчак шкіри є станом шкіри, знайденим у деяких пацієнтів із дискоїдною формою червоного вовчаку. Розлад охарактеризовано підвищеним червоним висипом на обличчі або шкірі голови та інших областях тіла, та відомо, що тучні клітини та відкладення антитіла охоплено в ураженнях.

Інгібітор Syk, нанесений місцево, повинен зменшувати продукування цитокінів, гістамінів та інших медіаторів, що потенційно призводить до зменшення свербіж та запальної інфільтрації в шкірі.

Атопічний дерматит є дуже загальним та інколи довготривалим запальним розладом шкіри, охарактеризованим почервонінням та свербіжем. Хворобу, яка часто трапляється з іншими алергічними станами, як-то сінна гарячка або астма, знайдено переважно в юних дітей, та її загострено контактом з алергенами. Зрозуміло, що залучення тучної клітини призводить до характерного свербіж та надмірного дряпання, яке може призводити до збільшення бактеріальних інфекцій у шкірі. Місцеве застосування інгібітору Syk могло б зменшити ці симптоми.

Автоімунні бульозні стани, охоплюючи пемфігус та пемфігоїд, є гострими та хронічними хворобами шкіри, які охоплюють утворення пухирів. Бульозний пемфігоїд (BP) є хронічним, автоімунним, субепідермальним, пухирчатим розладом шкіри (не таким, як пемфігус, де пухирчатість є інтраепідермальною). Ці рідкісні хвороби звичайно вражають людей віком понад 70. Автоантитіла генеровано проти базових шарів мембрани шкіри, що призводить до активації комплементу та інших запальних медіаторів. Запальні процеси ініціюють вивільнення ферментів, які порушують білки в гемідесмосомальних шарах, що, зрештою, призводить до пухирів як нашарувань порушеної шкіри. Уртикарний висип та свербіж звичайно виникає до появи пухирів, отже, інгібування дегрануляції тучної клітини та продукування цитокіну після активації антитіла IgG в макрофагах інгібітором Syk може бути цілющим при цих хворобах.

Ревматоїдний артрит (RA) є автоімунною хворобою, яка вражає, приблизно, 1 % населення. Відмітною ознакою є запалення суглобових зчленувань, що призводить до деструкції кістки та хряща. Сучасні клінічні дослідження з ритуксимабом, який спричиняє зворотне виснаження В-

клітин, (J.C.W. Edwards et al 2004, New Eng. J. Med. 350: 2572-2581), показали, що цільовою функцією В-клітин є відповідна терапевтична стратегія при автоімунних хворобах, як-то RA. Клінічна перевага корелює зі зменшенням автореактивних антитіл (або ревматоїдним фактором), та ці дослідження означають, що функція В-клітин та продукування автоантитіла дійсно є центральною щодо діючої у хворобі патології

Дослідження, у яких застосовано клітини мишей із недостатньою Syk, показали незайву роль цієї кінази у функції В-клітини. Недостатність Syk охарактеризовано блокадою розвитку В-клітини (M. Turner et al 1995 Nature 379: 298-302 та Cheng et al 1995, Nature 378: 303-306). Ці дослідження, разом із дослідженнями недостатності зрілих В-клітин у Syk (Kurasaki et al 2000, Immunol. Rev. 176:19-29), показали, що Syk є необхідною для диференціації та активації В-клітин. Отже, інгібування Syk в RA-пацієнтів є вірогідним для блокади функції В-клітини, та, отже, це зменшує продукування ревматоїдного фактору. Додатковою до ролі Syk у функції В-клітини щодо важливості лікування RA, є потреба активності Syk у сигнальному рецепторі Fc (FcR). Уважають, що активація FcR імунними комплексами в RA сприяє вивільненню множинних прозапальних медіаторів.

Внесок залежних від Syk процесів до патології RA розглянуто Wong et al (2004, *ibid*).

Опубліковано результати 12-тижневої перевірки клінічного дослідження інгібітору Syk R788 (динатрієвий фостаматиніб, Rigel): Лікування ревматоїдного артриту інгібітором Syk: дванадцяти-тижневе, рандомізоване, контрольоване плацебо випробовування, Arthritis & Rheumatis, 58(11), 2008, 3309-3318.

Інгібітори Syk також можуть бути корисними в лікуванні раку, конкретно злоякісностей гему, конкретно неходжкінових лімфом, охоплюючи фолікулярні лімфоми (FL), клітини тканини, лімфоми Burkitt та великої дифузної В-клітини (DLBCL).

Дослідження показало, що Syk дерегульовано надекспресією та/або складною активацією в різновидах первісних пухлин В-лімфоми та також у лініях клітини В-лімфоми. Syk, через шляхи PI3K / AKT, шляхи PLD та незалежний сигнальний AKT, активує mTOR (савцеву мішень рапаміцину), яка у свою чергу збільшує виживання В-клітин та проліферацію. Інгібування Syk *in vitro* має результатом зменшення активації mTOR та зниження стану клонуса в клітинах FL. Інгібування Syk циркуміном лімфоми В (BKS-2) у моделі на мишах дало значне зменшення важкості пухлини, що визначено загальною кількістю спленоциту. (Leseux L. et al. Blood 15 Dec 2006, Vol 108, No 13 pp 4156-4162 та Gururajan M. et al. Journal of Immunology, 2007, 178 pp 111-121).

Результати клінічного дослідження Phase 2 R788 (двонатрієвого фостаматинібу) у пацієнтів із рецидивною або важко виліковною неходжкіновою лімфомою В-клітини (NHL) показали, що пацієнти добре витримували сполуку, а також показали терапевтичну перевагу для пацієнтів, які потерпають від великої дифузної лімфоми В-клітини (DLBCL) та хронічної лимфоцитарної лейкемії/малої лимфоцитарної лімфоми (CLL/SLL). Незважаючи на факт, що пацієнти, які приймали участь у цьому випробовуванні, мали розвинуту хворобу та мали невдале лікування ліками, які є в продажу, значна їх кількість була чутливою конкретно до інгібування Syk за допомогою R788 (Chen et al Blood 2008 Vol 111 pp 2230-2237, [www.Rigel.com](http://www.Rigel.com)).

Інгібітори Syk також можуть бути корисними в лікуванні астми та алергічного риніту, бо вони є важливими в перетворенні нижчих клітинних сигналів, асоційованих із перехресно-зв'язаним FcεR1 та або рецепторами FcγR1, та Syk є завчасно розташованою в сигнальному каскаді. Наприклад, у тучних клітинах рання послідовність FcεR1, яка сигналізує про наступне поперечне зв'язування алергену комплексів рецептору-IgE, залучає спочатку Lyn (тирозинкіназу Src-сімейства), а потім – Syk.

Алергічний риніт та астма є хворобами, пов'язаними з алергічними реакціями та запальними наслідками, які охоплюють велику кількість типів клітин, охоплюючи тучні клітини, еозинофіли, Т-клітини та дендритні клітини. При наступному контакті з алергеном рецептори високої спорідненості до імуноглобуліну для IgE (FcεRI) та IgG (FcγRI) стають перехресно-зв'язаними та активують розташовані нижче процеси в тучних клітинах та інших типах клітин, що призводить до вивільнення прозапальних медіаторів та спазмогенів дихальних шляхів. У тучній клітині, наприклад, перехресне зв'язування рецептора IgE алергеном призводить до вивільнення медіаторів, охоплюючи гістамін, з попередньо сформованих гранул, а також синтезу та вивільнення знову синтезованих медіаторів ліпиду, охоплюючи простагландини та лейкотриєни.

Показано, що інгібітор Syk R112 (Rigel), дозований інтраназально в I/II стадії для лікування алергічного риніту, дозволяє статистично важливо зменшувати це в PGD<sub>2</sub>, ключовому імунному медіаторі, що високо корелює з покращеннями при алергічній ринорей, а також є безпечним в діапазоні показників, отже, забезпечує перший доказ клінічної безпечності та ефективності місцевого інгібітору Syk (дивись Meltzer, Eli O.; Berkowitz, Robert B.; Grossbard, Elliott B.

Інтраназальний інгібітор Syk (R112) поліпшує симптоми сезонного алергічного риніту в навколишньому середовищі. Journal of Allergy та Clinical Immunology (2005), 115(4), 791-796). Однак, у подальшій II стадії клінічного випробовування щодо алергічного риніту R112 показав нестачу ефективності стосовно плацебо (Clinical Trials.gov Identifier NCT0015089).

У WO 03/057695 (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc) описано 1,6 нафтиридины, які мають Syk-інгібіторну активність. Далі це описано в "Discovery and SAR of Novel [1,6] Naphthyridines as Potent Inhibitors of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 1415 – 1418). Це випливало із двох заявок на патент с більш пізньою датою, WO 2010/015518 та WO 2010/015529 (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc), де описано 4-диметиламіно-феніл-заміщені нафтиридины та заміщені нафтиридины, відповідно.

WO 04/035604 розкриває структурні координати Сук-білку людини.

Проте залишається потреба ідентифікувати подальші сполуки, які є інгібіторами Syk.

На фігурі 1 показано рентгенограму дифракційних смуг XRPD (рентгенівська дифракція на порошок) для ФОРМИ 1.

На фігурі 2 показано ПФ-Раман-спектр для ФОРМИ 1.

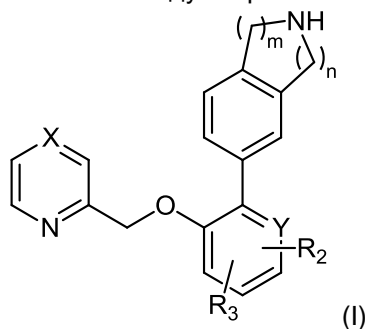
На фігурі 3 показано ДСК-термограма ФОРМИ 1.

На фігурі 4 показано рентгенограму дифракційних смуг XRPD для ФОРМИ 2.

На фігурі 5 показано ПФ-Раман-спектр для ФОРМИ 2.

На фігурі 6 показано ДСК-термограму ФОРМИ 2.

Отже, в одному втіленні заявленого винаходу запропоновано сполуку формули (I):



де:

X – CR<sub>1</sub> або N;

Y – CH, C або N;

R<sub>1</sub> – гідроген, C<sub>1-6</sub>алкоксил або C<sub>1-6</sub>алкіл;

R<sub>2</sub> – гідроген, C<sub>1-6</sub>алкоксил, галоген, -C(O)C<sub>1-6</sub>алкіл, CN, галоген-C<sub>1-6</sub>алкіл або C(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>;

R<sub>3</sub> – гідроген або C<sub>1-6</sub>алкоксил;

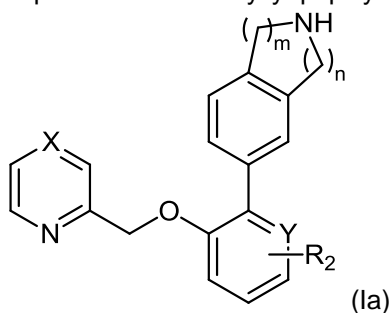
R<sub>4</sub> – гідроген або C<sub>1-6</sub>алкіл;

R<sub>5</sub> – гідроген або C<sub>1-6</sub>алкіл та

m та n – ціле число, незалежно вибране з 1 та 2; або

її сіль.

В одному втіленні винаходу запропоновано сполуку формули (Ia);



де:

X – CR<sub>1</sub> або N;

Y – CH, C або N;

R<sub>1</sub> – гідроген, C<sub>1-6</sub>алкоксил або C<sub>1-6</sub>алкіл;

R<sub>2</sub> – гідроген, C<sub>1-6</sub>алкоксил, галоген або -C(O)C<sub>1-6</sub>алкіл; та

m та n – ціле число, незалежно вибране з 1 та 2; або

її сіль.

В одному втіленні X – CR<sub>1</sub> або N. У ще одному втіленні X – CR<sub>1</sub>.

В одному втіленні Y – CH, C або N. У ще одному втіленні Y – CH. У ще одному втіленні Y – C. У подальшому втіленні Y – N.

В одному втіленні R<sub>1</sub> – гідроген, C<sub>1-6</sub>алкоксил або C<sub>1-6</sub>алкіл. У ще одному втіленні R<sub>1</sub> – метил, метоксил або гідроген.

5 В одному втіленні R<sub>2</sub> – гідроген, C<sub>1-6</sub>алкоксил, галоген, -C(O)C<sub>1-6</sub>алкіл, CN, галоген-C<sub>1-6</sub>алкіл або C(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>. В одному втіленні R<sub>2</sub> – гідроген, C<sub>1-6</sub>алкоксил, галоген або -C(O)C<sub>1-6</sub>алкіл. У ще одному втіленні R<sub>2</sub> – гідроген, метоксил, флуор, -C(O)CH<sub>3</sub> або трифлуорметил. У ще одному втіленні R<sub>2</sub> – гідроген, метоксил, флуор або -C(O)CH<sub>3</sub>. У подальшому втіленні R<sub>2</sub> – гідроген, метоксил або -C(O)CH<sub>3</sub>.

10 В одному втіленні R<sub>3</sub> – гідроген або C<sub>1-6</sub>алкоксил. В одному втіленні R<sub>3</sub> – гідроген, або метоксил.

В одному втіленні R<sub>4</sub> – гідроген або C<sub>1-6</sub>алкіл. У ще одному втіленні R<sub>4</sub> – гідроген або C<sub>1-6</sub>алкіл. У подальшому втіленні R<sub>4</sub> – гідроген або метил.

15 В одному втіленні R<sub>5</sub> – гідроген або C<sub>1-6</sub>алкіл. У ще одному втіленні R<sub>5</sub> – гідроген або C<sub>1-6</sub>алкіл. У подальшому втіленні R<sub>5</sub> – гідроген або метил.

В одному втіленні m та n – ціле число, незалежно вибране з 1 та 2. У ще одному втіленні m дорівнює 2 та n дорівнює 1 або 2. У ще одному втіленні n дорівнює 1 та m дорівнює 1 або 2. У подальшому втіленні m та n дорівнюють 2.

20 В одному втіленні X – CR<sub>1</sub>, та R<sub>1</sub> – метил. У ще одному втіленні X – CR<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> – метил та Y – C. У подальшому втіленні, X – CR<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> – метил, Y – C та R<sub>2</sub> – метоксил. Ще в подальшому втіленні, X – CR<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> – метил, Y – C, R<sub>2</sub> – метоксил та R<sub>3</sub> – гідроген. Ще в подальшому втіленні X – CR<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> – метил, Y – C, R<sub>2</sub> – метоксил, R<sub>3</sub> – гідроген, m дорівнює 2 та n дорівнює 2.

В одному втіленні сполуку формули (I) вибрано з наступного:

25 7-(3-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)-2-піридиніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;

7-(2-(метилокси)-6-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;

7-(4-(метилокси)-2-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;

30 1-[4-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси]-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін-7-іл)феніл)етанон;

7-(6-метил-3-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)-2-піридиніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;

1-[4-((2-піразинілметил)окси)-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін-7-іл)феніл)етанон;

35 7-(5-флуор-2-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)феніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;

7-(5-метил-2-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)феніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;

7-(2-(метилокси)-6-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)феніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;

7-(5-(етилокси)-2-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)феніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;

7-(4-(метилокси)-2-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)феніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;

40 4-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)-3-(1,2,3,4-тетрагідро-7-ізохінолініл)бензонітрил;

7-[2-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси]-5-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;

7-(5-(метилокси)-2-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)феніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;

7-(5-(1,1-диметилетил)-2-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)феніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;

45 N-метил-4-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін-7-іл)бензамід;

4-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін-7-іл)бензамід;

N, N-диметил-4-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)-3-(1,2,3,4-тетрагідро-7-ізохінолініл)бензамід;

50 4-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)-3-(1,2,3,4-тетрагідро-7-ізохінолініл)бензамід;

7-(2,3-біс(метилокси)-6-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)феніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;

7-(2,3-біс(метилокси)-6-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;

7-[2-((4-метилокси)-2-піридиніл)метил]окси)феніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;

55 1-[4-((2-піридинілметил)окси)-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін-7-іл)феніл)етанон, трифлуорацетат;

7-(6-метил-3-((2-піразинілметил)окси)-2-піридиніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін, трифлуорацетат;

60 7-(6-метил-3-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)-2-піридиніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін, трифлуорацетат;

7-(5-(метилокси)-2-[(2-піразинілметил)окси]феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін, трифлуорацетат;

7-[5-(метилокси)-2-({[4-(метилокси)-2-піридиніл]метил}окси)феніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін;

5 7-(5-(метилокси)-2-({[4-метил-2-піридиніл]метил}окси)феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін, трифлуорацетат;

1-[4-({[4-(метилокси)-2-піридиніл]метил}окси)-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін-7-іл)феніл]етанон;

10 1-[4-({[4-метил-2-піридиніл]метил}окси)-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін-7-іл)феніл]етанон, трифлуорацетат;

7-[2-({[4-(метилокси)-2-піридиніл]метил}окси)феніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін, трифлуорацетат;

1,1-диметилетил 7-[6-метил-3-({[4-(метилокси)-2-піридиніл]метил}окси)-2-піридиніл]-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилат;

15 7-(5-флуор-2-({[4-метил-2-піридиніл]метил}окси)феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін;

7-(5-метил-2-({[4-метил-2-піридиніл]метил}окси)феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін;

7-(5-(етилокси)-2-({[4-метил-2-піридиніл]метил}окси)феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін;

20 7-(5-(метилокси)-2-({[4-метил-2-піридиніл]метил}окси)феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін;

4-({[4-метил-2-піридиніл]метил}окси)-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін-7-іл)бензонітрил

7-[2-({[4-метил-2-піридиніл]метил}окси)-5-(трифлуорметил)феніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін;

25 7-(5-(1,1-диметилетил)-2-({[4-метил-2-піридиніл]метил}окси)феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін;

7-(5-хлор-2-({[4-метил-2-піридиніл]метил}окси)феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін;

7-(3-({[4-етил-2-піридиніл]метил}окси)-6-метил-2-піридиніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін

30 7-(6-(1,1-диметилетил)-3-({[4-метил-2-піридиніл]метил}окси)-2-піридиніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін;

1-[4-({[4-етил-2-піридиніл]метил}окси)-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін-7-іл)феніл]етанон;

1-[4-({[4-(етилокси)-2-піридиніл]метил}окси)-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін-7-іл)феніл]етанон;

35 1-[4-({[4-([2-(метилокси)етил]окси)-2-піридиніл]метил}окси)-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін-7-іл)феніл]етанон;

7-(5-(метилокси)-2-[(2-піридинілметил)окси]феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін;

1-[4-[(2-піридинілметил)окси]-3-(1,2,3,4-тетрагідро-7-ізохінолініл)феніл]етанон;

7-(5-хлор-2-[(2-піридинілметил)окси]феніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;

40 7-(6-хлор-3-({[4-метил-2-піридиніл]метил}окси)-2-піридиніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін;

7-(6-хлор-3-({[4-метил-2-піридиніл]метил}окси)-2-піридиніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;

1,1-диметилетил 5-{5-acetyl-2-[(2-піридинілметил)окси]феніл}-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-кабоксилат;

45 1-[4-[(2-піридинілметил)окси]-3-(1,2,3,4-тетрагідро-6-ізохінолініл)феніл]етанон; та

7-[2-(метилокси)-6-[(2-піразинілметил)окси]феніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін, гідрогенхлорид; або її сіль.

В одному втіленні сполуку формули (I) вибрано з наступного:

7-(3-({[4-метил-2-піридиніл]метил}окси)-2-піридиніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін;

50 7-(2-(метилокси)-6-({[4-метил-2-піридиніл]метил}окси)феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін;

7-(4-(метилокси)-2-({[4-метил-2-піридиніл]метил}окси)феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін;

55 1-[4-({[4-метил-2-піридиніл]метил}окси)-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін-7-іл)феніл]етанон;

1-[4-[(2-піразинілметил)окси]-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін-7-іл)феніл]етанон;

7-(5-флуор-2-({[4-метил-2-піридиніл]метил}окси)феніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;

7-[2-({[4-(метилокси)-2-піридиніл]метил}окси)феніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін; та

60 1-[4-[(2-піридинілметил)окси]-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін-7-іл)феніл]етанон; або її сіль.

В одному втіленні сполукою формули (I) є:

7-(3-((4-метил-2-піридиніл)метил]окси)-2-піридиніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;  
або її сіль.

У ще одному втіленні сполукою формули (I) є:

5 7-(2-(метилокси)-6-((4-метил-2-піридиніл)метил]окси)феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;  
або її сіль.

У ще одному втіленні сполукою формули (I) є:

10 7-(4-(метилокси)-2-((4-метил-2-піридиніл)метил]окси)феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;  
або її сіль.

У подальшому втіленні сполукою формули (I) є:

1 1-[4-((4-метил-2-піридиніл)метил]окси)-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін-7-іл)феніл]етанон;  
або її сіль.

Далі слід брати до уваги, що вираз "сполука формули (I)" охоплює сполуку формули (Ia).

Слід брати до уваги, що сполуки формули (I) та їх солі можуть існувати в сольватованих формах. У ще одному втіленні заявленого винаходу запропоновано сполуки формули (I) та їх солі. У ще одному втіленні заявленого винаходу запропоновано сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі. У ще одному втіленні заявленого винаходу запропоновано сполуки формули (I) та їх сольвати. У подальшому втіленні заявленого винаходу запропоновано сполуку формули (I) як вільну основу.

Сполуки заявленого винаходу є корисними як інгібітори Syk.

Як тут застосовано, термін "алкіл" стосується прямого або розгалуженого насиченого вуглеводневого ланцюгу, який містить конкретне число атомів карбону. Наприклад, C<sub>1-6</sub>алкіл означає пряму або розгалужену групу алкілу, яка містить, принаймні, 1, та максимум 6 атомів карбону. Приклади "алкілу", які тут застосовано, охоплюють, але без обмеження, метил, етил, н-пропіл, н-бутил, н-пентил, н-гексил, ізобутил, ізопропіл, т-бутил та 1,1-диметилпропіл.

Як тут застосовано, термін "алкоксил" стосується прямого або розгалуженого насиченого ланцюгу алкоксилу, який містить конкретне число атомів карбону. Наприклад, C<sub>1-6</sub>алкоксил означає пряму або розгалужену групу алкоксилу, яка містить, принаймні, 1, та максимум 6 атомів карбону. Приклади "алкоксилу", які тут застосовано, охоплюють, але без обмеження, метоксил, етоксил, пропоксил, проп-2-оксил, бутоксил, бут-2-оксил, 2-метилпроп-1-оксил, 2-метилпроп-2-оксил, пентоксил або гексилоксил.

35 Як тут застосовано, термін "гало" або, альтернативно, "галоген" стосується флуор, хлор або бром.

Як тут застосовано, термін "галогеналкіл" стосується прямого або розгалуженого насиченого вуглеводневого ланцюгу, який містить конкретне число атомів карбону, заміщених атомами галогену. Наприклад, галоген-C<sub>1-6</sub>алкіл означає пряму або розгалужену групу алкілу, як містить, 40 принаймні, 1, та максимум 6 атомів карбону, заміщених 1 – 3 атомами галогену на атом карбону. Приклади "галогеналкілу", який тут застосовано, охоплюють, але без обмеження, флуорметил, ди-флуорметил, та три-флуорметил.

Як тут застосовано, термін "фармацевтично прийнятна" стосується сполук, речовин, композицій, та форм дозування, які є в межах дійсного медичного передбачення, придатних для застосування в контакт з тканинами людей та тварин без надмірної токсичності, подразнення 45 або інших проблем, або ускладнень, розмірних відповідно співвідношенням переваги/ризик. Кваліфікованому спеціалісту зрозуміло, що фармацевтично прийнятні солі сполуки формули (I) можна отримувати.

Як тут застосовано, термін "фармацевтично прийнятні солі" стосується солей, які зберігають 50 бажану біологічну активність обговорюваної сполуки та проявляють мінімальні небажані токсикологічні дії. Ці фармацевтично прийнятні солі можна отримувати на місці протягом кінцевого виділення та очищення сполуки, або окремою реакцією очищеної сполуки у формі вільної кислоти або вільної основи із придатною основою або кислотою, відповідно. Дійсно, у деяких утіленнях винаходу фармацевтично прийнятні солі можуть бути кращими ніж відповідна 55 вільна основа або вільна кислота, оскільки такі солі надають більшу стабільність або розчинність молекулі, що полегшує створення форми дозування.

Сполуки формули (I) є лужними та, отже, звичайно здатні до створення фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей обробкою придатною кислотою. Придатні кислоти охоплюють фармацевтично прийнятні неорганічні кислоти та фармацевтично прийнятні 60 органічні кислоти. Характерні фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі охоплюють



наступне: гідрогенхлорид, гідрогенбромід, нітрат, метилнітрат, сульфат, бісульфат, сульфамат, фосфат, ацетат, гідрок시아цетат, феноацетат, пропіонат, бутират, ізобутират, валерат, малеат, гідроксималеат, акрилат, фумарат, малат, тарtrat, цитрат, саліцилат, п-аміносаліцилат, гліколят, лактат, гептаноат, фталат, оксалат, сукцинат, бензоат, о-ацетоксибензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динітробензоат, гідроксибензоат, метоксибензоат, мигдалат, танат, формиат, стеарат, аскорбат, пальмітат, олеат, піруват, памоат, малонат, лаурат, глутарат, глутамат, естолат, метансульфонат (мезилат), етансульфонат (езилат), 2-гідроксиетансульфонат, бензолсульфонат (безилат), п-амінобензолсульфонат, п-толуолсульфонат (тозилат), нафталін-2-сульфонат, етандисульфат, та 2,5-дигідроксибензоат. В одному втіленні заявленого винаходу запропоновано фармацевтично прийнятну сіль сполуки формули (I), яка є сіллю гідрогенхлориду, мезилатом, фумаратом або фосфатом. В одному втіленні заявленого винаходу запропоновано фармацевтично прийнятну сіль сполуки формули (I), яка є мезилатом.

Сполука формули (I) може існувати у твердій або рідинній формі. У твердому стані сполука формули (I) може існувати в кристалічній або некристалічній (аморфній) формі, або як їх суміш. Кваліфікованому спеціалісту слід розуміти, що сольвати кристалічної форми сполук формули (I), як-то фармацевтично прийнятні сольвати, можуть утворюватися там, де молекули розчиннику введено в кристалічну решітку протягом кристалізації. Сольвати можуть містити неводні розчинники, як-то, але без обмеження, етанол, ізопропанол, н-бутанол, і-бутанол, ацетон, тетрагідрофуран, діоксан, ДМСО, оцтова кислота, етаноламін, та етилацетат, або вони можуть містити воду, як розчинник, уведений у кристалічну решітку. Сольвати, де вода є розчинником, уведеним у кристалічну решітку, типово віднесено до "гідратів". Гідрати охоплюють стехіометричні гідрати а також композиції, які містять різні кількості води.

Кваліфікованому спеціалісту далі слід розуміти, що сполука формули (I), яка існує в кристалічній формі, охоплюючи різні їх сольвати, може виявляти поліморфізм (тобто здатність зустрічатися в різних кристалічних структурах). Ці різні кристалічні форми типово відомі як "поліморфи." У винаході охоплено всі такі поліморфи. Поліморфи мають однакову хімічну композицію, але відрізняються компоновкою, геометричним упорядкуванням та іншими дескриптивними властивостями твердого кристалічного стану. Отже, поліморфи можуть мати відмінні фізичні властивості, як-то конфігурація, щільність, твердість, здатність до деформації, стабільність та властивості розчинення. Поліморфи типово мають різні точки плавлення, ІЧ спектр, та рентгенівські порошкові дифрактограми, які можна застосовувати для ідентифікації. Кваліфікованому спеціалісту слід розуміти, що різні поліморфи можна отримувати, наприклад, зміною або регулюванням умов реакції, або реагентів, застосованих у отриманні сполуки. Наприклад, зміни температури, тиску, або розчиннику може призводити до створення поліморфів. Крім того, у певних умовах один поліморф може спонтанно перетворюватися до іншого поліморфу.

У подальшому аспекті згідно із заявленим винаходом запропоновано кристалічну форму 7-(2-(метилокси)-6-[[4-(метил-2-піридиніл)метил]окси]феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепіну (ФОРМА 1), ґрунтовно описану рентгенівською порошковою дифрактограмою (XRPD), яку показано на фігурі 1, де дифрактограму XRPD надано в термінах 2тета-кутів та отримано на дифрактометрі при застосуванні К $\alpha$ -радіації міді, застосовуючи описані тут процедури. На XRPD ФОРМИ 1 показано характерні піки 2-тета-куту при 11,7, 12,7, 13,7 та 16,0.

Альтернативно або додатково, ФОРМУ 1 7-(2-(метилокси)-6-[[4-(метил-2-піридиніл)метил]окси]феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепіну можна охарактеризувати раманівською спектроскопією, яку показано на фігурі 2, де спектр надано в термінах см<sup>-1</sup> та отримано, застосовуючи процедури, які тут описано. Раманівський спектр ФОРМИ 1 має характерні піки при 2945, 2832, 1610, 1363, 994 та 784.

Альтернативно або додатково, ФОРМУ 1 7-(2-(метилокси)-6-[[4-(метил-2-піридиніл)метил]окси]феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепіну можна охарактеризувати термограмами диференціальної сканувальної калориметрії (ДСК), яку показано на фігурі 3, де ДСК виконували, застосовуючи описані тут процедури.

У подальшому аспекті, згідно із заявленим винаходом запропоновано кристалічну форму 7-(2-(метилокси)-6-[[4-(метил-2-піридиніл)метил]окси]феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепіну (ФОРМ 2), ґрунтовно описану рентгенівською порошковою дифрактограмою (XRPD), яку показано, яку показано на фігурі 4, де дифрактограму XRPD надано в термінах 2 тета-кутів та отримано на дифрактометрі при застосуванні К $\alpha$ -радіації міді, застосовуючи описані тут процедури. На XRPD ФОРМИ 1 показано характерні піки 2-тета-куту при 8,9, 9,9, 13,3, 15,2, 16,7.

Альтернативно або додатково, ФОРМУ 2 7-(2-(метилокси)-6-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси}феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепіну можна охарактеризувати раманівською спектроскопією, яку показано на фігурі 5, де спектр надано в термінах  $\text{см}^{-1}$  та отримано, застосовуючи процедури, які тут описано. Раманівський спектр ФОРМИ 1 має

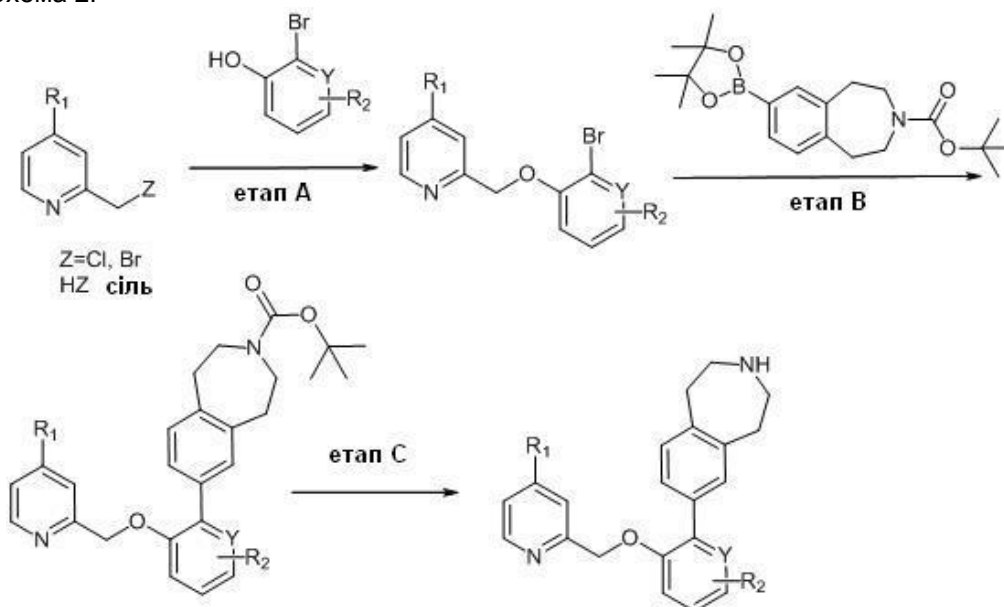
характерні піки при 2934, 1614, 1371, 1005 та 777. Альтернативно або додатково, ФОРМУ 2 7-(2-(метилокси)-6-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси}феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепіну можна охарактеризувати термограмами диференціальної сканувальної калориметрії (ДСК), яку показано на фігурі 6, де ДСК виконували, застосовуючи описані тут процедури.

Сполук формули (I) можна отримувати за схемами синтезу, описаними нижче.

Схема 1:



Схема 2:



де Y, R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> розкрито вище.

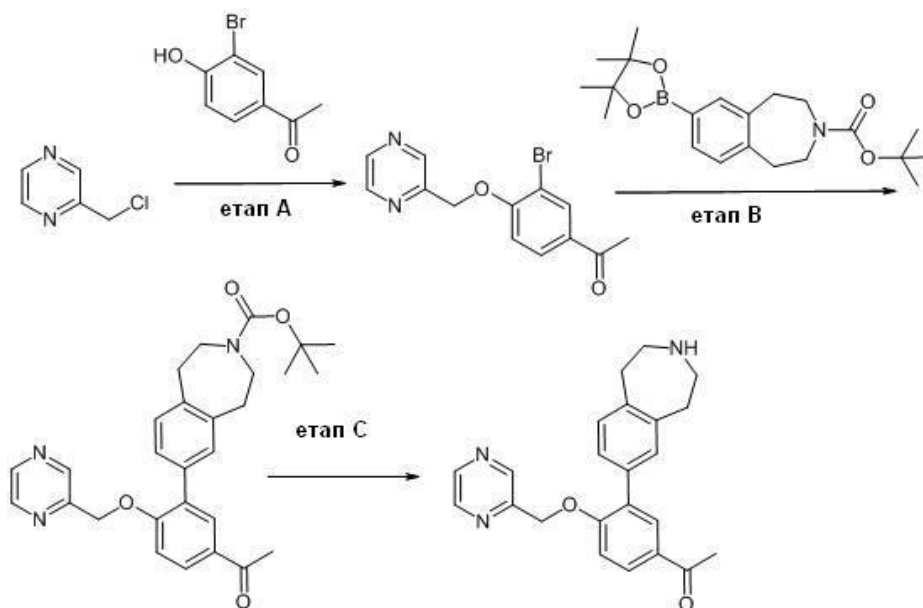
Етап А: Калій карбонат / ДМФ

Етап В: PdCl<sub>2</sub>.dppf / цезій карбонат / водн. діоксан / нагрівання; або тетракіс / натрій карбонат / водн ДМЕ / нагрівання

Етап С: HCl в діоксані; або

трифлуороцтова кислота в дихлорметані

Схема 3:



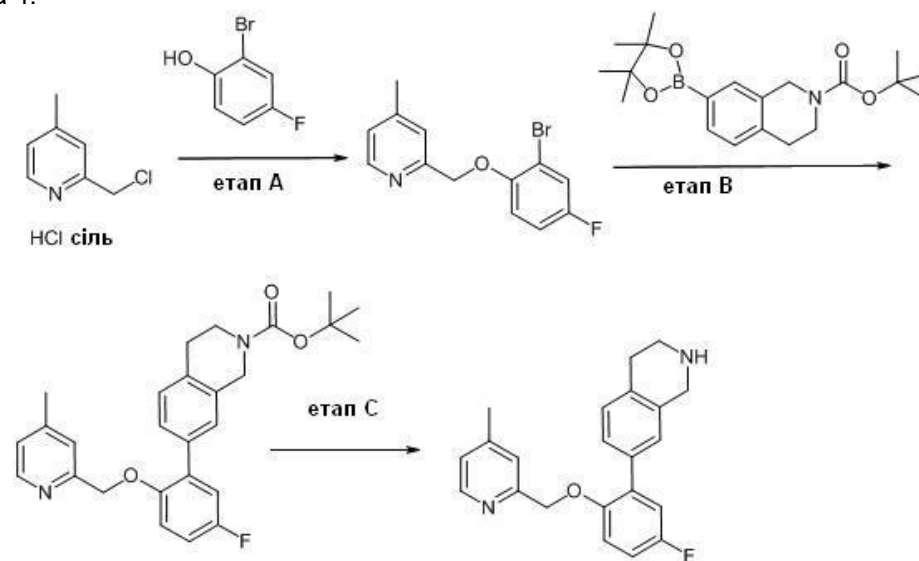
Етап А: Калій карбонат / ДМФ

Етап В: Тетракіс / натрій карбонат / водн ДМЕ / нагрівання

Етап С: НСІ в діоксані; або

трифлуороцтова кислота в дихлорметані

Схема 4:



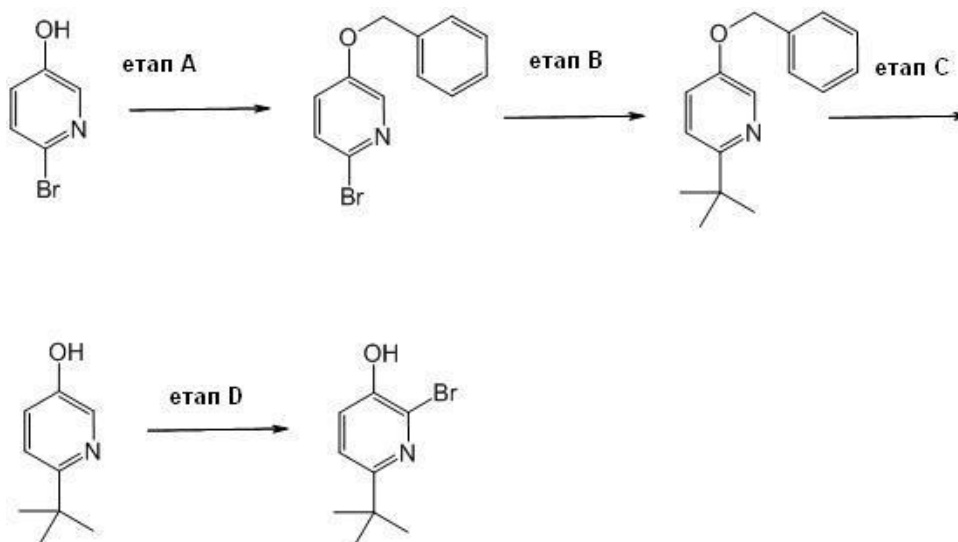
Етап А: Калій карбонат / ДМФ

Етап В: PdCl<sub>2</sub>.dppf / цезій карбонат / водн. діоксан / нагрівання

Етап С: НСІ в діоксані; або

трифлуороцтова кислота в дихлорметані

Схема 5:



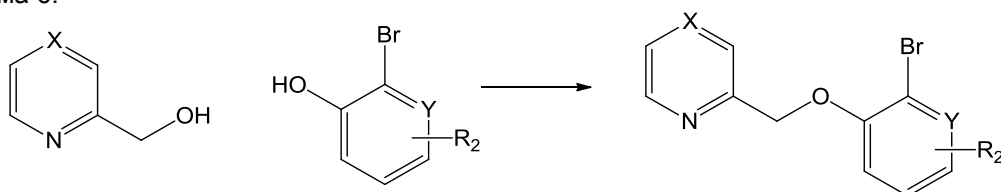
Етап А: Калій карбонат / ДМФ / бензил бромід

Етап В:  $\text{Cu(I)CN}$  / ТГФ / трет-бутилмагній хлорид (в ТГФ)

Етап С: 20 %  $\text{Pd(OH)}_2$  /  $\text{H}_2$  / EtOH

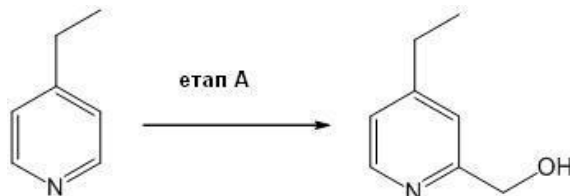
Етап D: Бром / піридин

Схема 6:



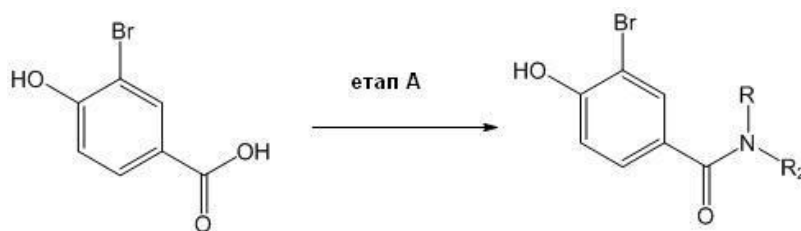
Етап А: DEAD /  $\text{PPh}_3$  / ТГФ

Схема 7:



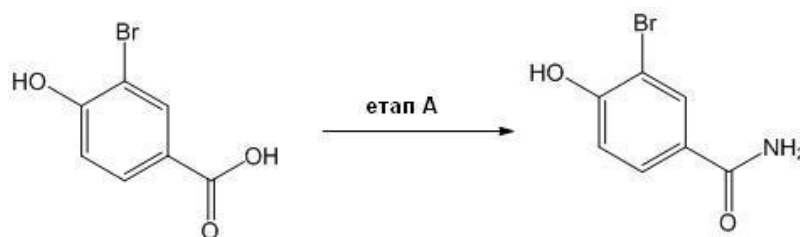
Етап А: Амоній пероксидисульфат / конц. Сульфатна кислота / водн. метанол

Схема 8:



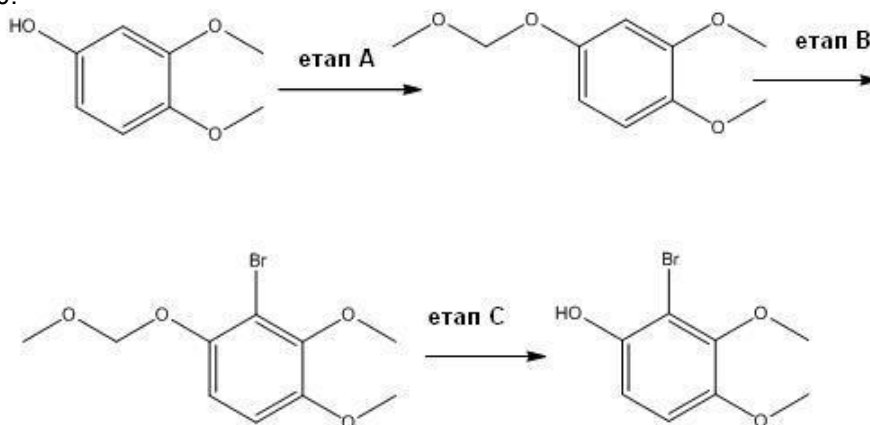
Етап А: EDC / HOBT / TEA / ДХМ /  $\text{RR}_2\text{NH}$

Схема 9:



Етап А: (i) ДХМ / ДМФ / оксаліл хлорид. (ii)  $\text{NH}_3$

Схема 10:

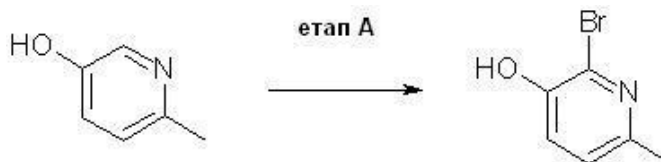


Етап А: хлорметил метил-етер / DIPEA / ДХМ

Етап В: (i) TMEDA / трет-BuLi / Et<sub>2</sub>O (ii) Бром

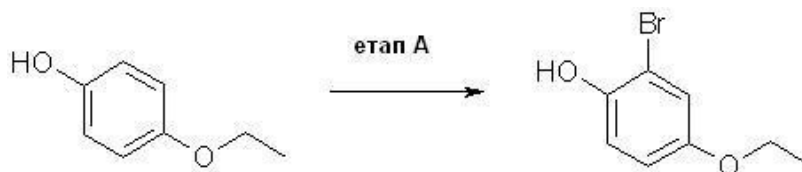
Етап С: Конц. хлоридна кислота / метанол

Схема 11



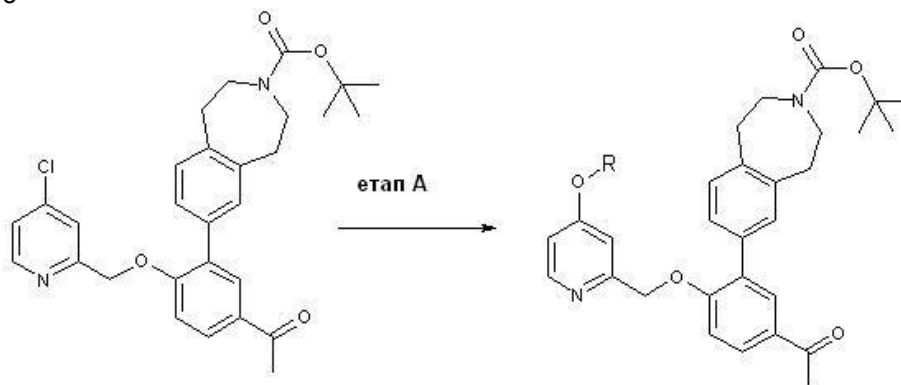
Етап А: бром / піридин

Схема 12



Етап А: Бром / хлорформ

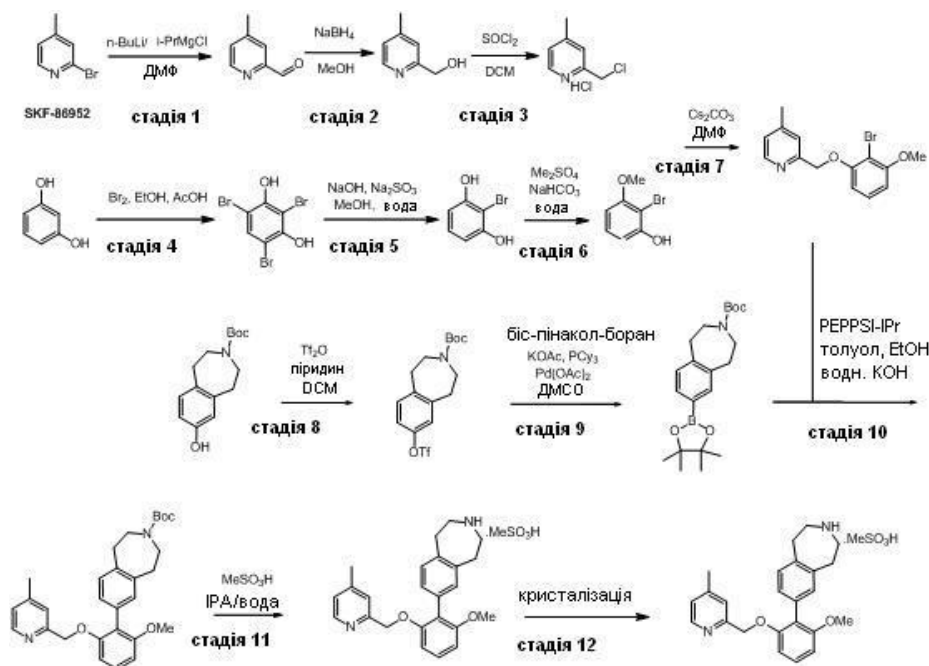
Схема 13



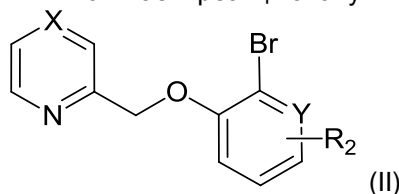
Етап А: KO<sup>t</sup>Bu / ROH / 110 °C

Схема 14

Альтернативний синтез щодо прикладу 2, сіль мезилату

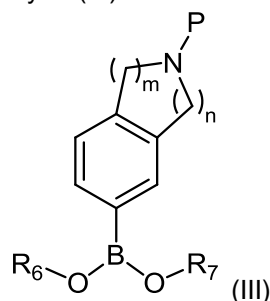


Отже, у подальшому аспекті згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб отримання сполуки формули (I), який полягає в реакції сполуки формули (II):



5

де X, Y та  $R_2$  розкрито вище;  
з боро-естером або кислотою формули (III):



де  $R_6$  та  $R_7$ , які можуть бути такими ж або відмінними, кожна – гідроген,  $C_{1-6}$ алкіл, або  $R_6$  та  $R_7$  можуть бути об'єднаними для створення  $C_{1-3}$ алкілену, необов'язково заміщеного навіть чотирма групами метилу, наприклад,  $-C(Me)_2C(Me)_2-$ ;

P – захисна група; та

m та n розкрито вище;

у присутності каталізатору, в умовах, типово застосовуваних для сполучення боро-естеру/кислоти; та

відповідно, видалення будь-якої захисної групи.

Умови, типово застосовані для сполучення боро-естеру/кислоти, охоплюють застосування  $Pd(PPh_3)_4$  як каталізатору із цезій карбонатом у розчиннику, як-то водн. 1,4-діоксан. Альтернативно умови, які можна застосовувати, охоплюють застосування PEPPSI™ як каталізатору з калій гідроксидом у розчиннику, як-то водн. диметоксиетан (ДМЕ) з етанолом.

Приклади захисних груп та способів їх видалення можна знайти в T. W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (J. Wiley and Sons, 1991). Придатні захисні групи аміну охоплюють, але без обмеження, сульфоніл (як-то тозил), ацил (як-то бензилоксикарбоніл або т-бутоксикарбоніл) та арилалкіл (як-то бензил), які можна видаляти гідролізом або гідрогенолізом. Інші придатні захисні групи аміну охоплюють трифлуорацетил ( $-C(O)CF_3$ ), які можна видаляти каталізованим основою гідролізом, або групу бензилу, зв'язану в твердофазовому полімері, як-

то полімер-зв'язана група 2,6-диметоксибензилу Merrifield (лінкер Ellman), яку можна видаляти гідролізом, каталізованим кислотою (застосовуючи, наприклад, трифлуороцтову кислоту).

В одному втіленні заявленого винаходу захисну групу (P) вибрано із трет-бутилоксикарбонілу "BOC" та 9-флуоренілметилоксикарбонілу "Fmoc".

5 Сполуки формули (I) є корисними як інгібітори Syk та, отже, потенційно застосовуваними в лікуванні деяких видів раку, зокрема, злоякісностей гему, а також запальних станів, як охоплюють В-клітини, і також хвороб внаслідок невідповідної активації тучної клітини, наприклад, алергічних та запальних хвороб, наприклад, тучної клітини шкіри, опосередкованих хворобами, охоплюючи наступне: гостра та хронічна кропив'янка, мастоцитоз, atopічний дерматит та автоімунні хвороби, як-то вовчак шкіри та автоімунні бульозні стани, охоплюючи пемфігус та пемфігоід.

Згідно з одним аспектом заявленого винаходу запропоновано сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в терапії.

15 Згідно із ще одним аспектом заявленого винаходу запропоновано сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в інгібуванні тирозинкінази селезінки (Syk).

У подальшому аспекті, згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб, який полягає в застосуванні до суб'єкта, конкретно людини, яка цього потребує, ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для інгібування тирозинкінази селезінки (Syk).

20 Інгібітори Syk можуть бути корисними в лікуванні раку, конкретно злоякісності гему, конкретно лімфоми неходжкинової, охоплюючи наступні: лімфома фолікулярна (FL), лімфома клітини тканини, мала лімфоцитарна лімфома/хронічна лімфоцитарна лімфома (SLL/CLL), Burkitt та велика дифузна лімфома В-клітини (DLBCL). Інгібітори Syk також можуть бути корисними в лікуванні гострої мієлоїдної лейкемії та ретинобластоми.

25 Згідно з одним аспектом заявленого винаходу запропоновано сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в лікуванні раку, наприклад, наступного: гостра мієлоїдна лейкемія, ретинобластома, злоякісність гему, конкретно, неходжкинова лімфома, охоплюючи наступну: лімфома фолікулярна (FL), лімфома клітини тканини, мала лімфоцитарна лімфома/хронічна лімфоцитарна лімфома (SLL/CLL), Burkitt та велика дифузна лімфома В-клітини (DLBCL).

30 Згідно із ще одним аспектом заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування раку, наприклад, наступного: гостра мієлоїдна лейкемія, ретинобластома, злоякісність гему, конкретно неходжкинова лімфома, охоплюючи наступне: лімфома фолікулярна (FL), лімфома клітини тканини, мала лімфоцитарна лімфома/хронічна лімфоцитарна лімфома (SLL/CLL), лімфома Burkitt та велика дифузна лімфома В-клітини (DLBCL), цей спосіб полягає в застосуванні до суб'єкта, конкретно людини, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

35 Згідно з подальшим аспектом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, для виготовлення медикаменту для лікування раку, наприклад, наступного: гостра мієлоїдна лейкемія, ретинобластома, злоякісність гему, конкретно неходжкинова лімфома, охоплюючи наступну: лімфома фолікулярна (FL), лімфома клітини тканини, мала лімфоцитарна лімфома/хронічна лімфоцитарна лімфома (SLL/CLL), лімфома Burkitt та велика дифузна лімфома В-клітини (DLBCL).

40 Сполуки формули (I) також можна застосовувати в хіміотерапії раку в композиції із засобами хіміотерапії інших типів раку, які відомі в рівні техніки. Характерними класами засобів для застосування в таких композиціях щодо неходжкинової лімфоми охоплюють наступне: ритуксимаб, BEXXAR (тоситумомаб та йод I 131 тоситумомаб) та піксантрон. Сполуки формули (I) також можна застосовувати в композиції з режимом ліків CHOP (циклофосфамід, адриаміцин, вінкристин, преднізон) або CHOP плюс ритуксимаб (CHOP+R).

45 Сполуки формули (I) є потенційно застосовуваними в лікуванні автоімунних станів, які охоплюють активацію В-клітин та/або макрофагу, наприклад, у наступних: системний червоний вовчак (SLE), дискоїдальний (шкірний) вовчак, синдром Сьоргена, гранулематоз Вегнера та інші васкулітиди, бульозний пемфігоід і пемфігус, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ITP), артеріоз гігантської клітини, хронічна ідіопатична кропив'янка з та без статусу автоантитіла (хронічна автоімунна кропив'янка (Нові концепції в хронічній кропив'янці, Current Opinions in Immunology 2008 20:709-716)), гломерулонефрит, хронічне відторгнення трансплантату та ревматоїдний артрит.

50 Згідно з одним аспектом заявленого винаходу запропоновано сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в лікуванні автоімунного стану, наприклад, наступного: системний червоний вовчак (SLE), дискоїдальний (шкірний) вовчак, синдром

Сьоргена, гранулематоз Вегнера та інші васкулітиди, бульозний пемфігоїд та пемфігус, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ITP), артеріоз гігантської клітини, хронічна ідіопатична кропив'янка з та без статусу автоантитіла (хронічна автоімунна кропив'янка (Нові концепції в хронічній кропив'янці, Current Opinions in Immunology 2008 20:709-716)), гломерулонефрит, хронічне відторгнення трансплантату та ревматоїдний артрит. В одному втіленні заявленого винаходу запропоновано сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в лікуванні автоімунного стану, яким є хронічна ідіопатична кропив'янка з та без статусу автоантитіла. У ще одному втіленні заявленого винаходу запропоновано сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в лікуванні автоімунного стану, яким є дискоїдальний (шкірний) вовчак.

Згідно із ще одним аспектом заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування автоімунного стану, наприклад, наступного: системний червоний вовчак (SLE), дискоїдальний (шкірний) вовчак, синдром Сьоргена, гранулематоз Вегнера та інші васкулітиди, бульозний пемфігоїд та пемфігус, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ITP), артеріоз гігантської клітини, хронічна ідіопатична кропив'янка з та без статусу автоантитіла, гломерулонефрит, хронічне відторгнення трансплантату та ревматоїдний артрит, цей спосіб полягає в застосуванні до суб'єкта, конкретно людини, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. В одному втіленні заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування автоімунної хвороби, яка є хронічною ідіопатичною кропив'янкою з та без статусу автоантитіла, цей спосіб полягає в застосуванні до суб'єкта, конкретно людини, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. У ще одному втіленні заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування автоімунної хвороби, яка є дискоїдальним (шкірним) вовчаком, цей спосіб полягає в застосуванні до суб'єкта, конкретно до людини, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

У подальшому аспекті згідно із заявленим винаходом запропоновано застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення медикаменту для лікування автоімунного стану, наприклад, наступного: системний червоний вовчак (SLE), дискоїдальний (шкірний) вовчак, синдром Сьоргена, гранулематоз Вегнера та інші васкулітиди, бульозний пемфігоїд та пемфігус, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ITP), артеріоз гігантської клітини, хронічна ідіопатична кропив'янка з та без статусу автоантитіла, гломерулонефрит, хронічне відторгнення трансплантату та ревматоїдний артрит. В одному втіленні заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення медикаменту для лікування автоімунного стану, яким є хронічна ідіопатична кропив'янка з та без статусу автоантитіла. У ще одному втіленні заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення медикаменту для лікування автоімунного стану, яким є дискоїдальний (шкірний) вовчак.

Згідно з одним аспектом заявленого винаходу запропоновано сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в лікуванні запальної хвороби, яка охоплює В-клітини.

Згідно із ще одним аспектом заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування запальної хвороби, яка охоплює В-клітини. Цей спосіб полягає в застосуванні до суб'єкта, конкретно людини, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з подальшим аспектом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення медикаменту для лікування запальної хвороби, яка охоплює В-клітини.

Сполуки формули (I) є потенційно застосовуваними в лікуванні хвороби, яка є наслідком невідповідної активації тучної клітини, наприклад, алергічних та запальних хвороб, конкретно – з проявами на шкірі.

Згідно з одним аспектом заявленого винаходу запропоновано сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в лікуванні хвороби, пов'язаним із невідповідною активацією тучної клітини.

Згідно із ще одним аспектом заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування хвороби, пов'язаний із невідповідною активацією тучної клітини. Цей спосіб полягає в застосуванні до суб'єкта, конкретно людини, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.



Згідно з подальшим аспектом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення медикаменту для лікування хвороби, пов'язаної з невідповідною активацією тучної клітини.

Згідно з одним аспектом заявленого винаходу запропоновано сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в лікуванні запальної хвороби та/або алергічного розладу, наприклад, наступного: хронічна обструктивна легенева хвороба (COPD), синдром розладу зовнішнього подиху дорослого (ARDS), астма, тяжка астма, виразковий коліт, хвороба Крона, бронхіт, кон'юнктивіт, псоріаз, склеродерма, дерматит, алергія, риніт, вовчак шкіри, автоімунні бульозні стани, охоплюючи пемфігус та пемфігоїд, мастоцитоз та анафілаксію.

Згідно із ще одним аспектом заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування запальної хвороби та/або алергічного розладу, наприклад, наступного: хронічна обструктивна легенева хвороба (COPD), синдром розладу зовнішнього подиху дорослого (ARDS), астма, тяжка астма, виразковий коліт, хвороба Крона, бронхіт, кон'юнктивіт, псоріаз, склеродерма, дерматит, алергія, риніт, вовчак шкіри, автоімунні бульозні стани, охоплюючи пемфігус та пемфігоїд, мастоцитоз та анафілаксію, цей спосіб полягає в застосуванні до суб'єкта, конкретно людини, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з подальшим аспектом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення медикаменту для лікування запальної хвороби та/або алергічного розладу, наприклад, наступного: хронічна обструктивна легенева хвороба (COPD), синдром розладу зовнішнього подиху дорослого (ARDS), астма, тяжка астма, виразковий коліт, хвороба Крона, бронхіт, кон'юнктивіт, псоріаз, склеродерма, дерматит, алергія, риніт, вовчак шкіри, автоімунні бульозні стани, охоплюючи пемфігус та пемфігоїд, мастоцитоз та анафілаксію.

Сполуки формули (I) також можна застосовувати в композиції з іншими класами терапевтичних засобів, наприклад, вибраних із наступного: протизапальні засоби, антихолінергічні засоби (конкретно, антагоніст рецептору M1/M2/M3), агоністи  $\beta_2$ -адренорецептору, протиінфекційні засоби, як-то антибіотики або антивірусні, або антигістамінні препарати.

У ще одному втіленні сполуки формули (I) можна застосовувати в композиції з іншими класами терапевтичних засобів, які відомі в рівні техніки, для лікування автоімунних хвороб, наприклад, ліки, які корегують антиревматичні хвороби, охоплюючи циклоспорин, метотрексат, сульфасалазин, преднізон, лефлуномід, та хлорквін/гідрохлорквін а також біофармацевтичні засоби, як-то пом'якшені моноклональні антитіла (mAbs), наприклад, охоплюючи альфа-блокатори анти-TNF, як-то ремікад, енбрел та хуміра, лікування виснаження В-клітини, як-то ритумаб та офатумумаб, та mAbs анти-Blys, як-то белілумаб.

Отже, згідно з винаходом запропоновано композицію, яка містить сполук формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль разом з одним або більше іншими терапевтично активними засобами, наприклад, вибраними з наступного: протизапальний засіб, як-то адреностероїд або NSAID, антихолінергічний засіб, агоніст  $\beta_2$ -адренорецептору, протиінфекційний засіб, як-то антибіотик або антивірусний, антигістамінний, ліки, які корегують антиревматичну хворобу, та біофармацевтичний засіб, як-то пом'якшені моноклональні антитіла (mAbs), лікування виснаження В-клітини та mAbs анти-Blys. Згідно з одним утіленням винаходу охоплено композиції, які містять сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль разом із наступним: агоніст  $\beta_2$ -адренорецептору, та/або антихолінергічний засіб, та/або інгібітор PDE-4, та/або антигістамінний засіб, та/або ліки, які корегують антиревматичну хворобу, та/або біофармацевтичний засіб.

Згідно з одним утіленням винаходу охоплено композиції, які містять один або два інші терапевтично активні засоби.

Спеціалісту слід розуміти в рівні техніки, що інші придатні терапевтичні інгредієнти можна застосовувати у формі солей, наприклад як солі лужного метал або аміну, або як кислотно-адитивні солі, або проліки, або як естери, наприклад естери нижчого алкілу, або як сольвати, наприклад, гідрати, для оптимізації активності та/або стабільності, та/або фізичних характеристик, як-то розчинність терапевтичного інгредієнту. Також слід розуміти, що придатні терапевтичні інгредієнти можна застосовувати в оптично чистій формі.

Приклади агоністів  $\beta_2$ -адренорецептору охоплюють салметерол (який може бути рацематом або єдиним енантіомером, як-то R-енантіомер), салбутамол (який може бути рацематом або єдиним енантіомером, як-то R-енантіомер), формотерол (який може бути рацематом або єдиним діастереомером, як-то R, R-діастереомер), салмефамол, фенотерол, кармотерол, етантерол, намітерол, кленбутерол, пірбутерол, флербутерол, репротерол, бамбутерол,

індакатерол, тербуталін та їх солі, наприклад ксинофоат (1-гідрокси-2-нафталінкабоксилат) сіль салметеролу, сульфатна сіль або вільна основа салбутамолу або фумаратна сіль формотеролу. В одному втіленні агоністами  $\beta_2$ -адренорецептору є агоністи  $\beta_2$ -адренорецептору, які діють довго, наприклад, сполуки, які надають ефективну бронходилатацію протягом, приблизно, 12 годин або довше.

Інші агоністи  $\beta_2$ -адренорецептору охоплюють описане в WO02/066422, WO02/070490, WO02/076933, WO03/024439, WO03/072539, WO03/091204, WO04/016578, WO04/022547, WO04/037807, WO04/037773, WO04/037768, WO04/039762, WO04/039766, WO01/42193 та WO03/042160.

Приклади агоністів  $\beta_2$ -адренорецептору охоплюють:

3-(4-{{6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно}гексил} окси} бутіл)бензолсульфонамід;

3-(3-{{7-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-гідроксиметил)феніл]етил}-аміно}гептил)оксипропіл)бензолсульфонамід;

4-{{(1R)-2-{{6-{{2-{{(2,6-дихлорбензил)окси}етокси}гексил)аміно}-1-гідроксиетил}-2-(гідроксиметил)феніл}гексил}пропіл)бензолсульфонамід;

4-{{(1R)-2-{{6-{{4-{{3-(цтклопентилсульфоніл)феніл}бутоксигексил)аміно}-1-гідроксиетил}-2-(гідроксиметил)феніл}гексил}пропіл)бензолсульфонамід};

N-[2-гідроксил-5-{{(1R)-1-гідрокси-2-{{2-4-{{(2R)-2-гідрокси-2-фенілетил}аміно}феніл]етил}аміно}етил]феніл]формамід;

N-2{{2-4-(3-феніл-4-метоксифеніл)амінофеніл]етил}-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2(1H)-хінолінон-5-іл)етиламін; та

5-{{(R)-2-(2-4-{{4-(2-аміно-2-метил-пропокси)-феніламіно}-феніл}-етиламіно)-1-гідрокси-етил}-8-гідрокси-1H-хінолін-2-он.

Агоніст  $\beta_2$ -адренорецептора може бути в формі солі, утвореної з фармацевтично прийнятної кислоти, вибраної з наступного: сульфатна, хлоридна, фумарова, гідроксинафтоїна (наприклад 1- або 3-гідрокси-2-нафтоїна), коричня, заміщена коричня, трифенілоцтова, сульфамінова, сульфанілова, нафталінакрилова, бензойна, 4-метоксибензойна, 2- або 4-гідроксибензойна, 4-хлорбензойна та 4-фенілбензойна кислота.

Приклади адреностероїдів можуть охоплювати описане в WO02/088167, WO02/100879, WO02/12265, WO02/12266, WO05/005451, WO05/005452, WO06/072599 та WO06/072600.

Протизапальні адреностероїди добре відомі в рівні техніки. Показові приклади охоплюють наступне: флутіказон пропіонат (наприклад, дивись US patent 4,335,121), флутіказон фууроат (наприклад, дивись US patent 7,101,866), беклометазон 17-пропіонат-естер, беклометазон 17,21-дипропіонат-естер, дексаметазон або його естер, мометазон або його естер (наприклад, мометазон фууроат), циклезонід, будезонід, флунісолід, метил преднізолон, преднізолон, дексаметазон та  $6\alpha$ ,  $9\alpha$ -дифлуор-11 $\beta$ -гідрокси-16 $\alpha$ -метил-3-оксо-17 $\alpha$ -(2,2,3,3-тетраметициклопропілкарбоніл)окси-андроста-1,4-дієн-17 $\beta$ -карботіонової кислоти S-цианометил-естер. Подальші приклади протизапальних адреностероїдів описано в WO02/088167, WO02/100879, WO02/12265, WO02/12266, WO05/005451, WO05/005452, WO06/072599 та WO06/072600.

Нестероїдальні сполуки, які мають глюкокортикоїдний агонізм, які можуть сприяти селективності для транспридушення через трансактивацію та які можуть бути корисними в композиційній терапії, охоплюють охоплене в наступних опублікованих заявках на патент та патентах: WO03/082827, WO98/54159, WO04/005229, WO04/009017, WO04/018429, WO03/104195, WO03/082787, WO03/082280, WO03/059899, WO03/101932, WO02/02565, WO01/16128, WO00/66590, WO03/086294, WO04/026248, WO03/061651, WO03/08277, WO06/000401, WO06/000398, WO06/015870, WO06/108699, WO07/000334 та WO07/054294.

Приклади протизапальних засобів охоплюють нестероїдні протизапальні ліки (NSAID).

Приклади NSAID охоплюють наступне: натрій хромоглікат, натрій недохроміл, інгібітори фосфодіестерази (PDE) (наприклад, теофілін, інгібітори PDE4 або змішані інгібітори PDE3/PDE4), антагоністи лейкотриєну, інгібітор синтезу лейкотриєну (наприклад монтелукаст), інгібітор iNOS, інгібітори триптази та еластази, антагоністи бета-2 інтегрину та агоністи або антагоністи рецептору аденозину (наприклад, аденозин 2a-агоністи), антагоністи цитокіну (наприклад антагоністи хемокіну, як-то антагоніст CCR3) або інгібітори синтезу цитокіну, або інгібітори 5-ліпоксигенази. iNOS (індукований інгібітор нітроген оксид-синтази) є переважним для перорального застосування. Приклади інгібіторів iNOS охоплюють розкриті в WO93/13055, WO98/30537, WO02/50021, WO95/34534 та WO99/62875. Приклади інгібіторів CCR3 охоплюють розкриті в WO02/26722.

Приклад інгібіторів PDE4 охоплюють наступне: цис-4-ціано-4-(3-цтклопентилокси-4-метоксифеніл)циклогексан-1-карбонова кислота, 2-карбометокси-4-ціано-4-(3-циклопропілметокси-4-дифлуорметоксифеніл)циклогексан-1-он та цис-[4-ціано-4-(3-циклопропілметокси-4-дифлуорметоксифеніл)циклогексан-1-ол]. Також, цис-4-ціано-4-[3-  
 5 (цтклопентилокси)-4-метоксифеніл]циклогексан-1-карбонова кислота (також відома як цикломіласт) та її солі, естери, проліки або фізичні форми (наприклад, дивись U.S. patent 5,552,438).

Інші сполуки охоплюють AWD-12-281 від Elbion (Hofgen, N. et al. 15th EFMC Int Symp Med Chem (Sept 6-10, Edinburgh) 1998, Abst P, 98; CAS reference No. 247584020-9); похідне 9-бензиладеніну, номіноване NCS-613 (INSERM); D-4418 від Chiroscience та Schering-Plough; інгібітор бензодіазепіну PDE4, ідентифікований як CI-1018 (PD-168787) та віднесений до Pfizer; похідне бензодіоксолу, розкрите Kyowa Hakko в WO99/16766; K-34 від Kyowa Hakko; V-11294A від Napp (Landells, L.J. et al. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Geneva) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2393); рофлуміласт (CAS reference No 162401-32-3) та фталазинон (наприклад, дивись WO99/47505) від Бук-Гулден; пумафентрин, (-)-п-[(4aR\*,10bS\*)-9-етоксил-1,2,3,4,4a, 10b-гексагідро-8-метокси-2-метилбензо[c][1,6]нафтиридин-6-іл]-N, N-діізопропілбензамід, який є змішаним інгібітором PDE3/PDE4, який отримано та опубліковано Бук-Гулден, тепер Altana; арофілін, який є під розробкою в Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 від Vernalis; або T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. et al. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162), та T2585.  
 20

Наступні сполуки розкрито в опублікованій міжнародній заявці на патент WO04/024728 (Glaxo Group Ltd), WO04/056823 (Glaxo Group Ltd) та WO04/103998 (Glaxo Group Ltd).

Прикладами антихолінергічних засобів є сполуки, які діють як антагоністи при мускаринових рецепторах, зокрема, ці сполуки, які є антагоністами рецепторів M<sub>1</sub> або M<sub>3</sub>, подвійні антагоністами M<sub>1</sub>/M<sub>3</sub> або M<sub>2</sub>/M<sub>3</sub>, рецепторами або панантагоністами рецепторів M<sub>1</sub>/M<sub>2</sub>/M<sub>3</sub>. Типові сполуки для застосування через інгаляцію охоплюють іпратропіум (наприклад, як бромід, CAS 22254-24-6, у продажу під назвою атровент), окситропіум (наприклад, як бромід, CAS 30286-75-0) та тіотропіум (наприклад, як бромід, CAS 136310-93-5, у продажу під назвою спірива). Також цікавим є реватропат (наприклад, як гідрогенбромід, CAS 262586-79-8) та LAS-34273, який розкрито в WO01/04118. Типові сполуки для перорального застосування охоплюють пірензепін (CAS 28797-61-7), дарфенацин (CAS 133099-04-4, або CAS 133099-07-7 як гідрогенбромід, у продажу під назвою енаблекс), оксибутинін (CAS 5633-20-5, у продажу під назвою дитропан), теродилін (CAS 15793-40-5), толтеродин (CAS 124937-51-5, або CAS 124937-52-6 для тартрату, у продажу під назвою детрол), отилоніум (наприклад, як бромід, CAS 26095-59-0, у продажу під назвою спазмомен), троспіум хлорид (CAS 10405-02-4) та соліфенацин (CAS 242478-37-1, або CAS 242478-38-2 для сукцинату, також відомий як YM-905, та у продажу під назвою весикар).  
 35

Інші антихолінергічні засоби охоплюють сполуки, які розкрито в заявці на патент US patent application 60/487981 охоплюючи, наприклад, наступне:

(3-ендо)-3-(2,2-ди-2-тієнілетеніл)-8,8-диметил-8-азоніабіцикло[3,2,1]октан бромід;  
 40 (3-ендо)-3-(2,2-дифенілетеніл)-8,8-диметил-8-азоніабіцикло[3,2,1]октан бромід;  
 (3-ендо)-3-(2,2-дифенілетеніл)-8,8-диметил-8-азоніабіцикло[3,2,1]октан 4-метилбензолсульфонат;

(3-ендо)-8,8-диметил-3-[2-феніл-2-(2-тієніл)етеніл]-8-азоніабіцикло[3,2,1]октан бромід; та  
 (3-ендо)-8,8-диметил-3-[2-феніл-2-(2-піридиніл)етеніл]-8-азоніабіцикло[3,2,1]октан бромід.  
 45

Наступні антихолінергічні засоби охоплюють сполуки, які розкрито в заявці на патент US patent application 60/511009 охоплюючи, наприклад:

(ендо)-3-(2-метокси-2,2-ди-тіофен-2-іл-етил)-8,8-диметил-8-азоніабіцикло[3,2,1]октан йодид;  
 3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіонітрил;  
 (ендо)-8-метил-3-(2,2,2-трифеніл-етил)-8-аза-біцикло[3,2,1]октан;  
 50 3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіонамід;  
 3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіонова кислота;  
 (ендо)-3-(2-ціано-2,2-дифеніл-етил)-8,8-диметил-8-азоніабіцикло[3,2,1]октан йодид;  
 (ендо)-3-(2-ціано-2,2-дифеніл-етил)-8,8-диметил-8-азоніабіцикло[3,2,1]октан бромід;  
 3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропан-1-ол;  
 55 N-бензил-3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіонамід;  
 (ендо)-3-(2-карбамоіл-2,2-дифеніл-етил)-8,8-диметил-8-азоніабіцикло[3,2,1]октан йодид;  
 1-бензил-3-[3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіл]-сечовина;  
 1-етил-3-[3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіл]-сечовина;  
 N-[3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіл]-ацетамід;  
 60 N-[3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіл]-бензамід;

3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-ди-тіофен-2-іл-пропіонітрил;  
 (ендо)-3-(2-циано-2,2-ди-тіофен-2-іл-етил)-8,8-диметил-8-азоніа-біцикло[3,2,1]октан йодид;  
 N-[3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіл]-бензолсульфонамід;  
 [3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіл]-сечовина;  
 5 N-[3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-іл)-2,2-дифеніл-пропіл]-метансульфонамід; та  
 (ендо)-3-{2,2-дифеніл-3-[(1-феніл-метаноіл)-аміно]-пропіл}-8,8-диметил-8-азоніа-  
 біцикло[3,2,1]октан бромід.

Наступні сполуки охоплюють:

(ендо)-3-(2-метокси-2,2-ди-тіофен-2-іл-етил)-8,8-диметил-8-азоніа-біцикло[3,2,1]октан йодид;  
 10 (ендо)-3-(2-циано-2,2-дифеніл-етил)-8,8-диметил-8-азоніа-біцикло[3,2,1]октан йодид;  
 (ендо)-3-(2-циано-2,2-дифеніл-етил)-8,8-диметил-8-азоніа-біцикло[3,2,1]октан бромід;  
 (ендо)-3-(2-карбамоіл-2,2-дифеніл-етил)-8,8-диметил-8-азоніа-біцикло[3,2,1]октан йодид;  
 (ендо)-3-(2-циано-2,2-ди-тіофен-2-іл-етил)-8,8-диметил-8-азоніа-біцикло[3,2,1]октан йодид;

та

15 (ендо)-3-{2,2-дифеніл-3-[(1-феніл-метаноіл)-аміно]-пропіл}-8,8-диметил-8-азоніа-  
 біцикло[3,2,1]октан бромід.

В одному втіленні винаходу запропоновано композицію, яка містить сполуку формули (I),  
 або її фармацевтично прийнятну сіль, разом з антагоністом H1. Приклади антагоністів H1  
 охоплюють, без обмеження, метапірилен, деслоратадин, амелексанокс, астемізол, азатадин,  
 20 азеластин, акривастин, бромфенірамін, цетиризин, левоцетиризин, ефлетиризин,  
 хлорфенірамін, клемастин, циклізин, каребастин, ципрогептадин, карбіноксамін,  
 дескарбоетоксипатадин, доксиламін, диметинден, ебастин, епінастин, ефлетиризин,  
 фексофенадин, гідроксизин, кетотифен, лопатадин, левокабастин, мізоластин, меквітазин,  
 міансерин, ноберастин, меклізин, норастемізол, олопатадин, пікумаст, піриламін, прометазин,  
 25 терфенадин, трипеленамін, термеластин, тримепразин та трипролідін, конкретно сетиризин,  
 левоцетиризин, ефлетиризин та фексофенадин. У подальшому втіленні винаходу  
 запропоновано композицію, яка містить сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну  
 сіль, разом із антагоністом H3 (та/або зворотним агоністом). Приклад антагоністів H3  
 охоплюють, наприклад, сполуки, які розкрито в WO2004/035556 та в WO2006/045416. Інші  
 30 антагоністи рецептору гістаміну, які можна застосовувати в композиції зі сполуками формули (I)  
 або їх фармацевтично прийнятною сіллю, охоплюють антагоністи (та/або зворотні агоністи)  
 рецептору H4, наприклад, сполуки, розкриті в Jablonowski et al., J. Med. Chem. 46:3957-3960  
 (2003).

В одному втіленні запропоновано композицію, яка містить сполуку формули (I) або її  
 35 фармацевтично прийнятну сіль разом з адреностероїдом. У ще одному втіленні запропоновано  
 композицію, яка містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль разом з  
 NSAID. У ще одному втіленні запропоновано композицію, яка містить сполуку формули (I) або її  
 фармацевтично прийнятну сіль разом з антихолінергічним засобом. У ще одному втіленні  
 запропоновано композицію, яка містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну  
 40 сіль разом з агоністом  $\beta_2$ -адренорецептору. У ще одному втіленні запропоновано композицію,  
 яка містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль разом із  
 протиінфекційним засобом. У ще одному втіленні запропоновано композицію, яка містить  
 сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль разом з антигістаміном. У ще одному  
 втіленні запропоновано композицію, яка містить сполуку формули (I) або її фармацевтично  
 45 прийнятну сіль разом із ліками, які корегують антиревматичну хворобу. У подальшому втіленні  
 запропоновано композицію, яка містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну  
 сіль разом із біофармацевтичним засобом.

Сполуку формули (I) звичайно слід, але необов'язково, вводити у фармацевтичні композиції  
 для застосування до пацієнта. Отже, ще один аспект винаходу стосується фармацевтичних  
 50 композицій, які містять сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, та один або  
 більше фармацевтично прийнятних носіїв, розріджувачів або наповнювачів.

Фармацевтичні композиції сполук формули (I) можна отримувати та пакувати у форму маси,  
 де безпечну та ефективну кількість сполуки формули (I) можна вилучати та потім надавати  
 пацієнту, як-то порошки або сиропи. Альтернативно, фармацевтичні композиції сполук формули  
 55 (I) можна отримувати та пакувати в одиничній формі дозування, де кожна фізично окрема  
 одиниця містить безпечну та ефективну кількість сполуки формули (I). Фармацевтичні  
 композиції сполук формули (I) також можна отримувати та пакувати в субодиничній формі  
 дозування, де дві або більше субодиничні форми дозування надають одиничну форму  
 дозування. При виготовленні в одиничній формі дозування фармацевтичні композиції сполук

формули (I) типово містять, приблизно, 0,1 – 99,9 мас. % сполуки формули (I), залежно від природи композиції.

Крім того, далі фармацевтичні композиції сполук формули (I) необов'язково можуть містити одну або більше додаткових терапевтично активних сполук.

5 Як тут застосовано, "фармацевтично прийнятний наповнювач" означає фармацевтично прийнятну речовину, композицію або наповнювач, введені в надану форму, або сумісні щодо фармацевтичної композиції. Кожному наповнювачу слід бути сумісним з іншими інгредієнтами фармацевтичної композиції при об'єднанні, за умови уникнути взаємодій, які могли б значною мірою зменшити ефективність сполуки формули (I) при застосуванні до пацієнта та могли б призводити до фармацевтично неприйнятних композицій. Крім того, кожному наповнювачеві звичайно слід бути достатньо високої чистоти, щоб робити її фармацевтично прийнятною.

10 Для композицій, які містять сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв, розріджувачів або наповнювачів, звичайно слід передбачати форму дозування, адаптовану для застосування до пацієнта бажаним шляхом. Наприклад, форми дозування охоплюють пристосованість до наступного застосування: 15 (1) пероральне застосування, як-то таблетки, капсули, таблетки у вигляді капсули, гранули, пігулки, порошки, сиропи, еліксири, суспензії, розчини, емульсії, саше, та капсули; (2) місцеве дермальне застосування, як-то креми, мазі, лосьйони, розчини, пасти, спреї, піни, та гелі, (3) інгаляція, як-то аерозолі та розчини; (4) інтраназальне застосування, як-то розчини або спреї; 20 (5) парентеральне застосування, як-то стерильні розчини, суспензії, та порошки для розбавлення та (6) застосування склоподібного тіла.

В одному втіленні запропоновано форму дозування, адаптоване для місцевого дермального застосування.

25 Слід брати до уваги, що форми дозування, адаптовані для перорального застосування звичайно застосовують для лікування автоімунної хвороби, охоплюючи ревматоїдний артрит та системний червоний вовчак, хронічну ідіопатичну кропив'янку та злоякісність гемі. Форми дозування, адаптовані для місцевого застосування до шкіри, звичайно застосовують для лікування atopічного дерматиту, псоріазу й станів хронічної та гострої кропив'янки, та автоімунних бульозних станів, охоплюючи пемфігус та пемфігоїд. Форми дозування, адаптовані 30 для інгаляції або перорального застосування, звичайно застосовують для лікування COPD; поки форми дозування, адаптовані для інтраназального застосування звичайно застосовують для лікування алергічного риніту.

Придатним фармацевтично прийнятним наповнювачам слід чітко залежати від вибраної конкретної форми дозування. Крім того, придатні фармацевтично прийнятні наповнювачі можна 35 вибирати для конкретної функції, для якої вони можуть бути корисними в композиції. Наприклад, певні фармацевтично прийнятні наповнювачі можна вибирати по їх здатності полегшувати продукування постійних форм дозування. Певні фармацевтично прийнятні наповнювачі можна вибирати по їх здатності полегшувати продукування стійких форм дозування. Певні фармацевтично прийнятні наповнювачі можна вибирати по їх здатності полегшувати при 40 одному застосуванні до пацієнта перенесення або транспортування сполуки формули (I) від одного органу, або частини організму до іншого органу, або частини організму. Певні фармацевтично прийнятні наповнювачі можна вибирати по їх здатності посилювати податливість пацієнта.

Придатні фармацевтично прийнятні наповнювачі охоплюють наступні типи наповнювачів: 45 розріджувачі, наповнювачі, зв'язувачі, дезінтегранти, змашувачі, ковзні засоби, засоби гранулювання, засоби покриття, засоби зволоження, розчинники, співрозчинники, засоби суспендування, емульгатори, підсолоджувачі, ароматизатори, засоби маскування аромату, засоби запобігання злежуванню, зволожувачі, засоби хелатування, пластифікатори, засоби підвищення в'язкості, антиоксиданти, консерванти, стабілізатори, поверхнево-активні речовини 50 та засоби буферування. Кваліфікованому спеціалісту слід розуміти, що певні фармацевтично прийнятні наповнювачі можуть бути корисними для більш ніж одної функції та можуть бути корисними для альтернативних функцій залежно від того, скільки наповнювачу є присутнім у композиції та які інші інгредієнти є присутніми в композиції.

55 Кваліфіковані спеціалісти володіють знанням та розуміють у рівні техніки, що дає можливість вибирати придатні фармацевтично прийнятні наповнювачі в придатній кількості для застосування у винаході. Крім того, існує ряд засобів, відомих кваліфікованому спеціалісту, який описує фармацевтично прийнятні наповнювачі, які можуть бути корисними у виборі придатних фармацевтично прийнятних наповнювачів. У прикладах охоплено Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), Remington: The Science та Practice of Pharmacy, (Lippincott 60 Williams & Wilkins), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), та The

Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Excipients Association та Pharmaceutical Press).

Фармацевтичні композиції сполук формули (I) отримано із застосуванням технологій та способів, відомих спеціалісту в рівні техніки Деякі способи звичайно застосовувані в рівні

техніки описано в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).  
Пероральні тверді форми дозування, як-то таблетки, типово містять один або більше фармацевтично прийнятних наповнювачів, які можуть, наприклад, допомагати надавати прийнятний спосіб та характеристики щільності, або забезпечувати таблеткам додаткові бажані фізичні характеристики. Такі фармацевтично прийнятні наповнювачі можна вибирати з наступного: розріджувачі, зв'язувачі, ковзні засоби, змащувачі, дезінтегратори, барвники, ароматизатори, зволожувачі, полімери, воски або інші речовини, які регулюють розчинність.

Форми дозування для місцевого застосування до шкіри, наприклад, можуть бути в наступних формах: мазі, креми, лосьйони, очні мазі, очні краплі, вушні краплі, просочені пов'язки та аерозолі, та можуть містити придатні звичайні допоміжні речовини, охоплюючи, наприклад, консерванти, розчинники, які сприяють проникненню ліків, та пом'якшувачі в мазях та кремах. Такі місцеві композиції також можуть містити звичайні сумісні носії, наприклад, базові крем або мазь, та етанол або олеїловий спирт для лосьйонів. Такі носії можуть складати, приблизно, 1 % – 98 % за масою композиції; у більшості випадків вони складають, приблизно, 80 % за масою композиції.

Форми дозування для парентерального застосування звичайно містять рідини, конкретно внутрішньовенні рідини, тобто, стерильні розчини простих хімікатів, як-то цукри, амінокислоти або електроліти, які легко переносять система кровообігу та які легко засвоюються. Такі рідини типово готують із води для ін'єкції USP. Рідини, звичайно застосовувані для внутрішньовенного (IV) застосування, розкрито в Remington, The Science та Practice of Pharmacy [ibid]. У такій IV рідині pH може варіювати, та типово йому слід дорівнювати 3,5 – 8 pH, як відомо в рівні техніки.

Форми дозування для назального або дихального застосування можна легко скомпонувати як аерозолі, розчини, краплі, гелі або сухі порошки.

Форми дозування для місцевого застосування носової порожнини (назальне застосування) охоплюють аерозолеві композиції та водні композиції під тиском, застосовані до носа насосом під тиском. Композиції, як не є під тиском та адаптовані для назального застосування, складають конкретний інтерес. Придатні для цієї мети композиції містять воду як розріджувач або носій. Водні композиції для застосування до носа можна забезпечувати звичайними наповнювачами, як-то буферувальними засобами, засобами, які модифікують тонус, та подібним. Водні композиції також можна застосовувати до носа розпилюванням.

Форми дозування для назального застосування запропоновано в приладі з контрольованою дозою. Форму дозування можна забезпечити як рідинну композицію для постачання з рідинного дозатора, який має носик для розподілення або отвір для розподілення, через який вимірюють дозу рідинної композиції розподілено після застосування користувачем механізму насоса рідинного розподілювача для інтенсивності нанесення. Такі рідинні розподілювачі звичайно забезпечено резервуаром множинних вимірюваних доз рідинної композиції, доз, які є незначними щодо наступних спрацьовувань насоса. Патрубок розподілення або сопло можна створити придатним для введення в ніздрі споживача для розподілення потоку рідинної композиції в назальну порожнину. В одному втіленні рідинний розподілювач є розподілювачем загального типу, описаного та ілюстрованого в WO2005/044354A1. Розподілювач має футляр, який уміщує механізм вивільнення рідини, який має компресор, закріплений на резервуарі для втримування рідинної композиції. Футляр має, принаймні, одну бічну рукоятку для пальця, яка є внутрішньо пересувною стосовно футляру, щоб піднімати контейнер уверх у футлярі, щоб спричинити стискання та накачку вимірюваної дози композиції зі стовбуру насоса через назальне сопло футляру. Конкретно кращим рідинним розподілювачем є загальний тип, ілюстрований на фігурах 30-40 у WO2005/044354A1.

Композиції аерозолі, наприклад, для застосування вдиханням можуть містити розчин або чисту суспензію активної речовини у фармацевтично прийнятному водному або неводному розчиннику. Композиції аерозолі можна надавати в одиничній або багатодозових кількостях у стерильній формі в герметичному контейнері, який може мати форму патрону або змінного балончику для застосування з пульверизатором або інгалятором. Альтернативно герметичний контейнер може бути засобом одиничного розподілення, як-то інгалятор одиничної назальної дози, або розподілювачем аерозолі, оснащеним дозатором (інгалятор вимірюваної дози), який призначено для розміщення одноразових умістів, які слід випускати.

Якщо форма дозування містить розподілювач аерозолі, він переважно має придатний газ-витискувач під тиском, як-то стиснене повітря, карбон діоксид або органічний газ-витискувач, як-

то гідрофторкарбон (HFC). Придатні гази-випусквачі HFC охоплюють 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан та 1,1,1,2-тетрафторетан. Форми дозування аерозолу також можуть формувати насос-розпилювач. Стиснутий аерозоль може містити розчин або суспензію активної сполуки. Це може потребувати введення додаткових наповнювачів, наприклад, співрозчинників та/або

поверхнево-активних речовин для поліпшення властивостей дисперсії та гомогенності суспензії композиції. Розчин композиції також може потребувати додаткових співрозчинників, як-то етанол. Інші модифікатори наповнювача також можна вводити для поліпшення, наприклад, стабільності та/або смаку, та/або характеристик тонких часточок маси композиції (кількості та/або контуру).

Для фармацевтичних композицій, придатних та/або адаптованих для застосування вдиханням, переважним є те, що фармацевтична композиція є сухою порошковою дихальною композицією. Така композиція може містити порошкову основу, як-то лактоза, глюкоза, трегалоза, манітол або крохмаль, сполуку формули (I) (переважно у формі часточки зменшеного розміру, наприклад, у тонко подрібненій формі), та необов'язково модифікатор дії, як-то L-лейцин або друга амінокислота, целюлоза октаацетат та/або солі металів стеаринової кислоти, як-то магній або кальцій стеарат. Переважно дихальна композиція сухого порошку містить суміш сухого порошку лактози та сполуки формули (I). Переважною лактозою є лактоза гідрат, наприклад, лактоза моногідрат, та/або переважним є сорт лактози для інгаляції та/або лактоз високого сорту. Визначено, що переважним розміром частки лактози є такий, коли 90 % або більше (за масою або за об'ємом) часток лактози мають розмір менший 1000 мікронів (мікрметрів) (наприклад, 10-1000 мікронів наприклад, 30-1000 мікронів) у діаметрі, та/або 50 % або більше часток лактози мають розмір менший 500 мікронів (наприклад, 10-500 мікронів) у діаметрі. Визначено, що кращим, розміром частки лактози є такий, коли 90 % або більше часток лактози мають розмір менший 300 мікронів (наприклад, 10-300 мікронів наприклад, 50-300 мікронів) у діаметрі, та/або 50 % або більше часток лактози мають розмір менший 100 мікронів у діаметрі. Визначено, що необов'язково розміром частки лактози є такий, коли 90 % або більше часток лактози мають розмір менший 100-200 мікронів у діаметрі, та/або 50 % або більше часток лактози мають розмір менший 40-70 мікронів у діаметрі. Найважливіше, це є найкращим, що, приблизно, 3 – 30 % (наприклад, приблизно, 10 %) (за масою або за об'ємом) часток є меншими 50 мікронів або меншими 20 мікронів у діаметрі. Наприклад, без обмеження, придатним сортом лактози для інгаляції є лактоза E9334 (10 % дрібний наповнювач) (Borculo Domo Ingredients, Hanzeplein 25, 8017 JD Zwolle, Netherlands).

Зокрема, для сухих порошкових дихальних композицій необов'язково фармацевтичну композицію для застосування вдиханням можна вводити в множинні герметизовані контейнери для дози (наприклад, які містять композицію сухого порошку), змонтованої вздовж смужки або в середини смужки, придатних для способу інгаляції. Контейнер є здатним до розриву або луціння при потребі, та дозу, наприклад, композиції сухого порошку можна застосовувати інгаляцією через пристрій, як-то DISKUS<sup>®</sup> device, який є в продажу в GlaxoSmithKline. Пристрій для інгаляції DISKUS<sup>®</sup> описано, наприклад, у GB 2242134 A, та в такому пристрої, принаймні, один контейнер для фармацевтичної композиції у формі порошку (контейнер або контейнери, які переважно є множинними контейнерами герметизованої дози, змонтованої вздовж смужки або в середини смужки) установлено між двома елементами, закріпленими один до другого; пристрій містить: способи визначення місця встановлення отвору згаданого контейнера або контейнерів; способи відшаровування елементів на місці отвору щоб відкрити контейнер; та отвір, суміжний з відкритим контейнером, через який споживач може вдихати фармацевтичну композицію в формі порошку з відкритого контейнеру.

Композицію винаходу сполуки формули (I) для інтраназального застосування також можна адаптувати для дозування вдуванням як суху порошкову композицію.

Для форми дозування при застосуванні вдиханням, де сполука формули (I) присутня як сухий порошок або в суспензії, переважним є те, що, вона є у формі частки зменшеного розміру. Переважно форму зменшеного розміру отримують або вона є досяжною тонким подрібненням. Переважний розмір частки зменшеного розміру (наприклад, тонко подрібненні) сполуки або соли визначено величиною D50, приблизно, 0,5 – 10 мікронів (наприклад, яку визначено лазерною дифракцією).

Слід брати до уваги, якщо сполуки формули (I) застосовано в композиції з іншими терапевтичними засобами звичайно застосованими вдиханням, внутрішньовенним, пероральним, місцевим або інтраназальним шляхом, то фармацевтичну композицію можна застосовувати такими ж шляхами.

Композиція може містити 0,1 % – 100 % за масою, наприклад, 10 – 60 % за масою активної речовини залежно від способу застосування. Композиція може містити 0 % – 99 % за масою,

наприклад, 40 % – 90 % за масою носія, залежно від способу застосування. Сполуки формули (I) можна легко застосовувати в кількості, наприклад, 1 мкг – 2 г. Точній дозі, звичайно, слід залежати від віку та стану пацієнта та конкретного вибраного шляху застосування.

Способи біологічного тесту

5 Активність сполуки можна тестувати *in vitro* відповідно наступним аналізам:

1. Активність лужного ферменту SYK

10 Лізат SYK 3 мкл, розбавлений 16-кратно в буфері для аналізу (20 mM TRIS pH 7,4, 0,01 % BSA 0,1 % Pluronic F-68), додавали до лунок 384-лункового чорного планшету малого об'єму Greiner, які містять 0,1 мкл сполуки різних концентрацій або наповнювач ДМСО (остаточно 1,7 %). Наступні 15 хвилин преінкубували при кімнатній температурі, реакцію ініціювали додаванням 3 мкл реагенту субстрату, який містить пептид Y7 Sox, (Invitrogen Cat. # KNZ3071, остаточно 5 мкМ), ATP (остаточно 35 мкМ) та  $MgCl_2$  (остаточно 10 мМ) у буфері для аналізу. Реакцію інкубували при кімнатній температурі перед вимірюванням інтенсивності флуоресценції ( $\lambda_{ex}$  360/ $\lambda_{em}$  485) на зчитувачеві планшету Envision (Perkin Elmer Life Sciences, Waltham, MA, US) при 15 хвилинах та 55 хвилинах після додавання субстрату.

Сполуки прикладів тестували, по суті, як описано вище, та знаходили  $pK_{I_{50}}$ , яка дорівнює 5,5 – 7,5. Сполуки прикладів 1 – 8 тестували, по суті, як описано вище та в цьому аналізі знаходили середню величину  $pK_{I_{50}} \geq 6,0$ . Сполуку прикладу 2 тестували, по суті, як описано вище та знаходили  $pK_{I_{50}}$ , яка дорівнює 7,1.

20 Спеціалісту в рівні техніки слід розуміти, що аналізи зв'язування *in vitro* та аналізи, базовані на функціональній активності клітини, піддані мінливості. Отже, слід розуміти, що вказані вище величини  $pK_{I_{50}}$  є тільки типовими.

Виготовлення лізату SYK

i. Виготовлення лізатів клітини Ramos

25 В-клітини Ramos (В-клітини людини лімфома Burkitt, клону 296,4C10, ATCC) культивували в суспензії середовища для вирощування (RPMI-1640, Sigma; доповненого 2 mM L-глутаміну, Gibco; 10 mM Нерес, Sigma; 1 mM натрій пірувату, Sigma; 10 об'єм. % термоінактивованого FCS, Gibco). Клітини вирощували в Corning Cellstacks (6360  $cm^2$ ) в об'ємі 1 літр, життєздатність та густину клітини контролювали щодобово. Клітини підтримували при  $<1,5 \times 10^6$ /мл та життєздатності  $>92$  %

Режими укрупненого масштабу продукування створили з аліквот інтермедіату укрупненого масштабу (LSIA's) заморожених клітин Ramos, як тут знайдено, щоб надавати більшу відтворюваність ніж продукування від культури тривалого зростання клітин Ramos.

Режим укрупненого масштабу продукування клітин отримано за чотири етапи:

- 35 1. Відтавання LSIA в 1 x Cellstack (набір клітини);
2. Поширення культури в 4 x Cellstack;
3. Поширення від 4 до 12 x Cellstacks;
4. Збирання всіх 12 Cellstacks

40 Cellstack збирали в 2 л посудини для центрифугування, застосовуючи центрифугу Sorvall Mistral centrifuge, 2000 оберт/хвил, 10 хвилин, 4 °C. ( $2 \text{ л} \times 2 \times 10^6$  клітин/мл =  $4 \times 10^9$  сукупних клітин)

(Примітки для укрупненого масштабу клітини: якщо густина клітини перевершувала  $1,8 \times 10^6$ /мл або життєздатність падала нижче 90 %, препарат Syk, отриманий після стимулювання, вірогідно був нижчої активності).

45 Також, повторний пасаж клітин Ramos здавалось має шкідливий вплив на активність Syk, коли зростання клітини зроблено при масштабі (не слід уявляти, що це стан культур малого масштабу) – це завжди рекомендовано для застосування LSIA та модульного укрупненого масштабу для приготувань укрупненого масштабу.

ii. Стимулювання клітин Ramos анти-IgM Ab для продукування лізатів препарату Syk &

50 Клітини стимулювали при  $20 \times 10^6$  клітинах/мл, застосовуючи антитіло анти-IgM 15 мкг/мл (остаточна концентрація). Наступний збір клітин (як описано вище), повний –  $4 \times 10^9$  клітин, суспендували в 180 мл попередньо нагрітого (37 °C) DPBS в 500 мл посудині для центрифугування Corning. Антитіло анти-IgM 20 мл при 150 мкг/мл додавали до кожної 500 мл посудини для центрифугування. (робочі матеріали виготовляли в попередньо нагрітому до 37 °C DPBS). Клітин інкубували точно протягом 5 хвилин при 37 °C, а потім – додавання антитіла анти-IgM. Після 5 хвилин стимулювання до кожної посудини додавали 300 мл охолодженого льодом DPBS для зупинки стимулювання (температура краплі, приблизно 12 °C), потім клітини центрифугували при 2000 оберт/хвил. (Sorvall Legend RT+ центрифуга – попередньо охолоджені до 4 °C). Клітини промивали ресуспендуванням в охолодженому льодом DPBS та центрифугували, як указано вище. Потім осад клітин після центрифугування



піддавали лізису в охолодженному льодом буфері для лізису, який містить 1 % тритон-х-100 при співвідношення 150 мкл/1 × 10<sup>7</sup> клітин (тобто 48 мл буферу для лізису). Після додавання буферу для лізису клітини продовжували наносити піпеткою & вниз & на лід протягом 15 хвилин. Прозорий лізат потім отримували центрифугуванням (Sorvall Evolution RC (SLA-1500 ротор, приблизно 20,000 г (приблизно 14500 оберт/хвил), 45 хвил., 4 °C).

Лізат аліквотували, швидко заморожували на сухому льоді та зберігали при -80 °C до аналізу.

Матеріали

Клітини Ramos: В-клітини людини лімфоми Burkitt, клону 296,4C10 (ATCC).

Середовище для вирощування: 500 мл RPMI, 10 % теплий інактивований FCS, 2 mM L-глутамін, 2 mM HEPES, 1 mM натрій піруват.

RPMI: Sigma R0883, запас CT5652

Ембріональна сироватка теляти: Gibco 10099-141, запас CT2509

L-Глутамін: 200 mM, Gibco 25030, запас CT3005

HEPES: 1M, Sigma H0887, запас CT5637

Натрій піруват: 100 mM, Sigma S8636, запас CT7741

Анти-IgM Ab: кози, анти-людський IgM ((Fab')<sub>2</sub> фрагменти) в PBS. Інвітроген, виготовлений на замовлення (азид-вільний та низькі рівні ендотоксину). Каталог №. NON0687, Lot 1411913. 2,74 мг/мл.

D-PBS: забуферений фосфатом Дульбекко фізрозчин Sigma D8537

Буфер для лізису: 50 mM TRIS pH 7,5+150 mM NaCl+1 % Тритон-X-100+2 mM EGTA + коктейль 1:100 розведеного інгібітору (коктейль набору II інгібітору фосфатази, калбіохім кат. № 524625 та коктейль набору V інгібітору протеази, калбіохім кат. № 539137)

Тритон-X-100: Roche 10 789 704 001 (GI 198233X, SC/159824). Виготовляють як 20 % запас у воді.

EGTA: Sigma E4378. Тверду речовину додано безпосередньо до буферу.

2. Аналізи активності В-клітини

2.1. аналіз Ramos pErk

Принцип аналізу

В-клітини Ramos (В-клітини лімфоми Burkitt людини) стимулювали, застосовуючи анти-IgM. Результатом є поповнення SYK до рецептора В-клітини. Наступне автофосфорилування Syk призводить до ініціювання сигнального каскаду, що має результатом активацію В-клітини через Erk MAP-шлях кінази. Результатом є фосфоритування Erk, та подальший лізис клітини виявляли аналізом імунного захоплення.

Стимулювання клітини Ramos анти-IgM

Клітини розміщували в 96-лункові поліпропіленові планшети при щільності середовища для аналізу 2,5 × 10<sup>5</sup>/лунку в об'єм 25 мкл (RPMI, який містить 10 % інактивованої нагріванням ембріональної сироватки теляти, 1 % L-глутамін). Додавали 25 мкл відповідно розбавленого розчину сполуки, та планшет інкубували протягом 30 хвил. при 37 °C з 5 % CO<sub>2</sub>. Клітини стимулювали 5 мкл Fab'<sub>2</sub> фрагментами козла анти-людини IgM (5 мкг/мл остаточно) протягом 7 хвил. при 37 °C. Клітини піддали лізису додаванням 55 мкл 2x RIPA-буферу для лізису протягом 2 год. при 4 °C. Лізат можна заморожувати на цій стадії при -80 °C.

Аналіз pErk MSD

50 мкл лізат клітин переносили до 96-лункового планшету MSD, покритого іммобілізованим антитілом анти-pErk1/2 (Thr/Tyr: 202/204; 185/187), та інкубували протягом 16 годин при 4 °C або 3 годин при кімнатній температурі. Планшет промивали та додавали антитіло визначення анти-pErk (25 мкл/лунку) протягом 1 год. при кімнатній температурі. Це видаляли, додавали 150 мкл MSD-буферу зчитування, та визначали отриманий у результаті сигнал електрохемілюмінесценції.

Виготовлення сполуки

Сполуку отримували як 10 mM запас у ДМСО, та отримували серії розбавлень у ДМСО, застосовуючи 9 послідовних 5-кратних розбавлень. Ці серії розбавлень потім розбавляли 1:100 середовищем для аналізу для остаточного діапазону концентрації

для тестування 5 × 10<sup>-5</sup> – 2,56 × 10<sup>-11</sup>M. Розчини сполуки отримували, застосовуючи автоматичні роботизовані системи додавання піпеткою Biomek 2000 та Biomek Nx.

Сполуки прикладів 1-4, 6, 7, 9, 10-12, 15-17, 19, 20, 22, 24, 26-39, 41, 45, 46, 48 та 49 тестували, по суті, як описано вище, та знаходили, що вони мають середні величини pK<sub>50</sub> 5,2 – 6,8. Сполуки прикладів 1, 2, 3 та 4 тестували, по суті, як описано вище, та знаходили, що вони мають у цьому аналізі середні величини pK<sub>50</sub> ≥ 6,0.

Спеціалісту в рівні техніки слід розуміти, що аналізи зв'язування *in vitro* та базовані на клітині аналізи функціональної активності піддаються змінності. Отже, слід розуміти, що величини  $pK_{I_{50}}$  надано вище тільки як приклади.

Інтермедіати та приклади

- 5 Загальне  
Усі температури – в °C.  
BOC – трет-бутоксикарбоніл  
BOC<sub>2</sub>O – Ди-трет-бутил гідрогенкарбонат  
BuOH – бутанол
- 10 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> – цезій карбонат  
DXM / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – дихлорметан  
DEAD – діетилазодикабоксилат  
Діоксан – 1,4-діоксан  
DIPE – N, N-діізопропілетиламін
- 15 DMSO – диметилсульфоксид  
DME – 1, 2-диметоксиетан  
DMF – N, N-диметилформамід  
Dppf – 1,1'-біс(дифенілрфосфіно)фероцен  
EA – етилацетат
- 20 EDC – N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід  
Et<sub>3</sub>N – триетиламін  
Етер – діетилетер  
EA / EtOAc – етилацетат  
h – години
- 25 HCl – гідроген хлорид  
HOBT – 1-гідроксибензотриазол  
ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія  
K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> – калій карбонат  
KOH – калій гідроксид
- 30 RXMC – рідинна хроматографія – мас- спектрометрія  
MDAP – мас-спрямована автоматизована препаративна хроматографія  
хвил. – хвилини  
NaHCO<sub>3</sub> – натрій гадрогенкарбрнат  
NH<sub>4</sub>Cl – амоній хлорид
- 35 NMP – N-метилпіролідон  
PEPPI – піридин-підсилене попередньо каталізоване отримання стабілізації та ініціювання  
Pd/C – паладій на вуглецю  
PdCl<sub>2</sub>.dppf – [1, 1'- біс(дифенілрфосфіно)фероцен] дихлорпаладій  
Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> або Тетракіс – тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0)
- 40 Пінакон диборан– 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксобооролан  
к.т. – кімнатна температура  
Rt – час утримання  
SiO<sub>2</sub> – діоксид силіцію  
TEA– триетиламін
- 45 Tf – трифлуорметансульфоніл  
ТФОК– трифлуороцтова кислота  
ТГФ – тетрагідрофуран  
ТШХ/тшх– тонкошарова хроматографія  
Спектри <sup>1</sup>H ЯМР реєстрували, застосовуючи Bruker DPX 400 МГц, відносно
- 50 тетраметилсилану.  
Мас-спектри реєстрували на спектрометрі SHIMADZU LCMS 2010 EV, застосовуючи позитивне/негативне електророзпилювання. Виготовлення зразку робили в 100 % метанолі, та зразки інжектували прямо через отвір для інжекування
- 55 Способи хроматографії на діоксиді силіцію охоплюють автоматизовані способи (Flashmaster, Biotage SP4) або ручну хроматографію на розфасованих у патронах (SPE) або вручну впакованих флеш-колонках.  
Коли ім'я торгівельного постачальника надано після назви сполуки або реагенту, наприклад, "сполука X (Aldrich)" або "сполука X / eg Aldrich", це означає, що сполуку X отримано від торгівельного постачальника, тобто названого торгівельного постачальника.

Подібно, коли посилання на літературу або патент надано після назви сполуки, наприклад, сполука Y (EP 0 123 456), це означає, що сполуку можна отримувати як описано в назві посилання.

Назви у вищеназваних прикладах можна отримувати, застосовуючи програму назви сполуки "ACD Name Pro 6,02".

Загальний спосіб ВЕРХ:

ВЕРХ виконували, застосовуючи колонку X-Bridge C18 250 × 4,6 мм, 5 мікронів при 267 нм. Потік у колонці був 1 мл / хвил., та застосовані розчинники – 0,1 % ТФОК у воді якості ВЕРХ способу (А) та 0,1 % ТФОК в MeCN градієнту якості способу (В), з об'ємом ін'єкції 10 мкл. Виготовлення разку при 250 млн<sup>-1</sup> у воді:MeCN.

Спосіб описано нижче.

Час (хвил.)	A	B%
0,01	90	10
9,00	10	90
11,00	0	100
20,00	0	100
20,01	90	10
25,00	90	10

Загальні способи РХ-МС:

Спосіб-А

РХ-МС виконували, застосовуючи колонку X-bridge C18 150 × 4,6 мм, 5 мікронів. Визначення УФ робили при довжині хвилі максимуму абсорбції (вказано на окремих спектрах). Мас-спектри реєстрували на спектрометрі SHIMADZU LCMS 2010EV, застосовуючи позитивне/негативне електророзпилювання. Потік у колонці був 1 мл / хвил., та застосовані розчинники – 0,1 % мурашина кислота у воді якості ВЕРХ способу (А) і 0,1 % мурашиної кислоти в MeCN якості ВЕРХ способу (В), з об'ємом ін'єкції 10 мкл. Виготовлення зразку при 250 млн<sup>-1</sup> в MeCN + вода.

Спосіб описано нижче.

Час (хвил.)	A	B%
0,01	90	10
5,00	10	90
6,00	0	100
10,00	0	100
10,01	90	10
12,00	90	10

Спосіб-В

РХ-МС виконували, застосовуючи колонку X-bridge C18 150 × 4,6 мм, 5 мікронів. Визначення УФ робили при довжині хвилі максимуму абсорбції (вказано на окремих спектрах). Мас-спектри реєстрували на спектрометрі SHIMADZU РХМС 2010 EV, застосовуючи позитивне/негативне електророзпилювання. Потік у колонці був 1 мл / хвил., та застосовані розчинники – 0,05 % амоній ацетат у воді якості ВЕРХ способу (А) та 0,05 % амоній ацетат в метанолі якості ВЕРХ способу (В) з ін'єкційним об'ємом 10 мкл. Виготовлення зразку при 250 млн<sup>-1</sup> у MeOH + воді.

Спосіб описано нижче.

Час (хвил.)	A	B%
0,01	90	10
5,00	10	90
6,00	0	100
10,00	0	100
10,01	90	10
12,00	90	10

Спосіб С

РХ/МС (Aglient) виконували на колонці HALO C18, (50 мм x 4,6 мм, діаметр пакування 2,7 мкм) при 40 градусах за Цельсієм, елюючи розчином мурашиної кислоти у воді 0,1 об'єм. % (розчинник А) та розчином мурашиної кислоти в ацетонітрилі 0,1 об'єм. % (розчинник В),

застосовуючи наступний градієнт елюювання 0-1 хвил. 5 % В, 1-2,01 хвил. 95 % В, 2,01 – 2,5 хвил. 5 % В при швидкості потоку 1,8 мл/ хвил... Визначене УФ – сумарний сигнал при довжин хвилі: 214 нм та 254 нм. МС: джерело іонів: ESI; потік сушильного газу: 10 л/хвил.; тиск у розпилювачі: 45 фунт/кв.дюйм; температура сушильного газу: 330 °С; капілярна напруга: 4000 вольт.

Спосіб препаративної ВЕРХ, застосований для очищення сполуки прикладу 5:

Препаративну ВЕРХ виконували на Waters Delta 600, застосовуючи колонку Gemini C18 150 × 21,2 мм, 5 мікронів, з визначенням УФ при 251 нм на детекторі УФ. Потік у колонці був 21 мл/хвил., та застосовані розчинники – 0,1 % ТФОК у воді якості ВЕРХ способу (А) та 0,1 % ТФОК в ацетонітрилі якості ВЕРХ способу (В). Зразок отримували у воді & ацетонітрилі 1:1.

Спосіб описано нижче.

Час (хвил.)	В%
0,01	25
5,5	55
5,51	100
9,0	100
9,01	25
11	25

Спосіб препаративної ВЕРХ, застосований для очищення сполуки прикладу 6:

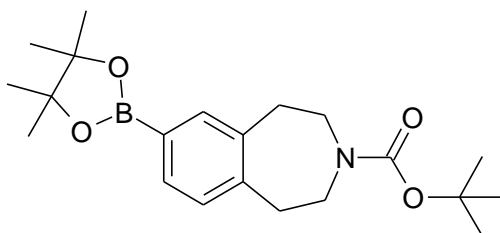
Препаративну ВЕРХ виконували, застосовуючи колонку ACE C<sub>18</sub> 250 × 21,2 мм, 5 мікронів, з визначенням УФ при 249 нм на детекторі PDA. Потік у колонці був 21 мл/хвил., та застосовані розчинники – 0,1 % ТФОК у воді якості ВЕРХ способу (А) та 0,1 % ТФОК в MeCN градієнту якості способу (В). Зразок отримували в суміш води та ацетонітрилу.

Спосіб описано нижче.

Час (хвил.)	В%
0,01	30
7,00	50
8,00	100
12,00	100
12,01	30
14,00	30

Інші сполуки, очищені препаративною ВЕРХ, очищували способами, подібними описаним вище, наприклад, 5 та 6

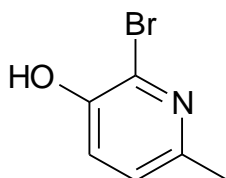
Інтермедіат 1: 1,1-диметилетил 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилат



До дегазованої суміші 1,1-диметилетил 7-[[[(трифлуорметил)сульфоніл]окси]-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилату (9,9 г) (який можна отримувати згідно з J. Med Chem. 2007, 50(21) 5076-5089), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксобо́ролану (7,6 г), калій ацетату (7,3 г) та dppf (0,833 г) в діоксані (165 мл) додавали PdCl<sub>2</sub>dppf·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,2 г). Реакційну суміш знов дегазували циклами – азот/вакуум. Її нагрівали при 100 °С протягом 18 год. Її розбавляли етилацетатом та фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували, що дало сирий продукт. Його очищали хроматографією на колонці, елюючи 0-6 % градієнтом етилацетату в гексані, що дало бажану сполуку як білу тверду речовину (6,2 г)

РХМС (спосіб В): Rt=8,00 хвил., [MН]<sup>+</sup>-100=274 (втрата групи ВОС – як артефакт умов на мас-спектрометрі)

Інтермедіат 18, 2-бром-6-метил-3-піридинол



До розчину 5-гідрокси-2-метилпіридину (є в продажу, eg Aldrich, 44,5 г) у піридині (400 мл) додавали краплями протягом 30 хвил. при кімнатній температурі розчин бром (71,64 г) у піридині (550 мл). Реакційну суміш перемішували протягом додаткових 1,5 год. Реакційну суміш

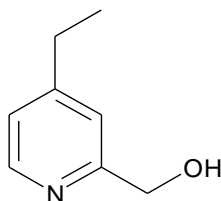
5

заливали у воду (4 літри), перемішували протягом кількох хвилин та екстрагували діетиловим етером (4 × 300 мл). Комбіновані органічні фази сушили над натрій сульфатом та концентрували у вакуумі, що дало коричневу тверду речовину, яку очищали через діоксид силіцію, застосовуючи систему 0-30 % етилацетату в гексані, що дало бажану сполуку як бежеву тверду речовину, 37 г.

10

ЯМР  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  мн $^{-1}$  10,43 (1H, s, OH), 7,16 мн $^{-1}$  (1H, d, CH), 7,06 (1H, d, CH), 2,31 (3H, s,  $\text{CH}_3$ )

Інтермедіат 19, (4-етил-2-піридиніл)метанол



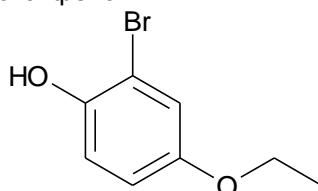
Розчин 4-етилпіридину (є в продажу, наприклад, Sigma-Aldrich) (10,7 г), амоній пероксидисульфату (45,6 г) та концентрованої сульфатної кислоти (4,5 мл) у метанолі (150 мл)/воді (70 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 24 год. Реакційну суміш повільно додавали у водний натрій гідроксид та екстрагували хлорформом (4 × 500 мл). Її сушили над натрій сульфатом, концентрували у вакуумі та очищали через діоксид силіцію, застосовуючи 0-60 % етилацетат у гексані, що дало бажану сполуку, 1,16 г

15

Мас-спектрометрія:  $[\text{M}]^+ = 138,0$

20

Інтермедіат 20, 2-бром-4-(етилокси)фенол

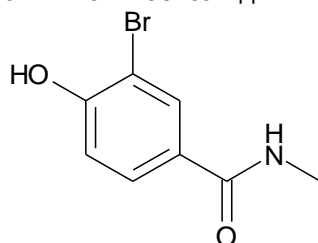


До розчину 4-(етилокси)фенолу (є в продажу, eg Aldrich) (1,0 г) у хлорформі (5 мл) охолодженого до 0°C краплями додавали бром (1,26 г) протягом 20 хвил. Отриману суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. до послідовного промивання водним натрій бікарбонатом та розсолем. Органічні фази сушили над натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі, що дало бажану сполуку, 1,8 г

25

РХМС (спосіб А):  $R_t=6,52$  хвил.,  $[\text{M}]^+=215, 217$

Інтермедіат 65, 3-бром-4-гідрокси-N-метилбензамід



30

До перемішаного розчину 3-бром-4-гідроксибензойної кислоти (є в продажу) (2,0 г), EDC (2,65 г), НОВТ (1,41 г) та TEA (6,2 мл) у ДХМ (60 мл) додавали метиламін гідроксид (1,87 г). Його перемішували при 25-30 °C протягом 16 год. Розчинник видаляли під зниженим тиском. Залишок розчиняли у воді та екстрагували етилацетатом. Органічні фази сушили (натрій сульфат) та концентрували у вакуумі, що дало бажану сполуку, 0,57 г

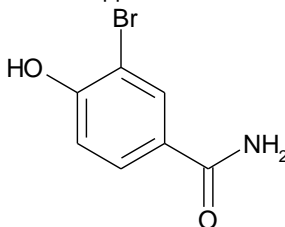
35

РХМС (спосіб В):  $R_t=4,76$  хвил.

Інтермедіат 66 отримували подібно, застосовуючи відмінний амін.

Інтермедіат	Амін	Кількість	Визначення характеристик
66 3-бром-4-гідрокси-N, N-диметилбензамід	Диметиламін, гідрогенхлорид	0,52 г	РХМС (спосіб В): Rt=5,21 хвил., [МН] <sup>+</sup> = 244, 266

Інтермедіат 67, 3-бром-4-гідроксибензамід



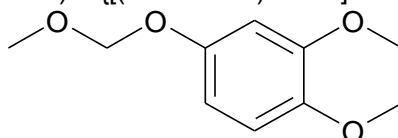
5

До перемішаного розчину 3-бром-4-гідроксибензойної кислоти (0,5 г) та ДМФ (0,1 мл) у ДХМ (10 мл) додавали краплями оксаліл хлорид (0,6 мл). Після перемішування протягом 2 год. через розчин продували газ аміак. Після завершення реакції згідно ТШХ розчинник видаляли під зниженим тиском. Залишок розчиняли у воді та екстрагували етилацетатом. Органічні фази сушили над натрій сульфатом та концентрували у вакуумі, що дало бажану сполуку, 0,18 г

10

РХМС (спосіб А): Rt=4,33 хвил., [МН]<sup>+</sup>= 216, 218

Інтермедіат 68 1,2-біс(метилокси)-4-[[[(метилокси)метил]окси]бензол

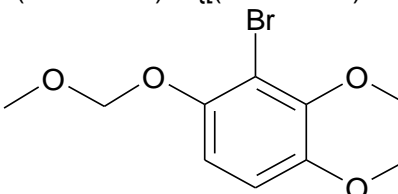


До перемішаного розчину 3,4-біс(метилокси)фенолу (є в продажу, Alfa Aesar) (1,0 г) та DIPEA (2,28 мл) у ДХМ (15 мл) додавали хлорметил метил-етер (0,74 мл) при 0 °С. Після перемішування при 25-30 °С протягом 17 год., реакційну суміш промивали розбавленою хлоридною кислотою та насиченим водним натрій бікарбонатом. Її сушили над натрій сульфатом та очищали через діоксид силіцію, елюючи 0-5 % етилацетатом у гексані, що дало бажану сполуку, 0,80 г

15

РХМС (спосіб А): Rt=5,99 хвил., [МН]<sup>+</sup>= 199

Інтермедіат 69 2-бром-3,4-біс(метилокси)-1-[[[(метилокси)метил]окси]бензол

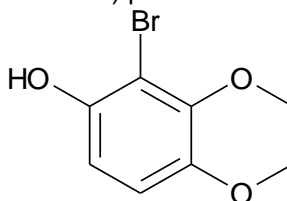


До перемішаного розчину 1,2-біс(метилокси)-4-[[[(метилокси)метил]окси]бензолу (4,0 г) та TMEDA (3,93 мл) у сухому діетилетері (50 мл) додавали трет-бутиллітій (1,7М у пентані, 23,76 мл) при -70 °С. Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 1 год. до додавання бром (0,15 мл). Реакційну суміш перемішували 0 °С протягом 3 год. Реакційну суміш гасили додаванням 20 % водного натрій дитіоніту та екстрагували етилацетатом. Органічні фази промивали розбавленою хлоридною кислотою, водним натрій бікарбонатом, розсолон та сушили над натрій сульфатом, що дало сирий продукт. Його очищали через діоксид силіцію, елюючи 0-10 % етилацетатом у гексані, що дало бажану сполуку, 1,4 г

25

Мас-спектрометрія: [МН]<sup>+</sup>= 277, 279

Інтермедіат 70, 2-бром-3,4-біс(метилокси)фенол

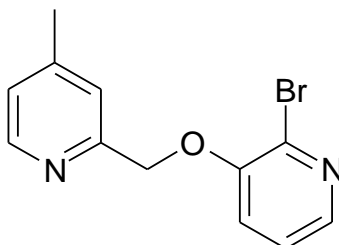


30

- До перемішаного розчину 2-бром-3,4-біс(метилокси)-1-{{(метилокси)метил}окси}бензолу в метанолі (10 мл) додавали хлоридну кислоту (12 М, 0,12 мл) при 25С. Реакційну суміш перемішували при 40 °С протягом 5 год. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом та насиченим водним натрій бікарбонатом. Органічні фази промивали розсолон, сушили над натрій сульфатом та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали через діоксид силіцію, елюючи 0-4 % етилацетатом у гексані, що дало бажану сполуку, 0,65 г

РХМС (спосіб В): Rt=5,58 хвил., [МН]<sup>+</sup> = 233

Інтермедіат 2: 2-бром-3-{{(4-метил-2-піридиніл)метил}окси}піридин

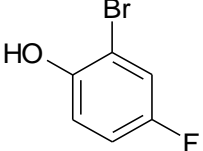
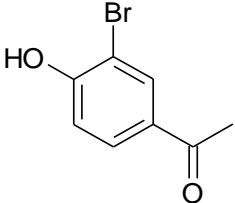
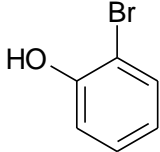
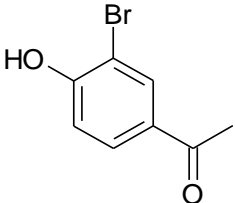
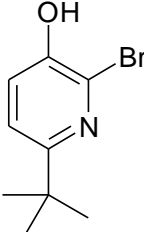
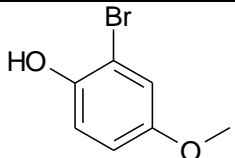
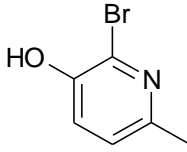


- Суміш 2-бром-3-піридинолу, (що є у продажу, наприклад, фірми eg Aldrich) (2,9 г) та калій карбонат (6,94 г) в ДМФ (25 мл) перемішували протягом 20 хвил до додавання 2-(хлорметил)-4-метилпіридин гідрогенхлориду (для виготовлення дивись WO 2008/141011) (3 г). Її перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш заливали в лід/воду, та створену тверду речовину збирали фільтруванням, промивали гексаном та сушили, що дало бажану сполуку, 2,87 г (61 %).

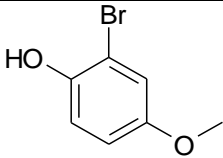
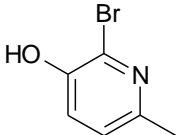
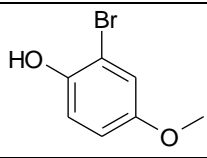
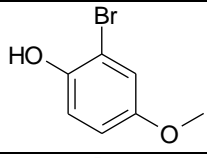
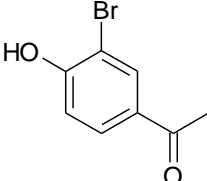
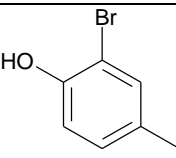
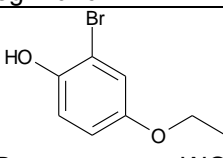
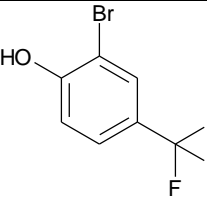
РХМС (спосіб А): Rt=4,27 хвил., [МН]<sup>+</sup> = 279, 281.

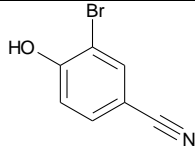
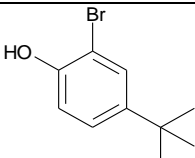
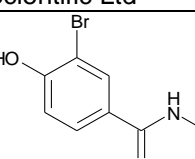
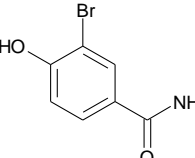
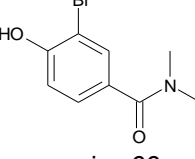
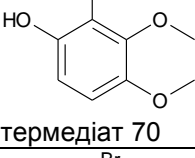
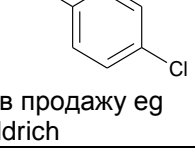
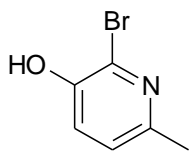
Наступні інтермедіати отримували подібно:

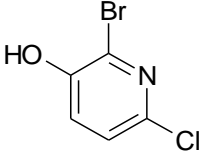
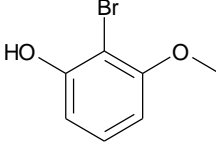
Інтермедіат	Засіб алкілювання	Фенол	Кількість	Визначення характеристик
3 2-({[2-бром-3-(метилокси)феніл]окси}метил)-4-метилпіридин	2-(хлорметил)-4-метилпіридин, гідрогенхлорид	<p>Виготовлення: J. Organic Chem.2003, 68 (4) 1401-1408</p>	1,9г. (39 %)	РХМС (спосіб А): Rt=5,16 хвил., [МН] <sup>+</sup> = 308, 310
4 2-({[2-бром-5-(метилокси)феніл]окси}метил)-4-метилпіридин	2-(хлорметил)-4-метилпіридин, гідрогенхлорид	<p>Виготовлення: Synthetic Communications, 2007, 37 (2) 323-328</p>	3 г. (59 %)	РХМС (спосіб А): Rt=5,71 хвил., [МН] <sup>+</sup> = 308, 310
5 1-(3-бром-4-{{(4-метил-2-піридиніл)метил}окси}феніл)етанон	2-(хлорметил)-4-метилпіридин, гідрогенхлорид	<p>Виготовлення: WO 2010/102154</p>	2,6г. (49 %)	РХМС (спосіб А): Rt=5,29 хвил., [МН] <sup>+</sup> = 320, 322

6 2-[[2-бром-4-флуорфеніл) окси]метил]-4-метилпіридин	2-(хлорметил)-4- метилпіридин, гідрогенхлорид	 є в продажу (Aldrich)	1,3г. (81 %)	PXMC (спосіб B): Rt=7,39 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 296, 298
7 1-{3-бром-4-[(2- піразинілметил)окси]феніл} етанон	2-(хлорметил) піразин (Виготовлення WO 2010/ 132615	 Виготовлення: WO 2010/102154	*3,1г. (35 %)	PXMC (спосіб B): Rt=5,29 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 307, 309
8 2-[[2-бромфеніл)окси] метил]-4-(метилокси) піридин	2-(хлорметил)-4- (метилокси) піридин, гідрогенхлорид є в продажу eg ABCR GmbH	 є в продажу eg Aldrich	3,0г. *(99 %)	PXMC (спосіб A): Rt=4,53 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 294, 296
9 1-{3-бром-4-[(2- піридинілметил)окси] феніл}етанон	2-(Бромметил) піридин гідрогенбромід є в продажу (Aldrich)	 Виготовлення: WO 2010/102154	#11,6г. (74 %)	ВЕРХ: Rt=10,31 хвил. Мас- спектрометрія: [MH] <sup>+</sup> = 305,9
21 2-бром-6-(1,1-диметиле- тил)-3-[[4-метил-2- піридиніл)метил]окси]піридин	2-(хлорметил)-4- метилпіридин, гідрогенхлорид	 Виготовлення: Інтермедіат 63	0,23 г	Мас- спектрометрія: [MH] <sup>+</sup> = 334,9
22 2-((2-бром-4-(метилокси) феніл)окси)метил)піридин	2- (Бромметил)піридин гідрогенбромід є в продажу (Aldrich)	 є в продажу eg TCI (Європа)	#10,38 г.	PXMC (спосіб A): Rt=7,86 хвил. [MH] <sup>+</sup> = 294, 296
23 2-[[2-бром-6-метил-3- піридиніл)окси] метил]піразин	2-(хлорметил) піразин	 Виготовлення: Інтермедіат 18	*1,19 г.	ВЕРХ: Rt=8,66 хвил.



24 2-({[2-бром-4-(метилокси)феніл]окси}метил)піразин	2-(хлорметил)піразин	 є в продажу eg Apollo Scientific Ltd.	*2,3 г.	ВЕРХ: Rt=9,54 хвил.
25 2-бром-6-метил-3- {[(4-метил-2-піридиніл) метил]окси}піридин	2-(хлорметил)-4- метилпіридин, гідрогенхлорид		11,3 г.	Мас- спектрометрія: [МН] <sup>+</sup> = 292,9, 295 РХМС (Спосіб): Rt=6,53 хвил. [МН] <sup>+</sup> = 293, 295
26 2-({[2-бром-4-(метилокси)феніл]окси}метил)-4- (метилокси)піридин	2-(хлорметил)-4- (метилокси) піридин є в продажу eg ChemBridge		0,886 г.	Мас- спектрометрія: [МН] <sup>+</sup> = 323,9
27 2-({[2-бром-4-(метилокси)феніл]окси}метил)-4- метилпіридин	2-(хлорметил)-4- метилпіридин, гідрогенхлорид		0,68 г.	Мас- спектрометрія: [МН] <sup>+</sup> = 307,9
28 1-[3-бром-4-({[4-(метилокси)- 2-піридиніл]метил} окси)феніл]етанон	2-(хлорметил)-4- (метилокси) піридин		#0,35 г.	Мас- спектрометрія: [МН] <sup>+</sup> = 335,9
29 2-({[2-бром-4-метилфеніл] окси}метил)-4-метилпіридин	2-(хлорметил)-4- метилпіридин, гідрогенхлорид	 є в продажу наприклад, eg Aldrich	1,0 г.	РХМС (спосіб В): Rt=7,64 хвил., [МН] <sup>+</sup> = 292, 294
30 2-({[2-бром-4- (етилоксифеніл]окси} метил)-4-метилпіридин	2-(хлорметил)-4- метилпіридин, гідрогенхлорид	 Виготовлення: WO 2008079610	1,1 г.	РХМС (спосіб А): Rt=7,59 хвил., [МН] <sup>+</sup> = 322, 324
31 2-({[2-бром-4-(трифлуор- метилфеніл]окси}метил)-4- метилпіридин	2-(хлорметил)-4- метилпіридин, гідрогенхлорид	 є в продажу eg Fluorochem	1,3 г.	РХМС (спосіб В): Rt=7,64 хвил., [МН] <sup>+</sup> = 346, 348

32 3-бром-4-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси}бензонітрил	2-(хлорметил)-4-метилпіридин, гідрогенхлорид	 є в продажу eg Aldrich	1,1 г.	PXMC (спосіб B): Rt=6,95 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 303, 305
33 2-([2-бром-4-(1,1-диметилетил)феніл]окси)метил-4-метилпіридин	2-(хлорметил)-4-метилпіридин, гідрогенхлорид	 є в продажу eg Apollo Scientific Ltd	0,77 г.	Мас-спектрометрія: [MH] <sup>+</sup> = 333,9
71 3-бром-N-метил-4-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси}бензамід	2-(хлорметил)-4-метилпіридин, гідрогенхлорид	 Інтермедіат 65	0,54 г.	PXMC (спосіб B): Rt=6,44 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 335, 337
72 3-бром-4-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси}бензамід	2-(хлорметил)-4-метилпіридин, гідрогенхлорид	 Інтермедіат 67	0,49 г.	PXMC (спосіб A): Rt=6,20 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 321, 323
73 3-бром-N, N-диметил-4-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси}бензамід	2-(хлорметил)-4-метилпіридин, гідрогенхлорид	 Інтермедіат 66	0,51 г.	PXMC (спосіб B): Rt=6,54 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 349, 351
74 2-([2-бром-3,4-біс(метилокси)феніл]окси)метил-4-метилпіридин	2-(хлорметил)-4-метилпіридин, гідрогенхлорид	 Інтермедіат 70	0,547 г.	PXMC (спосіб B): Rt=5,07 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 338, 340
75 2-([2-бром-4-хлорфеніл]окси)метил-4-метилпіридин	2-(хлорметил)-4-метилпіридин, гідрогенхлорид	 є в продажу eg Aldrich	0,63 г.	PXMC (спосіб A): Rt=7,75 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 313,85
85 2-бром-6-метил-3-([4-(метилокси)-2-піридиніл)метил]окси}піридин	2-(хлорметил)-4-(метилокси)піридин		1,80 г.	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ <sup>+</sup> млн <sup>-1</sup> 8,40 (1H, d, CH), 7,52 (1H, d, CH), 7,24 (1H, d, CH), 7,14 (1H, d, CH), 6,96 (1H, s), 6,95 (1H, m, 1H), 5,23 (2H s, CH <sub>2</sub> ), 3,85 (3H,

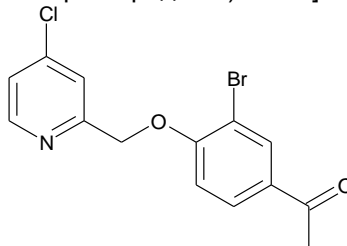
				s, OMe), 2,39 (3H, s, Me)
86 2-бром-6-хлор-3- {[(4-метил-2-піридиніл)метил] окси}піридин	2-(хлорметил)-4- метилпіридин, гідрогенхлорид	 є в продажу наприклад, Combi-Blocks Inc.	0,21 г.	PXMC (спосіб A): Rt=6,92 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 314,85
87 2-({[2-бром-3- (метилокси)феніл] окси}метил)піразин	2-(хлорметил) піразин		2,10 г.	PXMC (спосіб C): Rt=1,51 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 295, 296,9

\* Інтермедіат 8 очищали хроматографією на колонці, елюючи 0-20 % етилацетатом у гексані

\* Очищали через діоксид силіцію, елюючи з градієнтом етилацетату в гексані, збільшуючи етилацетат до продукту елювання

5 # Робили розподіленням між етилацетатом та водним амоній хлоридом. Органічні фази сушили натрій сульфатом та концентрували у вакуумі, що дало бажану сполуку.

Інтермедіат 34, 1-(3-бром-4-{[(4-хлор-2-піридиніл)метил]окси}феніл)етанон

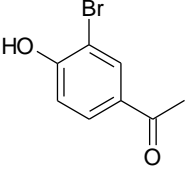
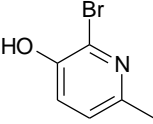


10 До перемішаного розчину (4-хлор-2-піридиніл)метанолу (що є в продажу фірми eg Aldrich) (0,2 г) в ТГФ (5 мл) додавали 1-(3-бром-4-гідроксифеніл)етанон (0,3 г) та трифенілфосфін (0,547 г). Його перемішували протягом 10 хвил. при охолодженні та повільному додаванні DEAD (0,363 г). Його перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш розподіляли між водою та етилацетатом. Водну речовину знов екстрагували етилацетатом, та комбіновані органічні фази промивали розсоллом, сушили над натрій сульфатом та концентрували у вакуумі. Її очищали

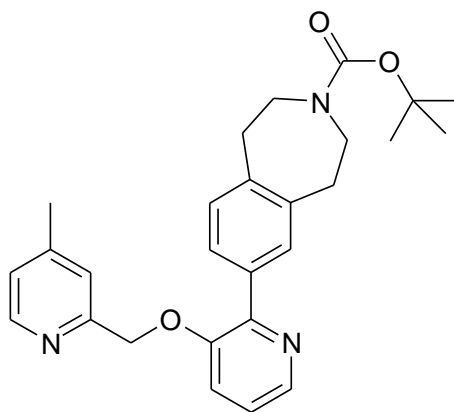
15 через діоксид силіцію, елюючи 0-35 % етилацетатом у гексані, що дало бажану сполуку, 0,30 г

Мас-спектрометрія: [MH]<sup>+</sup>= 340, 342

Подібно отриманими були:

Інтермедіат	Спирт	Фенол	Кількість	Визначення характеристик
35 1-(3-бром-4-{[(4-етил-2- піридиніл)метил] окси}феніл)етанон	(4-етил-2- піридиніл) метанол		0,45 г.	Мас- спектрометрія: [MH] <sup>+</sup> = 333,9
36 2-бром-3-{[(4-етил-2- піридиніл)метил]окси}-6- метилпіридин	(4-етил-2- піридиніл) метанол		4,0 г.	PXMC (спосіб B): Rt=5,08 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 307, 309

20 Інтермедіат 10: 1,1-диметилетил 7-(3-{[(4-метил-2-піридиніл)метил]окси}-2-піридиніл)-1,2,4,5-тетрагідро-3H-3-бензазепін-3-кабоксилат



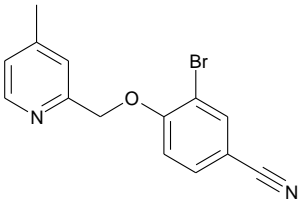
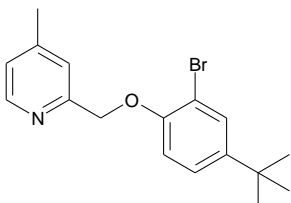
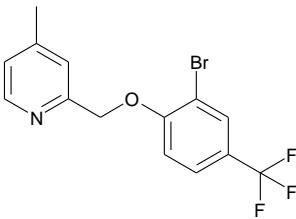
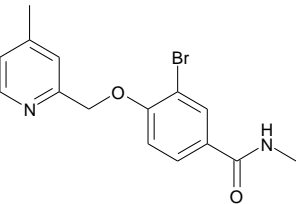
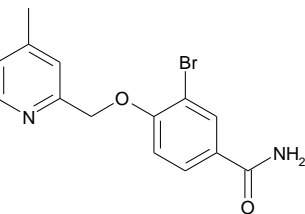
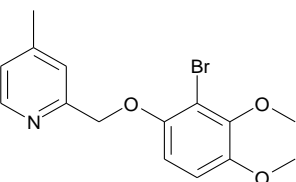
До дегазованої суміші 2-бром-3-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси}піридину (2,83 г), 1,1-диметилетил 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилату (4,54 г) та цезій карбонату (9,9 г) в діоксані:воді (4:1, 40 мл) додавали PdCl<sub>2</sub>.dppf (0,828 г). Реакційну суміш нагрівали при 120<sup>0</sup>С протягом ночі. Реакційну суміш додавали до води та екстракцію робили етилацетатом. Органічний шар сушили над натрій сульфатом, та фільтрат концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали через діоксид силіцію, елюючи 0-40 % етилацетатом у гексані. Придатні фракції концентрували у вакуумі, що дало бажану сполуку, 3,8 г (84 %).

PXMC (спосіб А): Rt=5,70 хвил., [MH]<sup>+</sup> = 446

Наступні інтермедіати отримували подібно:

Інтермедіат	Ароматичний бромід	Очищення	Кількість	Визначення характеристик
11 1,1-диметилетил 7-(2-(метилокси)-6-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси}феніл)-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилат		0-15 % етилацетат у гексані	2,57г. (89 %)	PXMC (спосіб А): Rt=6,76 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 475
12 1,1-диметилетил 7-(4-(метилокси)-2-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси}феніл)-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилат		0-20 % етилацетат у гексані	4,8г. (квант.)	PXMC (спосіб А): Rt=7,13 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 475
13 1,1-диметилетил 7-(5-ацетил-2-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси}феніл)-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилат		0-20 % етилацетат у гексані	3,0г. (77 %)	PXMC (спосіб А): Rt=6,77 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 487

14 1,1-диметилетил 7-[2- {[4-(метилокси)-2- піридиніл]метил} окси}феніл)-1,2,4,5- тетрагідро-3Н-3- бензазепін-3- кабоксилат		0-20 % етилацетат у гексані	3,1г. (71 %)	PXMC (спосіб А): Rt=6,23 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 461
37 1,1-диметилетил 7-(6- (1,1-диметилетил)-3- {[4-метил-2- піридиніл]метил} окси}-2-піридиніл)- 1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3- бензазепін-3- кабоксилат		0-15 % етилацетат у гексані	3,7 г.	Мас- спектрометрія: [MH] <sup>+</sup> = 502
38 1,1-диметилетил 7-(6- метил-3-{[4-метил-2- піридиніл]метил} окси}-2-піридиніл)- 1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3- бензазепін-3- кабоксилат		0-40 % ЕА / гексан	15 г.	Мас- спектрометрія: [MH] <sup>+</sup> = 460,2 PXMC (спосіб А): Rt=7,40 хвил., [MH] <sup>+</sup> =460
39 1,1-диметилетил 7-(3- {[4-етил-2- піридиніл]метил} окси}-6-метил-2- піридиніл)-1,2,4,5- тетрагідро-3Н-3- бензазепін-3- кабоксилат		0-20 % ЕА / гексан	4,3 г.	Мас- спектрометрія: [MH] <sup>+</sup> = 474
40 1,1-диметилетил 7-(5- метил-2-{[4-метил-2- піридиніл]метил} окси}феніл)-1,2,4,5- тетрагідро-3Н-3- бензазепін-3- кабоксилат		0-15 % ЕА / гексан	0,271 г.	PXMC (спосіб А): Rt=8,21 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 459,15
41 1,1-диметилетил 7-(5- (етилокси-2-{[4-метил- 2-піридиніл]метил} окси}феніл)-1,2,4,5- тетрагідро-3Н-3- бензазепін-3- кабоксилат		0-15 % ЕА / гексан	0,241 г.	PXMC (спосіб В): Rt=8,06 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 489,25
42 1,1-диметилетил 7-(5- флуор-2-{[4-метил-2- піридиніл]метил} окси}феніл)-1,2,4,5- тетрагідро-3Н-3- бензазепін-3- кабоксилат		0-25 % ЕА / гексан	0,304 г.	PXMC (спосіб А): Rt=7,97 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 463,25

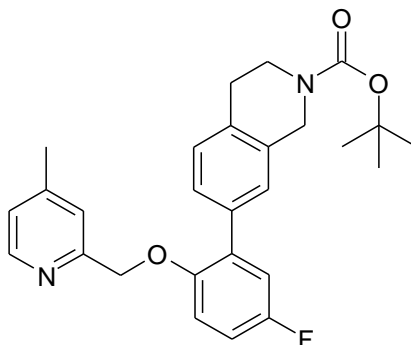
43 1,1-диметилетил 7-(5- циано-2-[[4-метил-2- піридиніл)метил] окси}феніл)-1,2,4,5- тетрагідро-3H-3- бензазепін-3- кабоксилат		0-30 % ЕА / гексани	0,24 г.	PXMC (спосіб В): Rt=7,60 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 470,2
44 1,1-диметилетил 7-(5- (1,1-диметилетил)-2- [[4-метил-2- піридиніл)метил] окси}феніл)-1,2,4,5- тетрагідро-3H-3- бензазепін-3- кабоксилат		0-37 % ЕА / гексан	0,296 г.	PXMC (спосіб А): Rt=8,53 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 501,3
45 1,1-диметилетил 7-[2- [[4-метил-2- піридиніл)метил] окси]-5- (трифлуорметил)феніл]- 1,2,4,5-тетрагідро-3H-3- бензазепін-3- кабоксилат		0-18 % ЕА / гексан	0,315 г.	PXMC (спосіб А): Rt=8,06 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 513,2
76 1,1-диметилетил 7-(5- [(метиламіно) карбоніл]-2-[[4-метил-2- піридиніл) метил]окси}феніл)- 1,2,4,5-тетрагідро-3H-3- бензазепін-3- кабоксилат		0-2 % метанол в ДХМ	0,28 г.	PXMC (спосіб А): Rt=9,03 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 502
77 1,1-диметилетил 7-(5- (амінокарбоніл)-2-[[4- метил-2- піридиніл)метил] окси}феніл)-1,2,4,5- тетрагідро-3H-3- бензазепін-3- кабоксилат		0-2 % метанол в ДХМ	0,297 г.	PXMC (спосіб А): Rt=7,13 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 488
78 1,1-диметилетил 7-(2,3- біс(метилокси)-6-[[4- метил-2- піридиніл)метил] окси}феніл)-1,2,4,5- тетрагідро-3H-3- бензазепін-3- кабоксилат		0-20 % ЕА/ гексан	0,225 г.	PXMC (спосіб А): Rt=6,59 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 505

79 1,1-диметилетил 7-(5-хлор-2-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси}феніл)-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилат		0-25 % EA/ гексан	0,24 г.	PXMC (спосіб А): Rt=8,17 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 479,15
88 1,1-диметилетил 7-(6-хлор-3-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси]-2-піридиніл)-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилат		0-25 % EA/ гексан	0,094 г.	PXMC (спосіб В): Rt=7,76 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 480,15
89 1,1-диметилетил 7-{2'-(метилокси)-6'-[(2-піразинілметил)окси]-4-біфеніліл}-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилат		25 % EA/ гексан	1,0 г.	PXMC (спосіб С): Rt=1,77 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 462,2

Наступний інтермедіат отримували подібно, застосовуючи 1,1-диметилетил 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,4-дигідро-2(1Н)-ізохінолінкабоксилат краще ніж 1,1-диметилетил 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилат

90 1,1-диметилетил 7-(6-хлор-3-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси]-2-піридиніл)-3,4-дигідро-2(1Н)-ізохінолінкабоксилат		0-35 % EA/ гексан	0,037 г.	PXMC (спосіб В): Rt=7,59 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 480,15
---	--	----------------------	----------	--

Інтермедіат 15: 1,1-диметилетил 7-(5-флуор-2-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси}феніл)-3,4-дигідро-2(1Н)-ізохінолінкабоксилат



До дегазованої суміші 2-[[2-бром-4-флуорфеніл)окси]метил]-4-метилпіридину (0,09 г), 1,1-диметилетил 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,4-дигідро-2(1Н)-ізохінолінкабоксилату (0,131 г) (для виготовлення дивись WO 2007/056710) та цезій карбонату (0,296 г) в діоксані:воді (4:1, 5 мл) додавали PdCl<sub>2</sub>.dppf (0,025 г). Реакційну суміш нагрівали при 120°C протягом ночі. Реакційну суміш додавали до води та екстракцію виконували етилацетатом. Органічний шар сушили над натрій сульфатом, та фільтрат концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали через діоксид силіцію, елюючи 0-12 % етилацетатом у гексані. Придатні фракції концентрували у вакуумі, що дало бажану сполуку, 0,169 г, кількісний вихід.

PXMC (спосіб B): Rt=7,95 хвил., [MH]<sup>+</sup> = 449

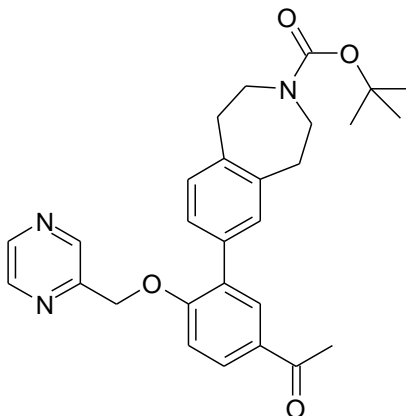
Наступні інтермедіати отримували подібно:

Інтермедіат	Ароматичний бромід	Кількість	Визначення характеристик
46 1,1-диметилетил 7-(5-метил-2-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси}феніл)-3,4-дигідро-2(1H)-ізохінолінкарбоксилат		0,157 г.	PXMC (спосіб A): Rt=8,20 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 445,15
47 1,1-диметилетил 7-(5-(метилокси)-2-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси}феніл)-3,4-дигідро-2(1H)-ізохінолінкарбоксилат		0,137 г.	PXMC (спосіб A): Rt=7,89 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 461,2
48 1,1-диметилетил 7-[2-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси]-5-(трифлуорометил)феніл]-3,4-дигідро-2(1H)-ізохінолінкарбоксилат		0,153 г.	PXMC (спосіб B): Rt=8,05 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 499,15
49 1,1-диметилетил 7-(2-(метилокси)-6-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси}феніл)-3,4-дигідро-2(1H)-ізохінолінкарбоксилат		0,145 г.	PXMC (спосіб A): Rt=7,71 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 461
50 1,1-диметилетил 7-(5-ціано-2-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси}феніл)-3,4-дигідро-2(1H)-ізохінолінкарбоксилат		0,139 г.	PXMC (спосіб A): Rt=7,55 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 456,15
51 1,1-диметилетил 7-(5-(етилокси)-2-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси}феніл)-3,4-дигідро-2(1H)-ізохінолінкарбоксилат		0,128 г.	PXMC (спосіб B): Rt=8,05 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 475
52 1,1-диметилетил 7-(5-(1,1-диметилетил)-2-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси}феніл)-3,4-дигідро-2(1H)-ізохінолінкарбоксилат		0,13 г.	PXMC (спосіб A): Rt=8,54 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 487,2
80 1,1-диметилетил 7-(5-[(диметиламіно)карбоніл]-2-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси}феніл)-3,4-дигідро-2(1H)-ізохінолінкарбоксилат		0,21 г.	PXMC (спосіб B): Rt=7,17 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 502



81 1,1-диметилетил 7-(5-(амінокарбоніл)-2-[(4-метил-2-піридиніл)метил]окси)феніл)-3,4-дигідро-2(1H)-ізохінолінкабоксилат		0,40 г.	PXMC (спосіб А): Rt=5,30 хвил., [МН]+= 474
82 1,1-диметилетил 7-(2,3-біс(метилокси)-6-[(4-метил-2-піридиніл)метил]окси)феніл)-3,4-дигідро-2(1H)-ізохінолінкабоксилат		0,21 г.	PXMC (спосіб А): Rt=6,40 хвил., [МН]+= 491
83 1,1-диметилетил 7-(5-хлор-2-[(4-метил-2-піридиніл)метил]окси)феніл)-3,4-дигідро-2(1H)-ізохінолінкабоксилат		0,28 г.	PXMC (спосіб В): Rt=8,10 хвил., [МН]+= 465,1

Інтермедіат 16: 1,1-диметилетил 7-{5-ацетил-2-[(2-піразинілметил)окси]феніл}-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилат



- 5 До перемішуваного розчину 1-{3-бром-4-[(2-піразинілметил)окси]феніл}етанону (0,2 г) та 1,1-диметилетил 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилату (0,34 г) в ДМЕ (4 мл) додавали водний натрій карбонат (2М, 0,98 мл). Розчин дегазували азотом протягом 15 хвил. до додавання тетракіс (37 мг). Реакційну суміш нагрівали під зворотним холодильником протягом ночі. ТШХ показала, що реакцію завершено,
- 10 та, отже, її охолоджували, розбавляли водою та екстрагували етилацетатом. Комбіновані органічні фази сушили над натрій сульфатом та концентрували у вакуумі, що дало сирій продукт, який очищали хроматографією на колонці, елюючи 0-18 % етилацетатом у гексані. Придатні фракції концентрували у вакуумі, що дало бажану сполуку, 0,093 г, 30 % вихід.

Мас-спектрометрія: [МН]<sup>+</sup> = 474,2

- 15 Інтермедіат 17 отримували подібно, застосовуючи відмінні ароматичні броміди:

Інтермедіат	Ароматичний бромід	Очищення	Кількість	Визначення характеристик
17 1,1-диметилетил 7-{5-ацетил-2-[(2-піридинілметил)окси]феніл}-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилат		0-18 % етилацетат у гексані	0,056г. (50,5 %)	Мас- спектрометрія: [МН] <sup>+</sup> = 473,2

53 1,1-диметилетил 7-{6-метил-3-[(2-піразинілметил)окси]-2-піридиніл}-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилат		EA/ гексан	0,247 г.	Мас-спектрометрія: [МН] <sup>+</sup> = 447,2
54 1,1-диметилетил 7-{5-(метилокси)-2-[(2-піразинілметил)окси]феніл}-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилат		EA / гексан	0,193 г.	Мас-спектрометрія: [МН] <sup>+</sup> = 462,2
55 1,1-диметилетил 7-[5-(метилокси)-2-({[4-(метилокси)-2-піридиніл]метил}окси)феніл]-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилат		EA / гексан	0,268 г.	Мас-спектрометрія: [МН] <sup>+</sup> = 491,3
56 1,1-диметилетил 7-(5-(метилокси)-2-{{[4-метил-2-піридиніл]метил}окси}феніл)-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилат		EA / гексан	0,273 г.	Мас-спектрометрія: [МН] <sup>+</sup> = 475,3
57 1,1-диметилетил 7-[5-ацетил-2-({[4-(метилокси)-2-піридиніл]метил}окси)феніл]-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилат		EA / гексан	0,291 г.	Мас-спектрометрія: [МН] <sup>+</sup> = 503,2
58 1,1-диметилетил 7-(5-ацетил-2-{{[4-хлор-2-піридиніл]метил}окси}феніл)-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилат		EA / гексан	0,97 г.	Мас-спектрометрія: [МН] <sup>+</sup> = 507,2
59 1,1-диметилетил 7-(5-ацетил-2-{{[4-етил-2-піридиніл]метил}окси}феніл)-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилат		0-4 % MeOH в ДХМ	0,217 г.	Мас-спектрометрія: [МН] <sup>+</sup> = 501,2
91 1,1-диметилетил 7-[6-метил-3-({[4-(метилокси)-2-піридиніл]метил}окси)-2-піридиніл]-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилат		EA / гексан	0,283 г.	Мас-спектрометрія: [МН] <sup>+</sup> = 476,2

Наступний інтермедіат отримували подібно, застосовуючи 1,1-диметилетил 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,4-дигідро-2(1Н)-ізохінолінкабоксилат краще ніж 1,1-

диметилетил 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилат

84 1,1-диметилетил 7-{5-ацетил-2-[(2-піридинілметил)окси]феніл}-3,4-дигідро-2(1Н)-ізохінолінкабоксилат		0,222 г.	Мас-спектрометрія: [МН] <sup>+</sup> = 459,1
---	--	----------	---

5 Наступний інтермедіат отримували подібно, застосовуючи 1,1-диметилетил 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-кабоксилат (Виготовлення наприклад, WO2010145202) краще ніж 1,1-диметилетил 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилат

92 1,1-диметилетил 5-{5-ацетил-2-[(2-піридинілметил)окси]феніл}-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-кабоксилат		0,24 г.	Мас-спектрометрія: [МН] <sup>+</sup> = 473,2
---	--	---------	---

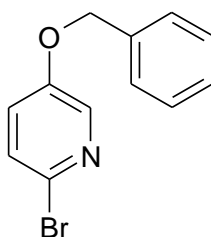
10

Наступний інтермедіат отримували подібно, застосовуючи 1,1-диметилетил 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,4-дигідро-2(1Н)-ізохінолінкабоксилат (виготовлення наприклад, WO2008079277) краще ніж 1,1-диметилетил 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилат

15

93 1,1-диметилетил 6-{5-ацетил-2-[(2-піридинілметил)окси]феніл}-3,4-дигідро-2(1Н)-ізохінолінкабоксилат		0,284 г.	Мас-спектрометрія: [МН] <sup>+</sup> = 459,2
---	--	----------	---

Інтермедіат 60, 2-бром-5-[(фенілметил)окси]піридин

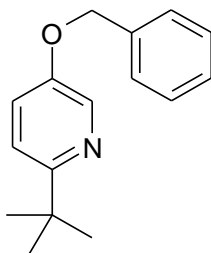


20 До перемішаного розчину 6-бром-3-піридинолу (10 г, є в продажу eg Apollo Scientific Ltd.) в ДМФ (100 мл) додавали калій карбонат (17,8 г). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвил. при 25-30°C до охолодження до 15°C. До неї повільно додавали бензилбромід (7,5 мл), та її перемішували при 25-30°C протягом 48 год. Реакційну суміш заливали в холодну воду, та тверду речовину збирали фільтруванням, що дало бажану сполуку, 14,5 г

Мас-спектрометрія: [МН]<sup>+</sup> =265,9

25

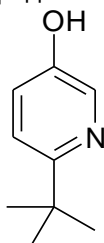
Інтермедіат 61, 2-(1,1-диметилетил)-5-[(фенілметил)окси]піридин



До перемішаного розчину купрум (I) ціаніду (18,31 г) в сухому ТГФ (400 мл) додавали при -78°C третбутилмагній хлорид (1М в ТГФ, 409 мл). Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 15 хвил. перед повільним додаванням розчину 2-бром-5-[(фенілметил)окси]піридину (13,5 г) в ТГФ. Суміш перемішували протягом 2 год. при -78°C до нагрівання до 25-30°C та перемішували далі протягом 20 год. Реакційну суміш заливали у воду та екстрагували етилацетатом. Її концентрували у вакуумі та очищали через діоксид силіцію, елюючи 0-2 % етилацетатом у гексані. Придатні фракції комбінували та концентрували у вакуумі, що дало бажану сполуку, 6,3 г

РХМС (спосіб В): Rt=5,61 хвил., [МН]<sup>+</sup> = 242

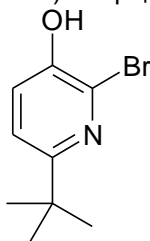
Інтермедіат 62, 6-(1,1-диметилетил)-3-піридинол



До перемішаного розчину 2-(1,1-диметилетил)-5-[(фенілметил)окси]піридину (5,3 г) в етанолі (150 мл) додавали 20 % Pd(OH)<sub>2</sub> (12,3 г) при 25-30°C. Вказану вище суміш продували воднем протягом 3 год. до завершення згідно з ТШХ. Реакційну суміш фільтрували через целіт та фільтрат концентрували у вакуумі та очищали, що дало бажану сполуку, 3,9 г

РХМС (спосіб В): Rt=3,14 хвил., [МН]<sup>+</sup> = 152

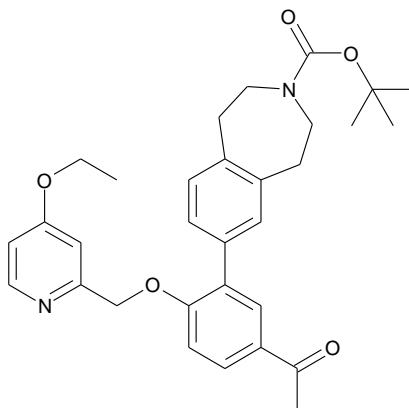
Інтермедіат 63, 2-бром-6-(1,1-диметилетил)-3-піридинол



До перемішаного розчину 6-(1,1-диметилетил)-3-піридинолу, (3,8 г) у піридині (150 мл) краплями при 20°C додавали бром (1,29 мл), розбавлений в піридині. Реакційну суміш перемішували при 25-30°C протягом 1 год. Реакція проходила до завершення під контролем ТШХ. Суміш заливали в розсіл та екстрагували етилацетатом. Органічні фази сушили над натрій сульфатом та концентрували під зниженим тиском. Сирий матеріал піддавали флеш-хроматографії, застосовуючи 0-5 % градієнт етилацетату у гексані, що дало бажану сполуку, 2,9 г

РХМС (спосіб В): Rt=6,16 хвил., [МН]<sup>+</sup> = 229,9

Інтермедіат 64 1,1-диметилетил 7-[5-ацетил-2-({[4-(етилокси-2-піридиніл)метил]окси}феніл)-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилат



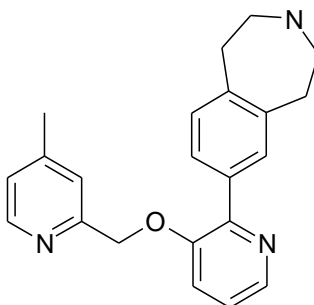
Калій трет-бутоксид (0,132 г) в етанолі (4 мл) перемішували протягом 15 хвил. до додавання 1,1-диметилетил 7-(5-ацетил-2-((4-хлор-2-піридиніл)метил)окси)феніл)-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилату (0,4 г), та нагрівали в мікрохвилях при 110°C протягом 1,5 год. До охолодженої суміші додавали воду (20 мл), та її екстрагували ДХМ (2 × 30 мл). Комбіновані органічні фази промивали розсолон, сушили над натрій сульфатом та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали через діоксид силіцію, елюючи 0-45 % етилацетатом у гексані, що дало бажану сполуку, 0,16 г

Мас-спектрометрія:  $[M]^+ = 517,3$

Наступний Інтермедіат отримували подібно:

Інтермедіат	Вихідні матеріали	Кількість	РХМС
94 1,1-диметилетил 7-(5-ацетил-2-((4-((метилокси)етил)окси)-2-піридиніл)метил)окси)феніл)-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилат	 та $\text{MeO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	0,045 г.	Мас-спектрометрія: $[M]^+ = 547,3$

Приклад 1: 7-(3-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)-2-піридиніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін

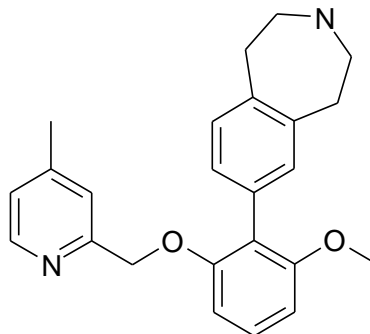


1,1-диметилетил 7-(3-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)-2-піридиніл)-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилат (3,8 г) розчиняли в діоксані (20 мл). Газоподібний гідрогенхлорид пропускали через реакційну суміш протягом 1,5 год. Реакцію контролювали ТШХ. Після завершення створену тверду речовину збирали фільтруванням та промивали ацетоном. Потім тверду речовину розчиняли у воді, та суміш нейтралізували водним натрій гідроксидом (1М). Створену в'язку тверду речовину екстрагували ДХМ. Органічну фазу сушили над натрій сульфатом та концентрували у вакуумі, що дало тверду речовину. Її очищали через діоксид силіцію, елюючи 0-12 % метанолом в ДХМ. Тверду речовину від цього розтирати у порошок в діетилетері, що дало бажану сполуку, 2 г (69 %) вихід.

РХМС (спосіб А):  $R_t = 3,25$  хвил.,  $[M]^+ = 346$

ЯМР  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  мн $^{-1}$  8,43 мн $^{-1}$  (1H, d, CH), 8,27 мн $^{-1}$  (1H, d, CH), 7,77 мн $^{-1}$  (1H, s, CH), 7,70-7,64 мн $^{-1}$  (2H, 2Xd, 2XCH), 7,35 мн $^{-1}$  (2H, m, 2XCH), 7,20 мн $^{-1}$  (2H, m, 2XCH), 5,23 мн $^{-1}$  (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 2,97 мн $^{-1}$  (8H, br.m,  $4\text{XCH}_2$ ), 2,32 мн $^{-1}$  (3H, s,  $\text{CH}_3$ )

Приклад 2: 7-(2-(метилокси)-6-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси]феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін



1,1-Диметилетил 7-(2-(метилокси)-6-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси]феніл)-1,2,4,5-тетрагідро-3H-3-бензазепін-3-кабоксилат (2,57 г) розчиняли в діоксані (20 мл). Газоподібний гідроген хлорид пропускали через реакційну суміш, приблизно, протягом 1,5 год. Реакцію контролювали ТШХ. На завершення створену тверду речовину збирали фільтруванням та промивали ацетоном. Потім тверду речовину розчиняли у воді, та суміш нейтралізували водним натрій гідроксидом (1M). Створену в'язку тверду речовину екстрагували ДХМ. Органічну фазу сушили над натрій сульфатом та концентрували у вакуумі, що дало тверду речовину. Її очищали хроматографією на колонці з діоксидом силіцію, елюючи 0-8 % метанолом в ДХМ. Придатні фракції комбінували та концентрували у вакуумі, що дало тверду речовину. Її розтирати у порошок з діетилетером, що дало бажану сполуку, 1,34 г (67 %).

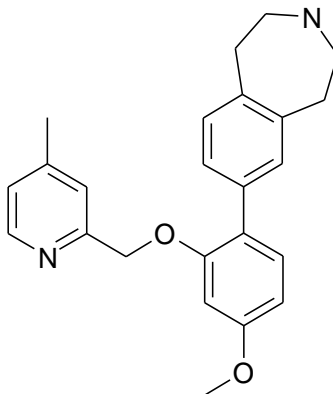
РХМС (спосіб А): Rt=3,89 хвил.,  $[\text{M}]^+ = 375$

ЯМР  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  мн $^{-1}$  8,35 мн $^{-1}$  (1H, d, CH), 7,24 мн $^{-1}$  (1H, m, CH), 7,21-7,08 мн $^{-1}$  (4H, m,  $4\text{XCH}$ ), 6,94 мн $^{-1}$  (1H, br.s, CH), 6,78 мн $^{-1}$  (2H, m,  $2\text{XCH}$ ), 5,10 мн $^{-1}$  (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3,68 мн $^{-1}$  (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3,09 мн $^{-1}$  (8H, br.m,  $4\text{XCH}_2$ ), 2,23 мн $^{-1}$  (3H, s,  $\text{CH}_3$ )

Приклад 2A 7-(2-(метилокси)-6-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси]феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін метансульфонат

7-(2-(метилокси)-6-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси]феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін (300,0 мг; 1,0 екв.) зважували в 20-мл посудині, яка містить блок для перемішування, та комбінували з 2-пропанолом (6,0 мл). Суспензію нагрівали до  $40^\circ\text{C}$  та перемішували протягом 15 хвил. (тверді речовини розчиняли). Додавали гранули солі метансульфонату (~1 мг). Додавали метансульфонову кислоту (3M у воді; 1,1 екв.; 293,0 мкл в аліквотах: 43, 50, 100, та 100 мкл). Білу тверду речовину осаджували після першої аліквоти (43 мкл). Суспензію знов засівали сіллю метансульфонату (~1 мг). Після додавання всіх аліквот протийонного розчину суспензію перемішували при  $40^\circ\text{C}$  протягом 1 год. Суспензію охолоджували до  $5^\circ\text{C}$  при  $0,5^\circ\text{C/хвил.}$  та перемішували протягом 15 хвил. Продукт відокремлювали на лійці Бюхнера, застосовуючи фільтрувальний ватманський папір #1, сушили на повітрі протягом 30 хвил., та сушили при  $40^\circ\text{C}$  під вакуумом протягом 12 год. Бажану сполуку отримували як білий кристалічний порошок. отримували вихід 82 %.

Приклад 3: 7-(4-(метилокси)-2-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси]феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін

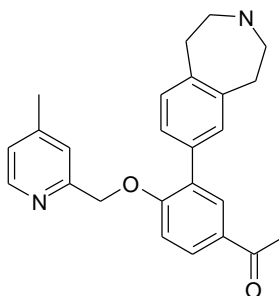


1,1-Диметилетил 7-(4-(метилокси)-2-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси]феніл)-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилат (4,8 г) розчиняли в діоксані (20 мл). Газоподібний гідроген хлорид пропускали через реакційну суміш протягом 1,5 год. Реакцію контролювали ТШХ. Після завершення створену тверду речовину збирали фільтруванням та промивали ацетоном. Потім тверду речовину розчиняли у воді, та суміш доводили до рН 8, застосовуючи водний натрій бікарбонат. Спостережену в'язку тверду речовину екстрагували ДХМ. Органічні фази сушили над натрій сульфатом та концентрували у вакуумі, що дало тверду речовину. Її очищали хроматографією на колонці, елюючи 0-8 % метанолом у ДХМ. Придатні фракції комбінували та концентрували у вакуумі, що дало тверду речовину. Її розтирати на порошок у діетилетері, що дало бажану сполуку, 1,7 г (45 %).

РХМС (спосіб А): Rt=4,11 хвил., [MH]<sup>+</sup> = 375

ЯМР <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ<sup>+</sup> млн<sup>-1</sup> 8,41 млн<sup>-1</sup> (1H, d, CH), 7,38 млн<sup>-1</sup> (1H, br.s, CH), 7,29-7,23 млн<sup>-1</sup> (3H, m, 3XCH), 7,19-7,15 млн<sup>-1</sup> (2H, m, 2XCH), 6,76 млн<sup>-1</sup> (1H, br.s, CH), 6,63 млн<sup>-1</sup> (1H, d, CH), 5,14 млн<sup>-1</sup> (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3,79 млн<sup>-1</sup> (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,00 млн<sup>-1</sup> (8H, br.m, 4XCH<sub>2</sub>), 2,30 млн<sup>-1</sup> (3H, s, CH<sub>3</sub>)

Приклад 4: 1-[4-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси]-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін-7-іл)феніл]етанон



1,1-Диметилетил 7-(5-ацетил-2-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси]феніл)-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилат (3,0 г) розчиняли в діоксані (20 мл). Газоподібний гідроген хлорид пропускали через реакційну суміш протягом 1,5 год. Реакцію контролювали ТШХ. На завершення створену тверду речовину збирали фільтруванням та промивали ацетоном. Потім тверду речовину розчиняли у воді, та суміш нейтралізували водним натрій гідроксидом (1М). Отриману тверду речовину збирали фільтруванням. Її розтирати на порошок з діетилетером, що дало бажану сполуку, 2,1 г (88 %).

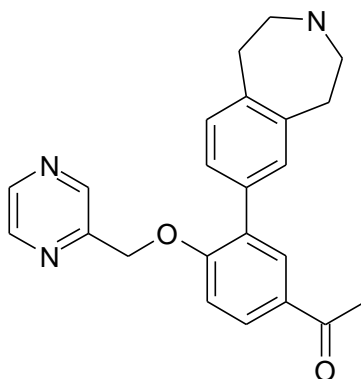
РХМС (спосіб А): Rt=3,77 хвил., [MH]<sup>+</sup> = 387

ЯМР <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ<sup>+</sup> млн<sup>-1</sup> 8,42 млн<sup>-1</sup> (1H, d, CH), 7,98 млн<sup>-1</sup> (1H, d, CH), 7,95 млн<sup>-1</sup> (1H, s, CH), 7,42 млн<sup>-1</sup> (1H, br.s, CH), 7,36-7,30 млн<sup>-1</sup> (2H, m, 2XCH), 7,25-7,17 млн<sup>-1</sup> (3H, m, 3XCH), 5,26 млн<sup>-1</sup> (2H, s, CH<sub>2</sub>), 2,94 млн<sup>-1</sup> (8H, m, 4XCH<sub>2</sub>), 2,57 млн<sup>-1</sup> (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,26 млн<sup>-1</sup> (3H, s, CH<sub>3</sub>)

Подібне отримування було в наступних прикладах:

Приклад	Вихідний матеріал	Кількість	Визначення характеристик
9 7-(6-метил-3-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси]-2-піридиніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін	GSK 2593291B 	1,35 г	Мас-спектрометрія:[MH] <sup>+</sup> = 360,1 ВЕРХ: Rt=5,28 хвил.

Приклад 5: 1-[4-[(2-піразинілметил)окси]-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін-7-іл)феніл]етанон, трифлуорацетат

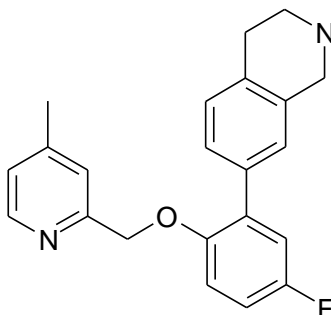


До перемішаного розчину 1,1-диметилетил 7-{5-ацетил-2-[(2-піразинілметил)окси]феніл}-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилату (0,093 г) в ДХМ (2 мл) при 0 °С додавали краплями трифлуороцтову кислоту (0,08 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію пройшла до завершення під контролем ТШХ, та, отже, розчин концентрували у вакуумі та азеотропували діетилетером (5 × 10 мл). Отриману сполуку промивали діетилетером та пентаном, що дало сиру сполуку, яку очищали препаративною ВЕРХ. Придатні фракції концентрували у вакуумі, що дало бажану сполуку як ТФОК-сіль, 0,040 г.

ЯМР <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ мн<sup>-1</sup> 8,88 (br. s., 2 H), 8,71 (s, 1 H), 8,68 (d, J=2,3 Гц, 1 H), 8,62 (d, J=2,3 Гц, 1 H), 8,00 (dd, J=8,6, 2,0 Гц, 1 H), 7,89 (d, J=2,3 Гц, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,45 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 7,38 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,29 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 5,41 (s, 2 H), 3,19-3,27 (m, 4 H), 3,04-3,17 (m, 4 H), 2,58 (s, 3 H)

Мас-спектрометрія: [MН]<sup>+</sup> = 374,1

Приклад 6: 7-(5-флуор-2-[(4-метил-2-піридиніл)метил]окси)феніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін



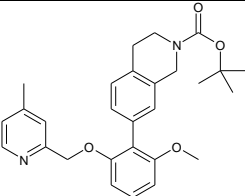
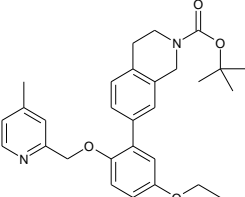
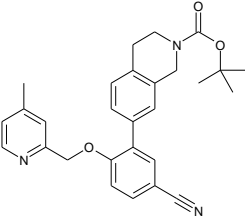
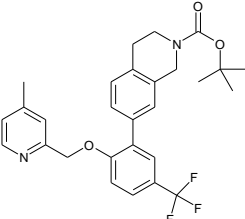
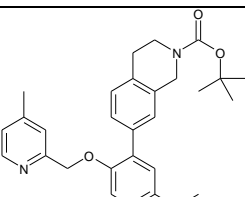
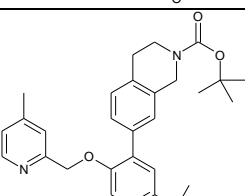
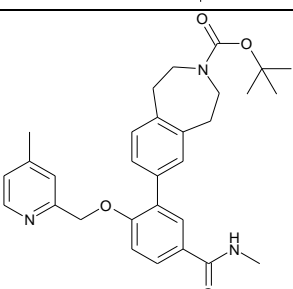
1,1-Диметилетил 7-(5-флуор-2-[(4-метил-2-піридиніл)метил]окси)феніл)-3,4-дигідро-2(1Н)-ізохінолінкабоксилат (0,169 г) розчиняли в діоксані (1 мл). Розчин охолоджували льодом до додавання краплями розчину гідрогенхлориду в діоксані (2 мл). Це перемішували при кімнатній температурі протягом ночі до концентрування у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли у воді та знов промивали етилацетатом. Водний шар нейтралізували водним натрій гідроксидом (1М) та екстрагували етилацетатом. Органічні фази концентрували у вакуумі та очищали препаративною ВЕРХ. Придатні фракції концентрували, нейтралізували водним натрій бікарбонатом та екстрагували етилацетатом. Органічні фази концентрували у вакуумі, що дало бажану сполуку, 0,061 г (47 %).

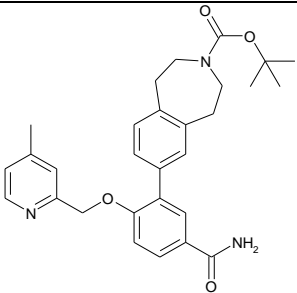
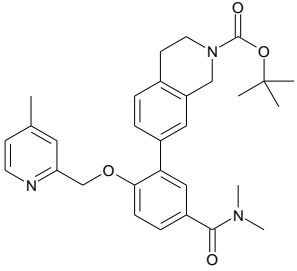
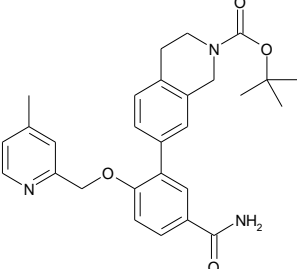
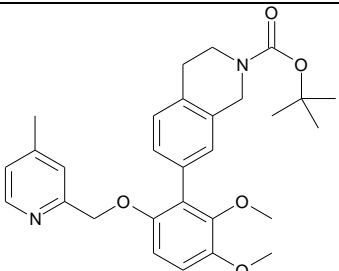
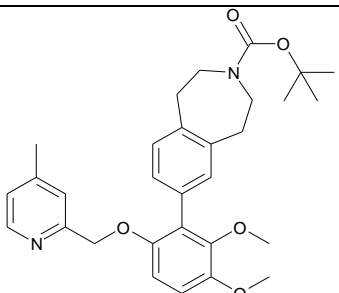
РХМС (спосіб А): Rt=6,37 хвил., [MН]<sup>+</sup> = 349

В наступних прикладах отримання було подібним:

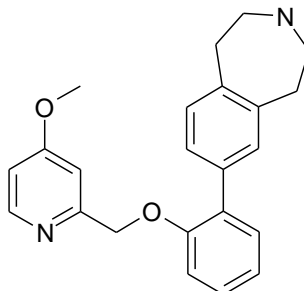
Приклад	Вихідний матеріал	Кількість	РХМС
10 7-(5-метил-2-[(4-метил-2-піридиніл)метил]окси)феніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін		72 мг.	РХМС (спосіб В): Rt=6,61 хвил., [MН] <sup>+</sup> = 345



11 7-(2-(метилокси)-6-{{(4-метил-2-піридиніл)метил}окси}феніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін		46 мг.	PXMC (спосіб В): Rt=6,06 хвил., [МН] <sup>+</sup> = 361,1
12 7-(5-(етилокси)-2-{{(4-метил-2-піридиніл)метил}окси}феніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін		50 мг.	PXMC (спосіб А): Rt=6,59 хвил., [МН] <sup>+</sup> = 375
14 4-{{(4-метил-2-піридиніл)метил}окси}-3-(1,2,3,4-тетрагідро-7-ізохінолініл)бензонітрил		50 мг.	PXMC (спосіб А): Rt=5,94 хвил., [МН] <sup>+</sup> = 356
15 7-[2-{{(4-метил-2-піридиніл)метил}окси}-5-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін		84 мг.	PXMC (спосіб В): Rt=6,72 хвил., [МН] <sup>+</sup> = 399,1
16 7-(5-(метилокси)-2-{{(4-метил-2-піридиніл)метил}окси}феніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін		84 мг.	PXMC (спосіб А): Rt=6,18 хвил., [МН] <sup>+</sup> = 361,1
17 7-(5-(1,1-диметилетил)-2-{{(4-метил-2-піридиніл)метил}окси}феніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін		45 мг.	PXMC (спосіб В): Rt=7,10 хвил., [МН] <sup>+</sup> = 387,2
39 N-метил-4-{{(4-метил-2-піридиніл)метил}окси}-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін-7-іл)бензамід		0,065 г.	PXMC (спосіб А): Rt=5,38 хвил., [МН] <sup>+</sup> = 402

40 4-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси]-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін-7-іл)бензамід		0,1 г.	PXMC (спосіб В): Rt=5,21 хвил., [МН]+= 388
41 N, N-диметил-4-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси]-3-(1,2,3,4-тетрагідро-7-ізохінолініл)бензамід		0,06 г.	PXMC (спосіб А): Rt=5,43 хвил., [МН]+= 402
42 4-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси]-3-(1,2,3,4-тетрагідро-7-ізохінолініл)бензамід		0,06 г.	PXMC (спосіб А): Rt=3,01 хвил., [МН]+= 374
43 7-(2,3-біс(метилокси)-6-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси)феніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін		0,100 г.	PXMC (спосіб А): Rt=3,49 хвил., [МН]+= 391
44 7-(2,3-біс(метилокси)-6-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси)феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін		0,07 г.	PXMC (спосіб А): Rt=3,56 хвил., [МН]+= 405

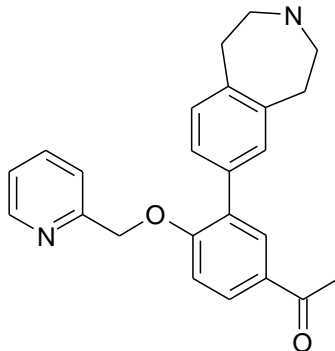
Приклад 7: 7-[2-((4-(метилокси)-2-піридиніл)метил)окси)феніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін



До перемішаного розчину 1,1-диметилетил 7-[2-((4-(метилокси)-2-піридиніл)метил)окси]феніл]-1,2,4,5-тетрагідро-3H-3-бензазепін-3-кабоксилату (3,0 г) в діоксані (30 мл) додавали газ гідрогенхлорид протягом 2 годин при 10-20 °С. Розчин концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у воді, промивали етилацетатом та підлучували додаванням водного натрій бікарбонату. Залишок екстрагували 10 % метанолом в ДХМ. Органічні фази сушили над натрій сульфатом та концентрували у вакуумі, отримуючи бажану сполуку, 2,14 г (91 %).

РХМС (спосіб В): Rt=6,18 хвил., [MH]<sup>+</sup> = 361

Приклад 8: 1-[4-((2-піридинілметил)окси)-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін-7-іл)феніл]етанон, трифлуорацетат



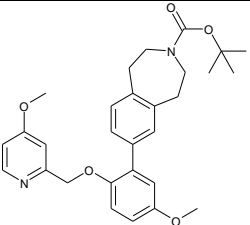
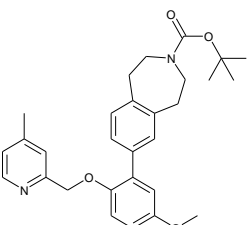
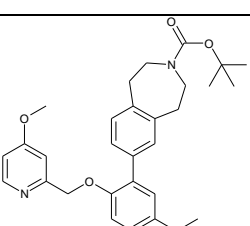
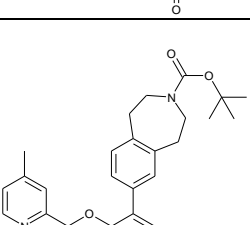
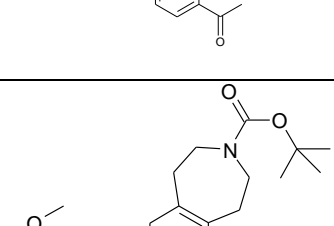
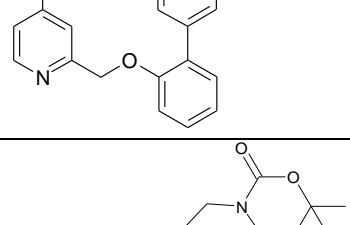
До охолодженого розчину 1,1-диметилетил 7-{5-ацетил-2-[(2-піридинілметил)окси]феніл}-1,2,4,5-тетрагідро-3H-3-бензазепін-3-кабоксилату (0,056 г) в ДХМ (1 мл), який перемішували, додавали ТФОК (0,2 мл). Розчин перемішували протягом ночі. Реакція проходила до завершення, та, отже, розчин концентрували у вакуумі та розтирали до порошку з пентаном/етером, отримуючи бажану сполуку як ТФОК-сіль, 0,028 г (63,6 %).

Мас-спектрометрія: [MH]<sup>+</sup> = 373,1

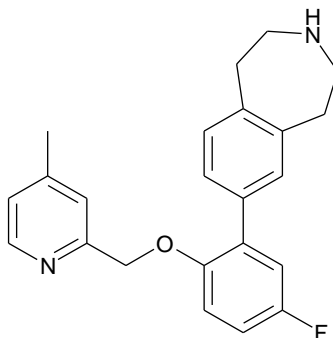
ВЕРХ: R t=5,71 хвил.

В наступних прикладах отримання було подібним:

Приклад	Вихідний матеріал	Кількість	Визначення характеристик
18 7-(6-метил-3-[(2-піразинілметил)окси]-2-піридиніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін, трифлуорацетат		100 мг.	ВЕРХ Rt=5,51 хвил. Мас-спектрометрія: [MH] <sup>+</sup> = 347,1
19 7-(6-метил-3-[(4-метил-2-піридиніл)метил]окси)-2-піридиніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін, трифлуорацетат		22 мг.	ВЕРХ Rt=5,23 хвил. Мас-спектрометрія: [MH] <sup>+</sup> = 360,1
20 7-{5-(метилокси)-2-[(2-піразинілметил)окси]феніл}-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін, трифлуорацетат		80 мг.	ВЕРХ Rt=8,00 хвил. Мас-спектрометрія: [MH] <sup>+</sup> = 362,1

21 7-[5-(метилокси)-2-({[4-(метилокси)-2-піридиніл]метил}окси)феніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін		150 мг. (після преп. ВЕРХ)	ВЕРХ Rt=6,88 хвил. Мас-спектрометрія: [MH] <sup>+</sup> = 391,1
22 7-(5-(метилокси)-2-({[4-метил-2-піридиніл]метил}окси)феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін, трифлуорацетат (ТФОК-сіль прикладу 29)		75 мг.	ВЕРХ Rt=6,89 хвил. Мас-спектрометрія: [MH] <sup>+</sup> = 375,1
23 1-[4-({[4-(метилокси)-2-піридиніл]метил}окси)-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін-7-іл)феніл]етанон		120 мг. (після преп. ВЕРХ)	ВЕРХ Rt=6,55 хвил. Мас-спектрометрія: [MH] <sup>+</sup> = 403,2
24 1-[4-({[4-метил-2-піридиніл]метил}окси)-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін-7-іл)феніл]етанон, трифлуорацетат (ТФОК-сіль прикладу 4)		26 мг.	ВЕРХ Rt=5,65 хвил. Мас-спектрометрія: [MH] <sup>+</sup> = 387,1
25 7-[2-({[4-(метилокси)-2-піридиніл]метил}окси)феніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін, трифлуорацетат		0,908 г	ВЕРХ Rt=5,92 хвил. Мас-спектрометрія: [MH] <sup>+</sup> = 361,1
47 7-[6-метил-3-({[4-(метилокси)-2-піридиніл]метил}окси)-2-піридиніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін		0,118г. (після преп. ВЕРХ)	ВЕРХ Rt=4,35 хвил. Мас-спектрометрія: [MH] <sup>+</sup> = 376,1

Приклад 26, 7-(5-флуор-2-({[4-метил-2-піридиніл]метил}окси)феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін

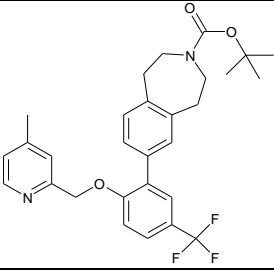
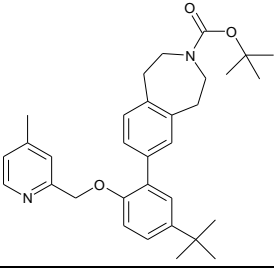
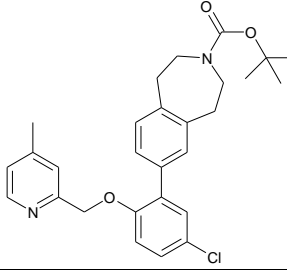


1,1-Диметилетил 7-(5-флуор-2-{{(4-метил-2-піридиніл)метил}окси}феніл)-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилат, (0,304 г) розчиняли в мінімальній кількості діоксану. Розчин охолоджували на льоду, та до нього додавали розчин НСІ в діоксані (2 мл). Його перемішували поки реакція проходила до завершення під контролем ТШХ. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Сіль продукту розчиняли у воді та знов промивали етилацетатом. Водну речовину нейтралізували водним натрій гідроксидом (1М). Її екстрагували етилацетатом. Органічні фази сушили над натрій сульфатом та концентрували, отримуючи бажану сполуку, 100 мг.

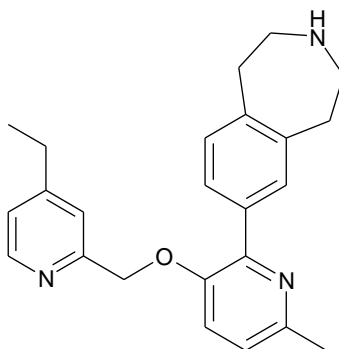
РХМС (спосіб В): Rt=6,34 хвил., [МН]<sup>+</sup> = 363,1

В наступних прикладах отримання було подібним:

Приклад	Вихідний матеріал	Кількість	РХМС
27 7-(5-метил-2-{{(4-метил-2-піридиніл)метил}окси}феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін		56 мг.	РХМС (спосіб В): Rt=6,67 хвил., [МН] <sup>+</sup> = 359,2
28 7-(5-(етилокси-2-{{(4-метил-2-піридиніл)метил}окси}феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін		158 мг.	РХМС (спосіб А): Rt=6,59 хвил., [МН] <sup>+</sup> = 389,2
29 7-(5-(метилокси)-2-{{(4-метил-2-піридиніл)метил}окси}феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін		65 мг.	РХМС (спосіб А): Rt=6,22 хвил., [МН] <sup>+</sup> = 375,1
30 4-{{(4-метил-2-піридиніл)метил}окси}-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін-7-іл)бензонітрил		70 мг.	РХМС (спосіб А): Rt=5,82 хвил., [МН] <sup>+</sup> = 370,1

31 7-[2-{{(4-метил-2-піридиніл)метил}окси}-5-(трифлуорметил)феніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін		70 мг.	PXMC (спосіб А): Rt=6,67 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 413,1
32 7-(5-(1,1-диметилетил)-2-{{(4-метил-2-піридиніл)метил}окси}феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін		144 мг.	PXMC (спосіб В): Rt=7,08 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 401,2
45 7-(5-хлор-2-{{(4-метил-2-піридиніл)метил}окси}феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін		0,16 г.	PXMC (спосіб В): Rt=6,71 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 379

Приклад 33, 7-(3-{{(4-етил-2-піридиніл)метил}окси}-6-метил-2-піридиніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін

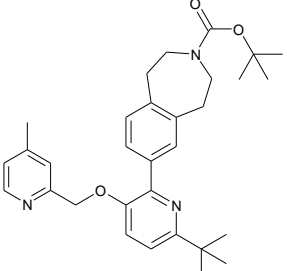


- 5 Через перемішуваний розчин 1,1-диметилетил 7-(3-{{(4-етил-2-піридиніл)метил}окси}-6-метил-2-піридиніл)-1,2,4,5-тетрагідро-3H-3-бензазепін-3-кабоксилату (4,3 г) в діоксані (30 мл) пропускали HCl (газ) протягом 30 хвил. при 20°C. Після завершення реакції під контролем ТШХ розчинник видаляли у вакуумі. Отриману тверду речовину промивали ацетоном та розчиняли в воді. Її нейтралізували натрій бікарбонатом, екстрагували ДХМ та концентрували у вакуумі,
- 10 отримуючи сирий продукт. Його очищали через діоксид силіцію, застосовуючи 6 % метанол в ДХМ. Придатні фракції комбінували та концентрували у вакуумі, що дало продукт. Його розтирати на порошок в діетилетері, отримуючи бажану сполуку, 1,5 г.

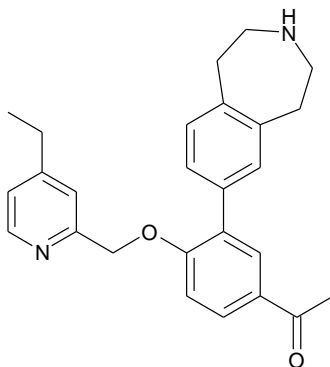
PXMC (спосіб В): Rt=3,29 хвил., [MH]<sup>+</sup> = 374

У наступному прикладі отримання було подібним:

15

Приклад	Вихідний матеріал	Кількість	РХМС
34 7-(6-(1,1-диметилетил)-3-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)-2-піридиніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін		2,7 г.	РХМС (спосіб В): Rt=4,73 хвил., [МН] <sup>+</sup> =402

Приклад 35, 1-[4-((4-етил-2-піридиніл)метил)окси]-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін-7-іл)феніл]етанон



5

До розчину 1,1-диметилетил 7-(5-ацетил-2-((4-етил-2-піридиніл)метил)окси)феніл)-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилату (0,217 г) в ДХМ (3 мл) додавали ТФОК (0,4 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі. Після завершення реакції під контролем ТШХ реакційну суміш концентрували у вакуумі

10

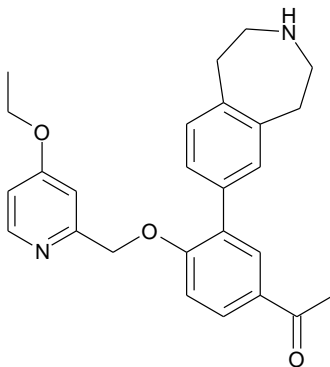
та очищали препаративною ВЕРХ. Продукт фракції концентрували у вакуумі та отриманий продукт розподіляли між ДХМ та водним натрій бікарбонатом. Органічні фази сушили над натрій сульфатом та концентрували у вакуумі, що дало бажану сполуку, 0,035 г

РХМС (спосіб А): Rt=5,28 хвил., [МН]<sup>+</sup> = 401,05

ВЕРХ: 6,89 хвил.

15

Приклад 36, 1-[4-((4-етилокси-2-піридиніл)метил)окси]-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін-7-іл)феніл]етанон



До перемішаного розчину 1,1-диметилетил 7-[5-ацетил-2-((4-етилокси-2-піридиніл)метил)окси)феніл]-1,2,4,5-тетрагідро-3Н-3-бензазепін-3-кабоксилату (0,16 г) в ДХМ (2 мл) при 0°C додавали ТФОК (0,247 г). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. до концентрування та очищення препаративною ВЕРХ. Бажану сполуку виділяли як ТФОК-сіль, 0,058 г

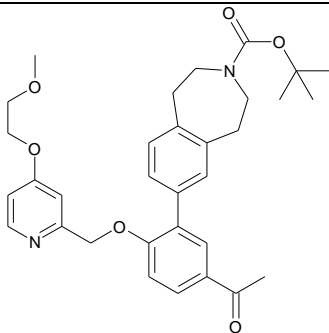
20

Мас-спектрометрія: [МН]<sup>+</sup> = 417,2

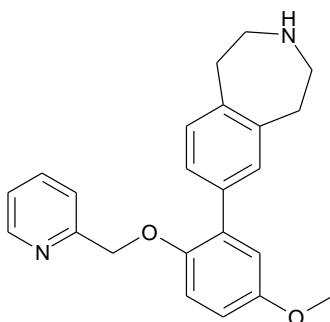
ВЕРХ: 6,81хвил.

25

Подібно отримували у прикладі 50:

Приклад	Вихідний матеріал	Кількість	Визначення характеристик
50 1-[4-{{(4-{{2-(метилокси)етил}окси}-2-піридиніл)метил}окси}-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін-7-іл)феніл]етанон		0,045 г.	ВЕРХ Rt=6,66 хвил. Мас-спектрометрія: [МН] <sup>+</sup> = 447

Приклад 37, 7-{5-(метилокси)-2-[(2-піридинілметил)окси]феніл}-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін



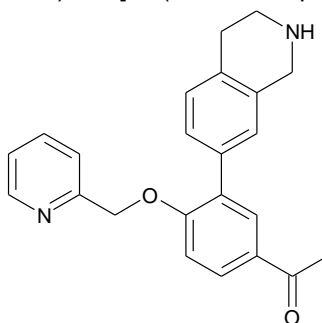
5

(3-{{(1,1-Диметилетил)окси}карбоніл}-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін-7-іл)борну кислоту (виготовлення в WO2004056369) (0,125 г) додавали до перемішаного розчину R19158/5/ТС-1, 2-{{[2-бром-4-(метилокси)феніл]окси}метил}піридину, (0,085 г) в ДМЕ (2 мл) під атмосферою аргону при кімнатній температурі. Через 1 хвил. додавали водний натрій карбонат (2М, 3 моль-еквів.). Через 2 хвил. додавали тетракіс (0,016 г), та суміш нагрівали при 90°C до завершення реакції під контролем тшх. Сирий продукт розподіляли між ДХМ та водою. Водну речовину екстрагували двічі ДХМ. Комбіновані органічні фази сушили над натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі, отримуючи сирий продукт. Його очищали хроматографією на колонці (діоксид силіцію), застосовуючи градієнт етилацетату в циклогексані, що дало ВОС-захищений продукт. Його перемішували в розчині НСІ в етилацетаті до завершення реакції під контролем ТШХ. Отримано бажану сполуку як сіль гідрогенхлориду, 0,03 г.

Мас-спектрометрія: [МН]<sup>+</sup> = 361,1

ВЕРХ: 6,06 хвил...

Приклад 38, 1-[4-{{(2-піридинілметил)окси}-3-(1,2,3,4-тетрагідро-7-ізохінолініл)феніл]етанон



20

До розчину 1,1-диметилетил 7-{5-ацетил-2-[(2-піридинілметил)окси]феніл}-3,4-дигідро-2(1H)-ізохінолінкабоксилату (0,21 г) в діоксані додавали розчин НСІ в діоксані (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до завершення реакції (під контролем ТШХ). Її концентрували у вакуумі, та залишок очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи бажану сполуку як ТФОК-сіль, 0,055 г.

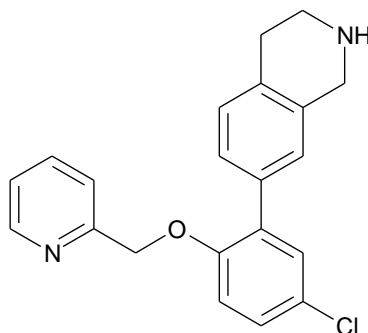
Мас-спектрометрія: [МН]<sup>+</sup> = 359,1

ВЕРХ: 6,59 хвил.

Приклад 46, 7-{5-хлор-2-[(2-піридинілметил)окси]феніл}-1,2,3,4-тетрагідро ізохінолін

25



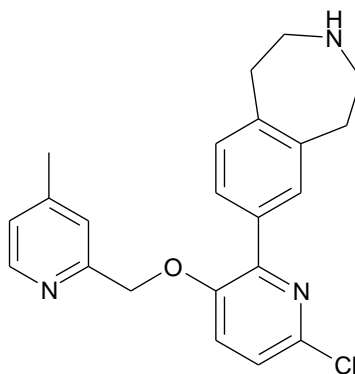


До охолодженого льодом розчину 1,1-диметилетил 7-(5-хлор-2-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси}феніл)-3,4-дигідро-2(1H)-ізохінолінкабоксилату (0,28 г) в ДХМ (1 мл) додавали ТФОК (1 мл), та його перемішували при кімнатній температурі протягом ночі.

5 Реакційну суміш розчиняли у воді та знов промивали етилацетатом. Водний шар нейтралізували водним натрій бікарбонатом та екстрагували етилацетатом. Органічні фази сушили над натрій сульфатом та концентрували у вакуумі, отримуючи бажану сполуку, 0,12 г

РХМС (спосіб А): Rt=6,66 хвил., [MH]<sup>+</sup> = 365

10 Приклад 48, 7-(6-хлор-3-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси}-2-піридиніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін

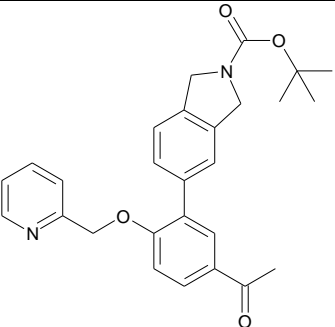
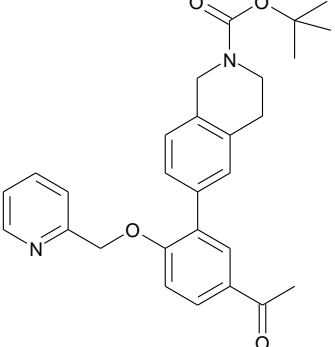


До охолодженого льодом розчину 1,1-диметилетил 7-(6-хлор-3-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси}-2-піридиніл)-1,2,4,5-тетрагідро-3H-3-бензазепін-3-кабоксилату в ДХМ (1 мл) додавали краплями ТФОК (1 мл), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до витрати вихідного матеріалу. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, розчиняли у воді та знов промивали етилацетатом. Водний шар нейтралізували водним натрій гідрогенкарбонатом, потім екстрагували етилацетатом, сушили над натрій сульфатом та концентрували у вакуумі, отримуючи бажану сполуку, 27 мг.

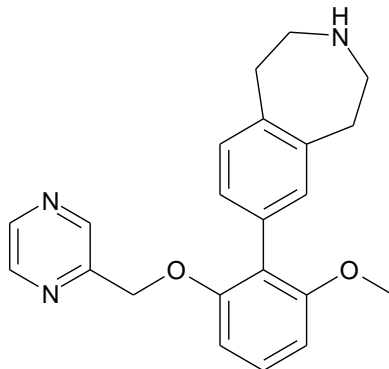
РХМС (спосіб А): Rt=6,33 хвил., [MH]<sup>+</sup> = 380,1

20 В наступних прикладах отримання було подібним:

Приклад	Вихідний матеріал	Кількість	Визначення характеристик
49 7-(6-хлор-3-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси}-2-піридиніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін		0,027 г.	РХМС (спосіб В): Rt=6,30 хвил., [MH] <sup>+</sup> = 366,1

<p>51 1-{3-(2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл)-4-[(2-піридинілметил)окси]феніл}етанон</p>		0,035 г.	<p>ВЕРХ Rt=5,46 хвил. Мас-спектрометрія: [МН]<sup>+</sup>=</p>
<p>52 1-[4-[(2-піридинілметил)окси]-3-(1,2,3,4-тетрагідро-6-ізохінолініл)феніл]етанон</p>		0,063 г.	<p>ВЕРХ Rt=5,57 хвил. Мас-спектрометрія: [МН]<sup>+</sup>= 359,1</p>

Приклад 13, 7-(2-(метилокси)-6-[(2-піразинілметил)окси]феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін, гідрогенхлорид



- 5 Через розчин 1,1-диметилетил 7-{2'-(метилокси)-6'-[(2-піразинілметил)окси]-4-біфеніліл}-1,2,4,5-тетрагідро-3H-3-бензазепін-3-кабоксилату (1,0 г) в ДХМ барботували сухий газ НСІ протягом 2 годин. Розчинник видаляли під зниженим тиском, та залишок промивали діетилетером. Осаджену тверду речовину збирали фільтруванням, отримуючи бажану сполуку, 0,700 г
- 10 РХМС (спосіб С): Rt=1,49 хвил., [МН]<sup>+</sup> = 362,2  
Виготовлення поліморфних форм 7-(2-(метилокси)-6-[(4-метил-2-піридиніл)метил]окси}феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепіну  
Форма 1
- 15 Кристалічну форму 7-(2-(метилокси)-6-[(4-метил-2-піридиніл)метил]окси}феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепіну продукували підвищенням до 8 г у способі, застосованому для продукування сполуки прикладу 2А. Його характеризували одним або більше способами, описаними нижче, та позначали як Форма 1.
- Виготовлення форми 2 партії 1
- 20 Форму 1, 40,0 мг, комбінували з 1 мл води РХ-класу, перемішували та робили цикли температур від 40 °С до 5 °С протягом 72 годин, потім урівноважували при 20 °С протягом 1 год. Тверді речовини відокремлювали від фільтрату фільтруванням під вакуумом на аналітичному планшеті із нержавіючої сталі з вакуумом 10" – 15" при кімнатній температурі протягом, приблизно, 30 хвилин.
- Виготовлення форми 2 партії 2
- 25 Вихідний матеріал 237 мг комбінували з 4 мл води ВЕРХ-класу. Суспензію засівали та піддавали термоциклам від 40 °С до 5 °С протягом 20 годин. Раман-аналіз проби фільтрату

показав форму 2. Тверді речовини фільтрували під вакуумом та сушили в вакуумній сушильній шафі при вакуумі 20" та 40 °C протягом 4 годин. Вихід = 197,6 мг.

Форму 1 150мг комбінували з 3мл води ВЕРХ-класу та перемішували при кімнатній температурі (~23 °C) протягом 18годин. Відбирали малу аліквоту, фільтрували, аналізували за Раман-аналізом. Спектр складався з форми 1. У суспензію засівали форму 1 та перемішували при 40 °C протягом 4 год. Раман-аналіз відфільтрованої проби показав суміш форми 1 та форми 2 з вмістом форми 2, приблизно, 30 %. Суспензію піддавали термоциклам від 40 °C до 5 °C протягом 72 годин. Раман-аналіз відфільтрованої проби показав тільки форму 2. Залишок суспензії фільтрували. Раман-аналіз відокремленого твердого показав тільки форму 2. Зразок фільтрували сушили при 30 °C з вакуумом 20" протягом 3,5 годин. Раман-аналіз показав тільки форму 1, суголюсну з партією 1. Вихід сухого = 95 мг.

Способи характеристик

Рентгенівські дифрактограми на порошок отримували, застосовуючи дифрактометр PANalytical X'Pert Pro на Si-підкладках з нульовим фоном. Усі дифрактограми збирали, застосовуючи монохроматичне випромінювання Cu Ka (45 кВ/40 мА) та довжину кроку 0,02°2θ. Позиції піків визначали, застосовуючи програмне забезпечення Highscore, та межа помилки позицій піків, приблизно дорівнювали ±0,1°2θ.

На фігурі 1 показано рентгенограму дифракційних смуг XRPD для ФОРМИ 1. У таблиці 1 показано в градусах 2 тета, спостережені для ФОРМИ 1.

На фігурі 4 показано рентгенограму дифракційних смуг XRPD ФОРМИ 2. У таблиці 2 показано головні піки в градусах 2 тета, спостережені для ФОРМИ 2.

У таблиці 3 показано відмінні особливості рентгенограм дифракційних смуг XRPD для ФОРМИ 1 та ФОРМИ 2.

Таблиця 1

Позиція піка XRPD для форми 1

Позиція /°2θ	d-інтервал / Å		Позиція /°2θ	d-інтервал / Å
11,7	7,5		23,0	3,9
12,7	7,0		23,7	3,8
13,7	6,5		24,0	3,7
14,6	6,1		24,4	3,6
16,0	5,5		25,1	3,5
17,8	5,0		25,5	3,5
18,9	4,7		26,1	3,4
19,4	4,6		26,9	3,3
20,2	4,4		27,5	3,2
21,2	4,2		28,1	3,2
22,6	3,9			

Таблиця 2

Позиція піка XRPD для форми 2

Позиція /°2θ	d-інтервал / Å		Позиція /°2θ	d-інтервал / Å
8,9	9,9		21,3	4,2
9,9	9,0		22,9	3,9
13,3	6,6		23,1	3,8
14,6	6,1		23,4	3,8
14,8	6,0		23,8	3,7
15,2	5,8		24,3	3,7
16,5	5,4		25,1	3,6
16,7	5,3		25,6	3,5
17,9	4,9		26,5	3,4
18,9	4,7		26,9	3,3
19,1	4,6		27,6	3,2

Таблиця 3

## D-інтервал піку XRPD / Å

Форма 1	Форма 2
11,7	8,9
12,7	9,9
13,7	13,3
16,0	15,2
	16,7

## ПФ-Раман спектроскопія

- Спектри Рамана отримували на Nicolet NXR9650 (Thermo Electron), оснащеному лазером збудження 1064 нм Nd:YVO<sub>4</sub>, InGaAs-детектором та Ge-детектором, охолодженням рідинним N<sub>2</sub>, та MicroStage. Усі спектри отримували при розв'язній здатності 4 см<sup>-1</sup>, 64-128 сканувань, застосовуючи функцію аподизації Нарп-Genzel та 2-рівневе нуль-заповнення. Позиції смуг визначали, застосовуючи програмне забезпечення Omnic, та межа погрішності позицій смуг дорівнювали, приблизно, ±1см<sup>-1</sup>.
- На фігурі 2 показано ПФ-Раман-спектр для ФОРМИ 1. У таблиці 4 показано головні піки, спостережені для ФОРМИ 1.
- На фігурі 5 показано ПФ-Раман-спектр для ФОРМИ 2. У таблиці 5 показано головні піки, спостережені для ФОРМИ 2.
- У таблиці 6 показано відмінні особливості рентгенограм дифракційних смуг Раман- спектра для ФОРМИ 1 та ФОРМ 2.

Таблиця 4

## Позиції Раман-смуги для форми 1

Позиція / см <sup>-1</sup>	Позиція / см <sup>-1</sup>	Позиція / см <sup>-1</sup>	Позиція / см <sup>-1</sup>
202	562	1103	1464
226	570	1177	1569
250	609	1189	1610
312	715	1208	2832
354	766	1236	2865
462	784	1276	2912
521	851	1295	2945
532	994	1363	2958
541	1018	1415	3059
551	1041	1448	

Таблиця 5

## Позиції Раман-смуги для форми 2

Позиція / см <sup>-1</sup>	Позиція / см <sup>-1</sup>	Позиція / см <sup>-1</sup>	Позиція / см <sup>-1</sup>
207	614	1193	2934
243	715	1210	2957
254	736	1242	2973
316	748	1289	2990
337	777	1371	3014
388	856	1422	3022
442	964	1475	3043
463	1005	1571	3062
537	1022	1614	3084
554	1037	2787	
572	1107	2921	

Позиції Раман-смуги /  $\text{см}^{-1}$

Форма 1	Форма 2
2945	2934
2832	1614
1610	1371
1363	1005
994	777
784	

Диференційна скандувальна калориметрія (ДСК)

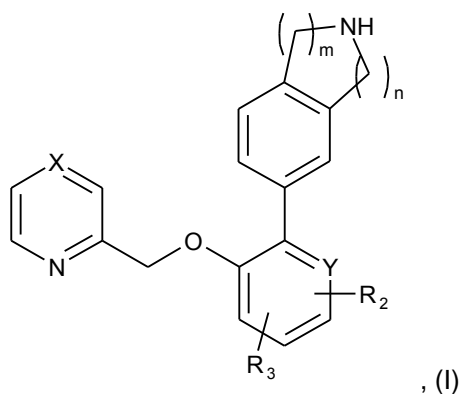
Диференційну скандувальну калориметрію проводили на диференційному скандувальному калориметрі TA Instruments Q100, оснащеному пристроєм для атоматичного відбору проби та системою охолодження під продуванням  $\text{N}_2$  40 мл/хвил... Термограми ДСК отримували при 15 °С/хвил. у гофрованих посудинах з Al.

На фігурі 3 показано ДСК-термограму ФОРМИ 1.

На фігурі 6 показано ДСК-термограму ФОРМИ 2.

# ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):



де:

X -  $\text{CR}_1$  або N;

Y - CH, C або N;

$\text{R}_1$  - гідроген,  $\text{C}_{1-6}$ алкоксил або  $\text{C}_{1-6}$ алкіл;

$\text{R}_2$  - гідроген,  $\text{C}_{1-6}$ алкоксил, галоген,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ алкіл, CN, галоген- $\text{C}_{1-6}$ алкіл або  $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$ ;

$\text{R}_3$  - гідроген або  $\text{C}_{1-6}$ алкоксил;

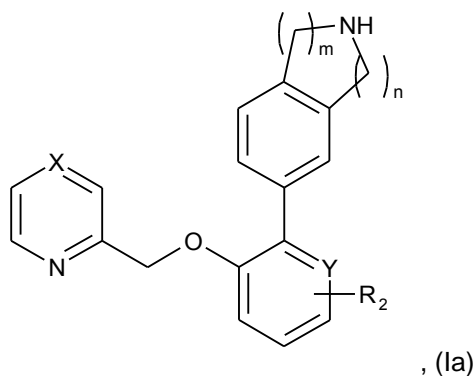
$\text{R}_4$  - гідроген або  $\text{C}_{1-6}$ алкіл;

$\text{R}_5$  - гідроген або  $\text{C}_{1-6}$ алкіл, та

m та n - цілі числа, незалежно вибрані з 1 та 2;

або її сіль.

2. Сполука за п. 1, яка є сполукою формули (Ia):



де:

X - CR<sub>1</sub> або N;

Y - CH, C або N;

R<sub>1</sub> - гідроген, C<sub>1-6</sub>алкоксил або C<sub>1-6</sub>алкіл;

5 R<sub>2</sub> - гідроген, C<sub>1-6</sub>алкоксил, галоген або -C(O)C<sub>1-6</sub>алкіл; та m та n - цілі числа, незалежно вибрані з 1 та 2;

або її сіль.

3. Сполука або її сіль за п. 1 або за п. 2, де X - CR<sub>1</sub>.

4. Сполука або її сіль за п. 3, де R<sub>1</sub> - метил, метоксил або гідроген.

10 5. Сполука або її сіль за будь-яким із пп. 1-4, де Y - C.

6. Сполука або її сіль за будь-яким із пп. 1-5, де R<sub>2</sub> - гідроген, етоксил або -C(O)CH<sub>3</sub>.

7. Сполука або її сіль за будь-яким із пп. 1-6, де R<sub>3</sub> - гідроген або метоксил.

8. Сполука або її сіль за будь-яким із пп. 1-7, де m та n дорівнюють 2.

9. Сполука, вибрана з групи, що включає:

15 7-(3-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)-2-піридиніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;

7-(2-(метилокси)-6-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;

7-(4-(метилокси)-2-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;

1-[4-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси]-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін-7-іл)феніл]етанон;

1-[4-((2-піразинілметил)окси)-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін-7-іл)феніл]етанон;

20 7-(5-флуор-2-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)феніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;

7-[2-((4-метилокси)-2-піридиніл)метил]окси)феніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;

1-[4-((2-піридинілметил)окси)-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін-7-іл)феніл]етанон;

7-(6-метил-3-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)-2-піридиніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;

7-(5-метил-2-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)феніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;

25 7-(2-(метилокси)-6-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)феніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;

7-(5-(етилокси)-2-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)феніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;

7-[2-(метилокси)-6-((2-піразинілметил)окси)феніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;

4-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)-3-(1,2,3,4-тетрагідро-7-ізохінолініл)бензонітрил;

7-[2-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)-5-(трифлуорометил)феніл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;

30 7-(5-(метилокси)-2-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)феніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;

7-(5-(1,1-диметилетил)-2-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)феніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;

7-(6-метил-3-((2-піразинілметил)окси)-2-піридиніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;

7-(6-метил-3-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)-2-піридиніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;

7-[5-(метилокси)-2-((2-піразинілметил)окси)феніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;

35 7-[5-(метилокси)-2-((4-(метилокси)-2-піридиніл)метил)окси)феніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;

1-[4-((4-(метилокси)-2-піридиніл)метил)окси)-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін-7-іл)феніл]етанон;

7-[2-((4-(метилокси)-2-піридиніл)метил)окси)феніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;

40 7-(5-флуоро-2-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;

7-(5-метил-2-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;

7-(5-(етилокси)-2-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;

7-(5-(метилокси)-2-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;

4-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін-7-іл)бензонітрил;

45 7-[2-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)-5-(трифлуорометил)феніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;

7-(5-(1,1-диметилетил)-2-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;

7-(3-((4-етил-2-піридиніл)метил)окси)-6-метил-2-піридиніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;

50 7-(6-(1,1-диметилетил)-3-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)-2-піридиніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;

1-[4-((4-етил-2-піридиніл)метил)окси)-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін-7-іл)феніл]етанон;

1-[4-((4-(етилокси)-2-піридиніл)метил)окси)-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін-7-іл)феніл]етанон;

55 7-[5-(метилокси)-2-((2-піридинілметил)окси)феніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;

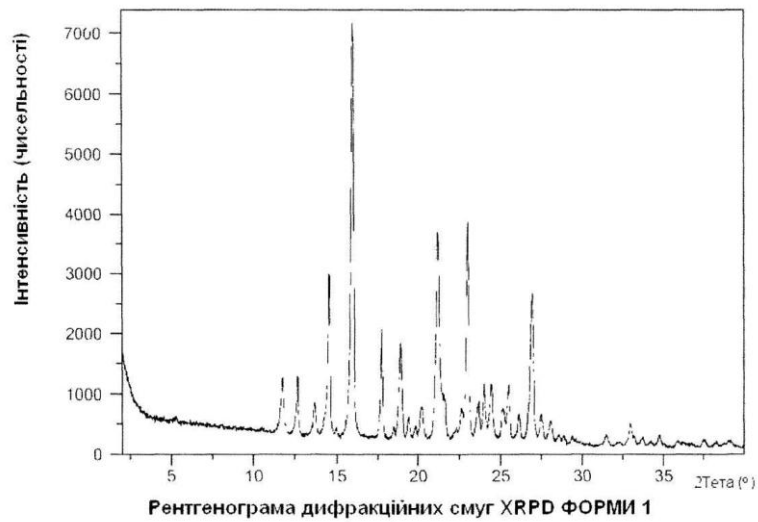
1-[4-((2-піридинілметил)окси)-3-(1,2,3,4-тетрагідро-7-ізохінолініл)феніл]етанон;

N-метил-4-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін-7-іл)бензамід;

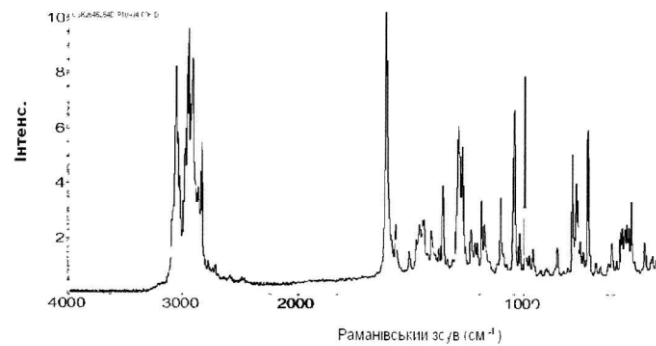
4-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін-7-іл)бензамід;

60 N,N-диметил-4-((4-метил-2-піридиніл)метил)окси)-3-(1,2,3,4-тетрагідро-7-ізохінолініл)бензамід;

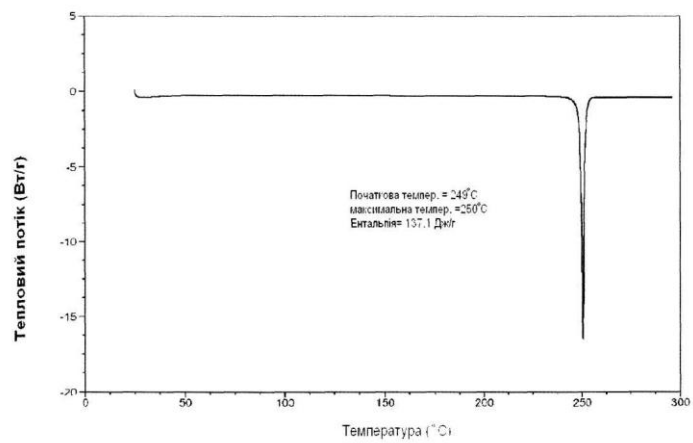
- 4-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси]-3-(1,2,3,4-тетрагідро-7-ізохінолініл)бензамід;  
 7-(2,3-біс(метилокси)-6-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси]феніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;  
 7-(2,3-біс(метилокси)-6-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси]феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;  
 5 7-(5-хлоро-2-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси]феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;  
 7-{5-хлоро-2-[(2-піридинілметил)окси]феніл}-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;  
 7-[6-метил-3-({[4-(метилокси)-2-піридиніл]метил}окси)-2-піридиніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;  
 7-(6-хлоро-3-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси]-2-піридиніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;  
 10 7-(6-хлоро-3-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси]-2-піридиніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;  
 1-[4-[[4-[[2-(метилокси)етил]окси]-2-піридиніл)метил]окси]-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін-7-іл)феніл]етанон;  
 1-{3-(2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл)-4-[(2-піридинілметил)окси]феніл}етанон та  
 1-[4-[(2-піридинілметил)окси]-3-(1,2,3,4-тетрагідро-6-ізохінолініл)феніл]етанон;  
 15 або її сіль.
10. Сполука, вибрана з групи, що включає:  
 7-(3-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси]-2-піридиніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;  
 7-(2-(метилокси)-6-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси]феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;  
 7-(4-(метилокси)-2-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси]феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін;  
 20 1-[4-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси]-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін-7-іл)феніл]етанон;  
 1-[4-[(2-піразинілметил)окси]-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін-7-іл)феніл]етанон;  
 7-(5-флуоро-2-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси]феніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;  
 7-[2-[[4-(метилокси)-2-піридиніл)метил]окси]феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін та  
 1-[4-[(2-піридинілметил)окси]-3-(2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепін-7-іл)феніл]етанон;  
 25 або її сіль.
11. Сполука, яка є 7-(2-(метилокси)-6-[[4-метил-2-піридиніл)метил]окси]феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-3-бензазепіном, або її сіль.
12. Сполука або її сіль за будь-яким із пп. 1-11, де сіль є фармацевтично прийнятною сіллю.
13. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль за п. 12 та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв, розріджувачів або наповнювачів.
14. Фармацевтична композиція за п. 13, де композицію адаптовано для місцевого дермального застосування.
15. Композиція, яка містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль за п. 12 разом з одним або більше іншими терапевтично активними засобами.
- 35 16. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 12 для застосування в терапії.
17. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 12 для застосування в інгібуванні тирозинкінази селезінки.
- 40 18. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 12 для застосування в лікуванні аутоімунного стану.
19. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування за п. 18, де аутоімунний стан - хронічна ідіопатична кропив'янка з та без статусу аутоантитіла.
20. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за п. 12 для виготовлення
- 45 медикаменту для лікування аутоімунного стану.



Фіг. 1

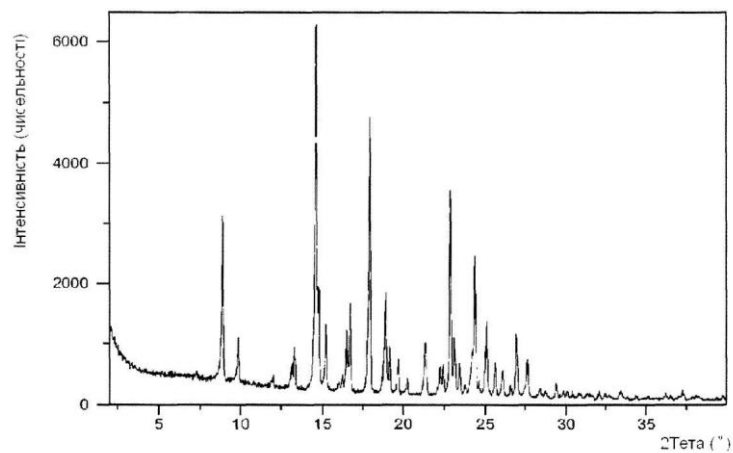


Фіг. 2



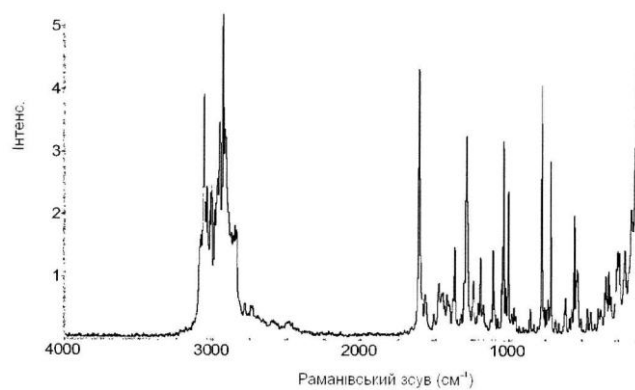
Фіг. 3





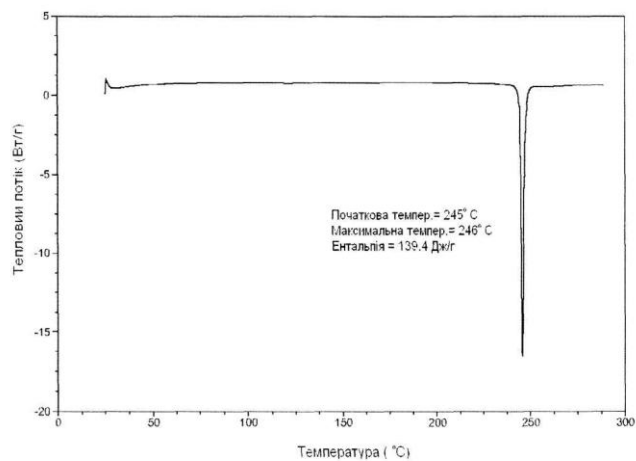
Рентгенограма дифракційних смуг XRPD ФОРМИ 2

Фіг. 4



ПФ-Раман-спектр ФОРМИ 2.

Фіг. 5



ДСК-термограма ФОРМИ 2

Фіг. 6

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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

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