



(19) **UA** (11) **80 160** (13) **C2**  
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200505014, 27.10.2003

(24) Дата начала действия патента: 27.08.2007

(30) Приоритет: 30.10.2002 US 60/422,446

(46) Дата публикации: 27.08.2007 А61Р 37/00  
20070101СFI20070115RМУА С07D  
487/04 20070101АLI20070115RМУА

(86) Заявка РСТ:  
РСТ/US2003/033865, 20031027

(72) Изобретатель:

Келли Теренс Альфред, US,  
Ким Джин Ми, US,  
Лемье Рене Марк, US

(73) Патентовладелец:

БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК., US

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ [6,7-ДИГИДРО-5Н-ИМИДАЗО[1,2- $\alpha$ ]  
ИМИДАЗОЛ-3-СУЛЬФОНИЛАМИНО]-ПРОПИОНАМИДА

(57) Реферат:

Описаны производные  
[6,7-дигидро-5Н-имидазо[1,2- $\alpha$  ]  
имидазол-3-сульфониламино]-пропионамида,  
которые проявляют хорошее ингибирующее  
действие на взаимодействие САМ и  
лейкоинтегринов и поэтому являются полезными

для лечения воспалительного заболевания.

Официальный бюлетень "Промышленная  
собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные  
модели, топографии интегральных микросхем",  
2007, N 13, 27.08.2007. Государственный  
департамент интеллектуальной собственности  
Министерства образования и науки Украины.

У  
А  
8  
0  
1  
6  
0  
С  
2

У  
А  
8  
0  
1  
6  
0  
С  
2



(19) **UA** (11) **80 160** (13) **C2**  
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF  
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL  
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: a200505014, 27.10.2003

(24) Effective date for property rights: 27.08.2007

(30) Priority: 30.10.2002 US 60/422,446

(46) Publication date: 27.08.2007A61P 37/00  
20070101CFI20070115RMUA C07D  
487/04 20070101ALI20070115RMUA

(86) PCT application:  
PCT/US2003/033865, 20031027

(72) Inventor:

Kelly Terence Alfred, US,  
Kim Jin Mi, US,  
Lemieux Rene Marc, US

(73) Proprietor:

BOEHRINGER INGELHEIM  
PHARMACEUTICALS, INC., US

(54) DERIVATIVES OF [6,7-DIHYDRO-5H-IMIDAZO[1,2- $\alpha$ ]IMIDAZOLE-3-SULFONYLAMINO]-PROPIONAMIDE

(57) Abstract:

Derivatives of

[6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2- $\alpha$ ]imidazole-3-sulfonyl  
lamino]-propionamide which exhibit good  
inhibitory effect upon the interaction of CAMs  
and Leukointegrins and are thus useful in the

treatment of inflammatory disease.

Official bulletin "Industrial property". Book  
1 "Inventions, utility models, topographies of  
integrated circuits", 2007, N 13, 27.08.2007.  
State Department of Intellectual Property of the  
Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 8 0 1 6 0 C 2

U A 8 0 1 6 0 C 2



(19) **UA** (11) **80 160** (13) **C2**  
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:  
а200505014, 27.10.2003

(24) Дата набуття чинності: 27.08.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької  
конвенції : 30.10.2002 US 60/422,446

(46) Публікація відомостей про видачу патенту  
(деклараційного патенту): 27.08.2007А61Р 37/00  
20070101CFI20070115RMUA C07D  
487/04 20070101ALI20070115RMUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки  
відповідно до договору РСТ:  
РСТ/US2003/033865, 20031027

(72) Винахідник(и):  
Келлі Теренс Альфред, US,  
Кім Джін Мі, US,  
Лем'є Рене Марк, US

(73) Власник(и):  
БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ФАРМАС'ЮТИКАЛЗ,  
ІНК., US

(54) ПОХІДНІ [6,7-ДИГІДРО-5Н-ІМІДАЗО[1,2- $\alpha$ ]ІМІДАЗОЛ-3-СУЛЬФОНІЛАМІНО]-ПРОПІОНАМІДУ

(57) Реферат:  
Описано похідні  
[6,7-дигідро-5Н-імідазо[1,2- $\alpha$ ]імідазол-3-сульфон

іламіно]-пропіонаміду, що проявляють гарну  
інгібуючу дію на взаємодію САМ та лейкоїнтегринів  
і тому є корисними для лікування запального  
захворювання.

U A 8 0 1 6 0 C 2

U A 8 0 1 6 0 C 2

## Опис винаходу

5 Даний винахід стосується в основному класу похідних [6,7-дигідро-5Н-імідазо[1,2- $\alpha$ ]імідазол-3-сульфоніламіно]-пропіонаміду, синтезу цих сполук, їх застосування для лікування запального захворювання та фармацевтичних композицій, що включають такі сполуки.

Дослідження останнього десятиріччя допомогли вивчити зміни на молекулярному рівні, що супроводжують клітинні взаємодії в організмі, особливо зміни в русі й активації клітин імунної системи. [Див. огляд Springer, T. Nature, 1990, 346, 425-434]. Білки поверхні клітин та особливо молекули адгезії клітин ("CAM") і "лейкоінтегрини", включаючи LFA-1, MAC-1 та gp150,95 (названі за номенклатурою, відповідно, як WHO CD18/CD11a, CD18/CD11b та CD18/CD11c) становили предмет фармацевтичного дослідження та розробок, що дозволяли б втручатися в процеси виходу лейкоцитів на ділянки ушкодження й руху лейкоцитів до інших мішеней. Наприклад, у даний час передбачається, що до виходу лейкоцитів, яке є обов'язковим компонентом запальної реакції, відбувається активація інтегринів, що в основному експресуються у лейкоцитах і потім відбувається тісна ліганд/рецепторна взаємодія між інтегринами (наприклад, LFA-1) і однією або декількома різними міжклітинними адгезійними молекулами (ICAM), що позначені як ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 або ICAM-4, які експресуються на поверхнях ендотеліальних клітин кровеносних судин й в інших лейкоцитах. Взаємодія CAM з лейкоінтегринами є важливою стадією нормального функціонування імунної системи. Імунні процеси, такі як вироблення антигенів, цитотоксичність, що опосередковується Т-клітинами та вихід лейкоцитів, потребують клітинної адгезії, що опосередковується взаємодією ICAM з лейкоінтегринами. [Див. огляд Kishimoto, T.K.; Rothlein; R.R. Adv. Pharmacol. 1994, 25, 117-138 й Diamond, M.; Springer, T. Current Biology, 1994, 4, 506-517].

Була виявлена група пацієнтів у яких спостерігався недолік необхідної експресії лейкоінтегринів, стан, який називається "дефіцит адгезії лейкоцитів" [Anderson, D.C.; та ін., Fed. Proc. 1985, 44, 2671-2677 й Anderson, D.C.; та ін., J. Infect. Dis. 1985, 152, 668-689]. У цих пацієнтів не вироблялась нормальна(i) запальна і/або імунна відповідь(відповіді) через нездатність їх клітин адгезувати з клітинними субстратами. Ці дані показали, що імунні реакції менш виражені при нездатності лімфоцитів адгезувати нормальним чином через недолік функціональних адгезійних молекул CD18 сімейства. Через той факт, що у LAD пацієнтів, у яких спостерігається недостатня кількість CD18 не може вироблятися запальна відповідь, передбачається, що антагонізм CD18, взаємодій CD11/ICAM буде також інгібувати запальну реакцію.

Було показано, що антагонізм взаємодії CAM і лейкоінтегринів може бути реалізований агентами, спрямованими проти будь-якого компонента. Конкретно, блокування CAM, такого як, наприклад, ICAM-1, або лейкоінтегринів, таких як, наприклад, LFA-1, антитілами, спрямованими проти однієї або обох цих молекул, ефективно інгібує запальні реакції. Моделі запалення *in vitro* та імунна відповідь, що інгібується антитілами до CAM або лейкоінтегринів, включають проліферацію лімфоцитів, що викликається антигеном або мітогеном, гомотипічну агрегацію лімфоцитів, опосередкований Т-клітинами цитоліз та антиген-специфічну індуковану толерантність. Релевантність досліджень *in vitro* підтверджується дослідженнями *in vivo* з антитілами, спрямованими проти ICAM-1 або LFA-1. Наприклад, антитіла, спрямовані проти LFA-1, можуть запобігати відторгненню тироїдного трансплантата та продовжувати життя в миші з пересадженим серцем [Gorski, A.; Immunology Today, 1994, 15, 251-255]. Що більш важливо, антитіла, спрямовані проти ICAM-1, проявили ефективність *in vivo* як протизапальні агенти при захворюваннях людини, таких як відторгнення трансплантата нирки та ревматоїдний артрит [Rothlein, R.R.; Scharschmidt, L., in: Adhesion molecules; Wegner, CD., Ed.; 1994, 1-8, Cosimi, CB.; та ін., J. Immunol. 1990, 144, 4604-4612 та Kavanaugh, A.; та ін., Arthritis Rheum. 1994, 37, 992-1004] та антитіла, спрямовані проти LFA-1, проявили імунопригнічувальну дію при трансплантації кісткового мозку та при запобіганні раннього відторгнення трансплантата нирки [Fischer, A.; та ін., Lancet, 1989, 2, 1058-1060 та Le Mauff, B.; та ін., Transplantation, 1991, 52, 291-295].

Також було показано, що рекомбінантна розчинна форма ICAM-1 може виступати як інгібітор взаємодії ICAM-1 з LFA-1. Розчинний ICAM-1 виступає як прямий антагоніст взаємодій CD 18, CD11/ICAM-1 у клітинах і проявляє інгібуючу активність у моделях *in vitro* імунної реакції, таких як змішана лімфоцитна реакція людини, цитотоксичні Т-клітинні реакції та Т-клітинна проліферація в пацієнтів, що хворі діабетом, у реакціях острівців клітин [Becker, J.C.; та ін., J. Immunol. 1993, 151, 7224 та Roep, B.O.; та ін., Lancet, 1994, 343, 1590].

Таким чином, у рівні техніки було показано, що більші молекули білків, які антагонізують зв'язування CAM з лейкоінтегринами, мають терапевтичний потенціал для зниження запальних й імунологічних реакцій, часто пов'язаних з патогенезом багатьох аутоімунних або запальних захворювань. Однак, білки мають істотні недоліки як терапевтичні агенти, включаючи їх нездатність вводитися перорально та можливу імунореакційність, що обмежує застосування цих молекул для постійного введення. Крім того, лікування білками звичайно потребує немалих коштів.

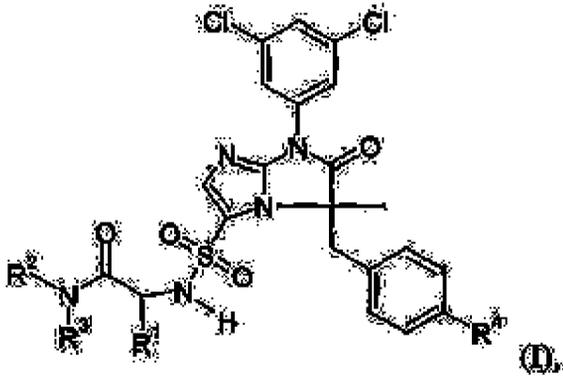
Отже, невеликі молекули з аналогічною здатністю більших молекул білків прямо та селективно антагонізувати зв'язування CAM з лейкоінтегринами, є кращими терапевтичними агентами.

Деякі невеликі молекули, які беруть участь у взаємодії CAM і лейкоінтегринів, були описані в рівні техніки. Наприклад, US 6,355,664 і відповідна WO 98/39303 розкривають клас невеликих молекул з гідантоїновим ядром, які є інгібіторами взаємодії LFA-1 та ICAM-1. Найближчим аналогом даного винаходу є WO 01/07440 A1, що розкриває сполуки, які мають 6,7-дигідро-5Н-імідазо[1,2- $\alpha$ ]імідазолне ядро. Хоча сполуки, які конкретно описані в WO 01/07440 A1, проявляють більш високу інгібуючу дію при взаємодії CAM і лейкоінтегринів у порівнянні з гідантоїнами з US 6,355,664 і відповідного WO 98/39303, все-таки вони не є ідеальними терапевтичними агентами через те, що швидкість їх метаболізму є неприйнятно високою.

Отже, метою даного винаходу є виявлення невеликих молекул, які не тільки мають гарну інгібуючу активність щодо взаємодії САМ і лейкоінтегринів, але також метаболізують зі швидкістю, що не є занадто високою.

Винахід включає підмножину або вибраний ряд 6,7-дигідро-5Н-імідазо[1,2- $\alpha$ ]імідазолів, які конкретно не описані в WO 01/07440 АІ. Несподівано сполуки, що включені у винахід, не тільки виявили гарну інгібуючу активність щодо взаємодії САМ і лейкоінтегринів, але й метаболізують набагато повільніше, ніж сполуки, конкретно описані в WO 01/07440 АІ. Сполуки згідно винаходу вирішують проблему занадто швидкого метаболізму.

Винахід включає сполуки формули I



де:

R<sup>1</sup> являє собою лінійний або розгалужений алкіл з 1-3 атомами вуглецю, що необов'язково моно- або дизамещений групами, які незалежно вибрані із групи, яка включає:

- (i) оксо та
- (ii) морфоліно;

R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> кожен незалежно вибраний із групи, яка включає:

(A) водень та

(B) лінійний або розгалужений алкіл з 1-4 атомами вуглецю, де алкільна група є моно- або дизамещеною групами, що незалежно вибрані із групи, яка включає:

- (i) CONH<sub>2</sub> та
- (ii) OH,

або R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> разом з атомом азоту між ними утворюють піперазинове кільце; і

R<sup>4</sup> являє собою:

- (A) ціано,
- (B) піримідин, що є моно- або дизамещений NH<sub>2</sub> або
- (B) трифторметокси.

Кращими сполуками згідно винаходу є сполуки формули I, де:

R<sup>1</sup> являє собою металъну групу;

R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> кожен незалежно вибраний із групи, яка включає:

(A) водень та

(B) лінійний або розгалужений алкіл з 1-4 атомами вуглецю, що є моно- або дизамещений групами, які незалежно вибрані із групи, яка включає:

- (i) CONH<sub>2</sub> та
- (ii) OH; і

R<sup>4</sup> являє собою:

- (A) ціано або
- (B) трифторметокси.

Більше кращими є сполуки формули I, де:

R<sup>1</sup> являє собою металъну групу;

R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> кожен незалежно вибраний із групи, яка включає:

(A) водень та

(B) лінійний або розгалужений алкіл з 1-4 атомами вуглецю, що є моно- або дизамещений групами, що незалежно вибрані із групи, яка включає:

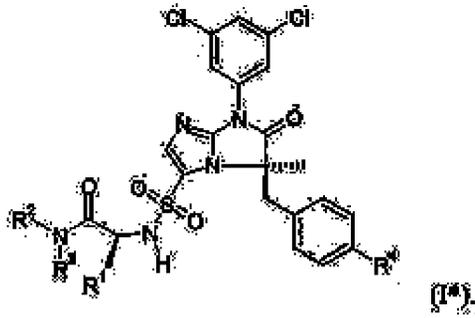
- (i) CONH<sub>2</sub> та
- (ii) OH; і

R<sup>4</sup> являє собою трифторметокси.

Передбачається, що сполуки формули I мають принаймні два хіральних центри. В остаточному кращому варіанті здійснення винахід включає сполуки формули I з абсолютною стереохімією, що представлена далі у формулі I\*.

5

10



I\*

Особливо кращими є сполуки формули I, що вибрані з групи, яка включає:

(S)-2-[(R)-5-(4-ціанобензил)-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-6,7-дигідро-5H-імідазо[1,2- $\alpha$

]імідазол-3-сульфоніламіно]-пропіонамід;

15

(S)-2-[(R)-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-5-(4-трифторметоксibenзил)-6,7-дигідро-5H-імідазо[1,2- $\alpha$ ]імідазол-3-сульфоніламіно]-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-пропіонамід;

(S)-2-[(R)-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-5-(4-трифторметоксibenзил)-6,7-дигідро-5H-імідазо[1,2- $\alpha$

]імідазол-3-сульфоніламіно]-пропіонамід та

20

(S)-N-карбаомілметил-2-[(R)-5-(4-ціанобензил)-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-6,7-дигідро-5H-імідазо[1,2- $\alpha$ ]імідазол-3-сульфоніламіно]-пропіонамід. Даний винахід також включає фармацевтично прийнятні солі сполук формули I.

Даний винахід також включає фармацевтичні композиції, що включають сполуку формули I і принаймні один фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або ексципієнт.

25

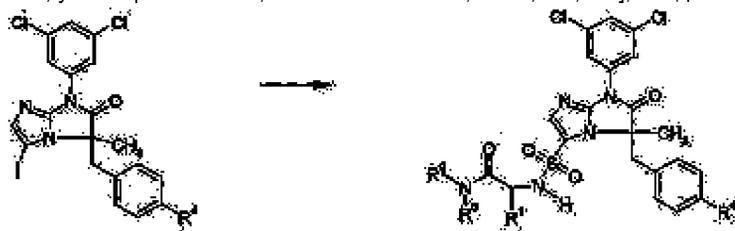
Даний винахід також включає сполуки формули I для застосування як лікарські засоби й застосування сполук формули I для одержання фармацевтичних композицій для лікування запалення або запального стану пацієнта. Тут описані конкретні приклади запального стану, який можна лікувати.

Сполуки згідно винаходу можуть бути одержані звичайними способами, що описані далі. Звичайно, за протіканням реакції при необхідності можна спостерігати за допомогою тонкошарової хроматографії (ТСХ). При необхідності, проміжні сполуки та продукти можуть бути очищені за допомогою хроматографії на силікагелі і/або перекристалізацією та охарактеризовані одним або декількома з наступних методів: ЯМР, мас-спектроскопія та точка плавлення. Вихідні матеріали та реагенти є або комерційно доступними, або можуть бути одержані будь-яким середнім спеціалістом у даній галузі техніки способами, що описані в хімічній літературі.

30

Сполуки формули I можуть бути одержані із проміжної сполуки II. Синтез проміжної сполуки II [описаний Wu та ін., у заявці US 09/604,312 та Frutos та ін., US 6,441,183], обидві з яких наведені тут як посилання.

35



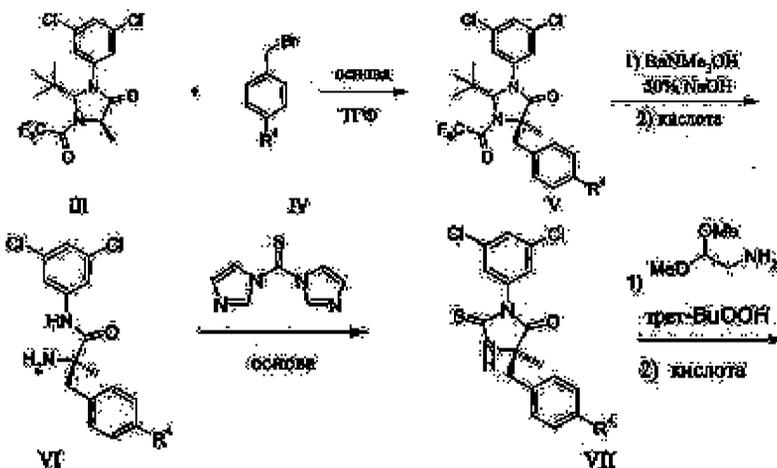
II

I

Проміжна сполука II може бути одержана способом, що наведений на схемі I.

45

Схема I



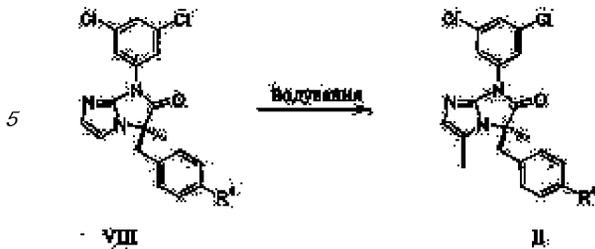
III

IV

VI

VII

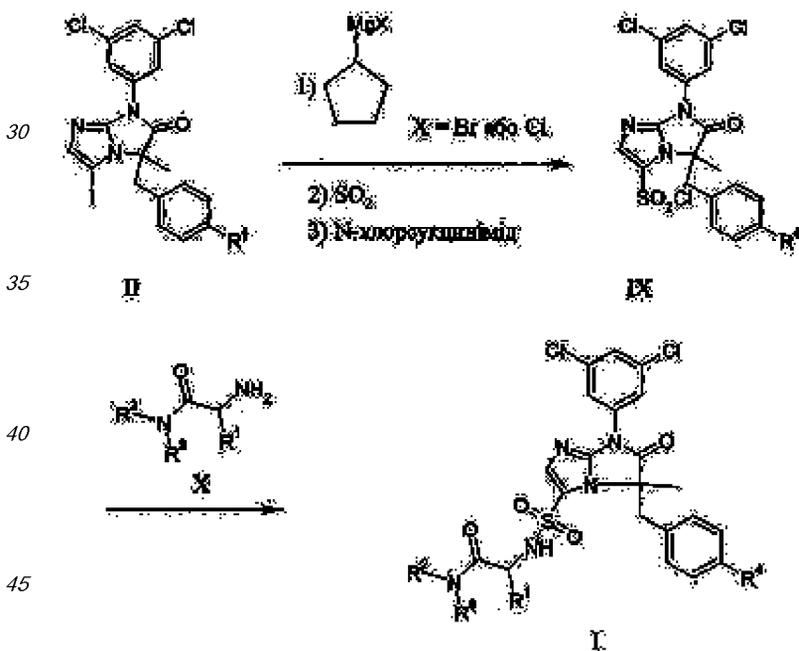
65



10 Як представлено вище, проміжну сполуку III депротонують придатною основою, такою як біс(триметилсиліл)амід літію, приблизно при температурі від -20°C до -30°C, і потім алкілюють заміщеним бензилгалогенідом, краще бензилбромідом (IV) з одержанням сполуки V. Гідроліз трифторацетамідної групи сполуки V, наприклад, шляхом обробки 40% водним гідроксидом бензилтриметиламонію в суміші діоксан/50% NaOH, з наступною обробкою кислотою, такою як HCl, приводить до одержання сполуки VI. Обробка сполуки VI тіокарбонілдіімідазолом у присутності основи, такої як 4-(N,N-диметиламіно)піридин, приводить до одержання сполуки VII. Обробка сполуки VII розчином диметилацеталю аміноацетальдегіду та трет-бутилгідропероксиду, з наступною обробкою проміжної сполуки ацеталем з кислотою, такою як п-толуолсульфонова кислота, приводить до одержання сполуки VIII. Йодування сполуки VIII обробкою йодуючим агентом, таким як N-йодсукцинамід, приводить до одержання сполуки II.

20 Спосіб, що використовується для одержання проміжної сполуки III, шляхом обробки амідю, одержаного з N-Вос-D-аланіну, та 3,5-дихлораніліну трифтороцтовою кислотою для зняття захисної Вос-групи, з наступною обробкою триметилоцтовим альдегідом й ацилуванням одержаного імідазолонду трифтороцтовим ангідридом, описаний у зазначеному вище US 6,414,161 та у хімічній літературі [N.Yee, Org Lett., 2000, 2, 2781].

25 Синтез сполук формули I із проміжної сполуки II представлений на схемі II.



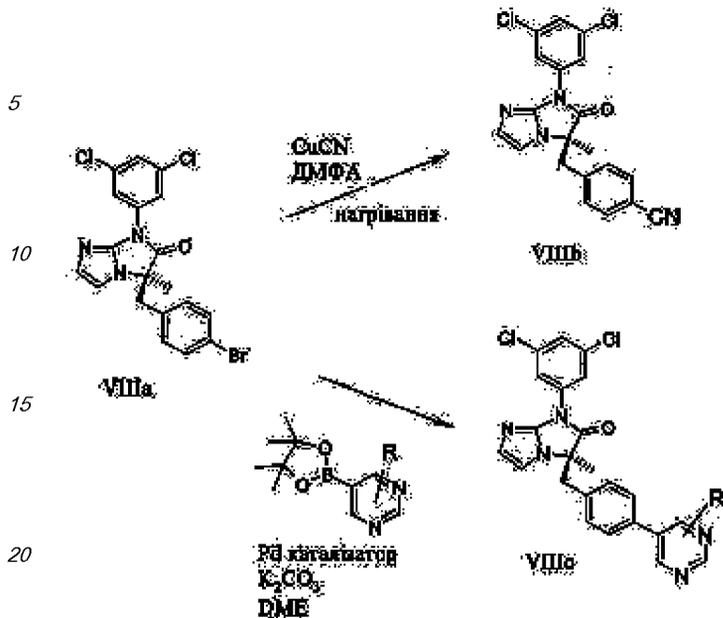
40 Як показано вище, обробка сполуки II реактивом Грін'єра, таким як циклопентилмагнійбромід або хлорид, з наступною обробкою одержаної солі магнію SO<sub>2</sub> і потім N-хлорсукцинімідом приводить до одержання сульфонілхлориду IX. Обробка сполуки IX потрібним аміном (X) у присутності придатної основи, такої як триетиламін, приводить до одержання потрібного продукту формули (I). Проміжні сполуки X є або комерційно доступними, або їх легко можна одержати із комерційно доступних вихідних матеріалів способами, відомими з рівня техніки. Вихідний продукт формули I може бути далі модифікований способами, відомими з рівня техніки, з одержанням додаткових сполук згідно винаходу. Деякі приклади представлені в розділі прикладів синтезу.

55 Необхідний R<sup>4</sup> у сполук формули I може бути одержаний вибором придатної заміщеної проміжної сполуки IV у схемі I. Альтернативно, проміжна сполука VIII, у якій R<sup>4</sup>=Br (VIIIa) може бути перетворена в проміжні сполуки, у яких R<sup>4</sup>=CN або заміщена 5-піримідильна група, як показано на схемі III.

Схема III

60

65



Як зазначено вище, арилбромід VIIa обробляють ціанідом, краще  $\text{CuCN}$  і нагрівають у придатному розчиннику, такому як ДМФА, з одержанням ціанопроміжної сполуки VIIIb. Обробка сполуки VIIa піримідинборонатом, таким як 5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піримідин у присутності паладієвого каталізатора, такого як [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II)- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) та основи, такої як карбонат калію, у придатному розчиннику (реакція Suzuki), наприклад, диметоксіетані, приводить до одержання піримідинової проміжної сполуки VIIIc. Проміжні сполуки VIIIb та VIIIc потім можуть бути перетворені в потрібні сполуки формули I способами, що описані на схемах I та II. Реакція Suzuki для перетворення  $\text{R}^4=\text{Br}$  в  $\text{R}^4=$  необов'язково заміщений піримідин також може здійснюватися на сполуці формули I. Реакція Suzuki також може здійснюватися у зворотному напрямку. Бромід VIIa (або сполука формули I з  $\text{R}^4=\text{Br}$ ) може бути перетворений у боронат, наприклад, обробкою біс(пінаколято)дибороном у присутності паладієвого каталізатора, такого як  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ , і потім реакцією з потрібним піримідилбромідом.

Даний винахід далі описаний за допомогою наступних прикладів синтезу.

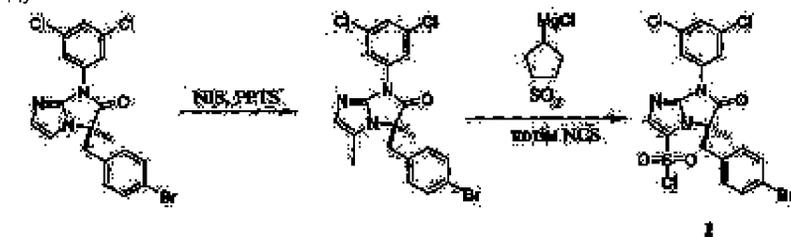
Приклади синтезу

Приклад

1:

Синтез

(R)-5-(4-бромбензил)-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-6,7-дигідро-5H-імідазо[1,2-a]імідазол-3-сульфонілхлорид

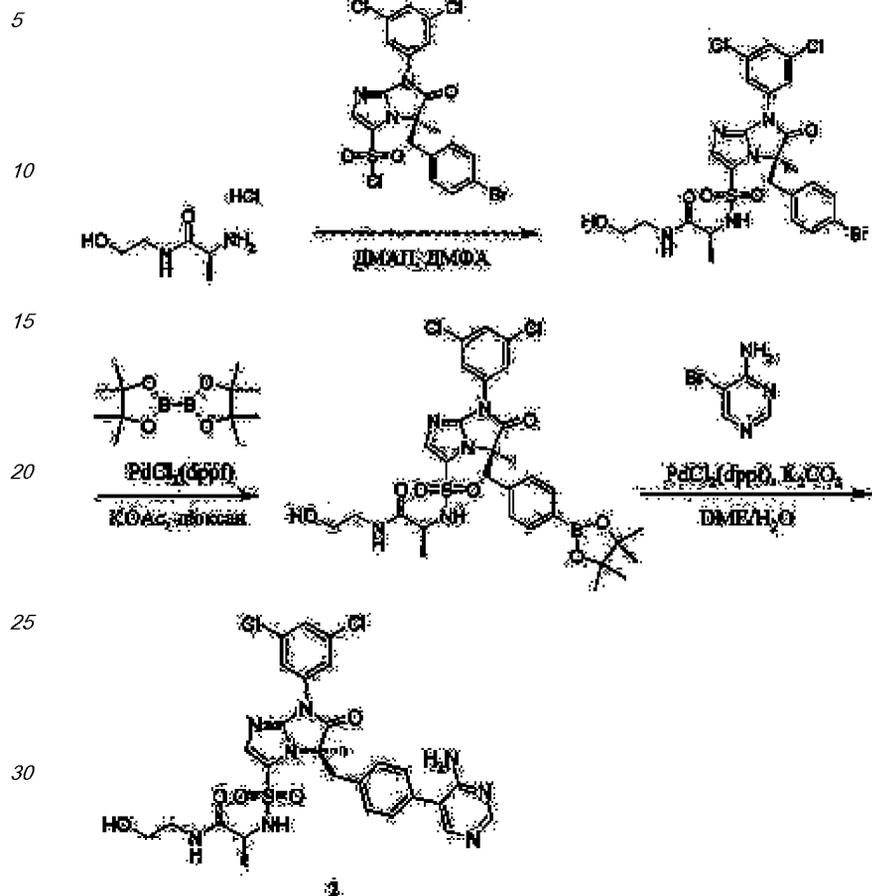


Розчин (R)-3-(4-бромбензил)-1-(3,5-дихлорфеніл)-3-метил-1H-імідазо[1,2-a]імідазол-2-ону в ТГФ (0,12M) обробляли N-йодсукцинімідом (1,05еквів.) і n-толуолсульфонатом піридинію (0,1еквів.). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 17год., потім розбавляли EtOAc і промивали 10% розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  і водою. Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтровували та концентрували. Сире масло очищали хроматографією на силікагелі з одержанням потрібного йодиду.

Розчин зазначеного вище йодиду в ТГФ (0,12M) охолоджували до  $-40^\circ\text{C}$  в міру додавання по краплях циклопентилмагнійхлориду (1,05еквів.) впродовж 10хв. Після перемішування при  $-40^\circ\text{C}$  впродовж 1год., додавали  $\text{SO}_2$  (газ) за допомогою введення голки над поверхнею реакційної суміші впродовж 1,5хв. Світло-жовту суміш нагрівали до  $-20^\circ\text{C}$  впродовж 1год. і потім перемішували при кімнатній температурі впродовж 1год. Через суміш барботували  $\text{N}_2$  (газ) впродовж 20хв., потім концентрували та витримували при високому вакуумі впродовж 12год. Одержану жовту піну розчиняли в ТГФ (0,1M) і охолоджували до  $-20^\circ\text{C}$  в міру додавання по краплях розчину N-хлорсукциніміду (1,2еквів.) у ТГФ (0,3M) впродовж 5хв. Після перемішування при  $-20^\circ\text{C}$  впродовж 1год. суміш виливали на лід й екстрагували двома порціями EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали охолодженим льодом насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтровували та концентрували. Очищення хроматографією на силікагелі приводило до одержання (R)-5-(4-бромбензил)-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-6,7-дигідро-5H-імідазо[1,2-a]імідазол-3-сульфонілхлориду у вигляді твердої речовини.

Приклад 2:

(S)-2-[(R)-5-[4-(4-амінопіримідин-5-іл)-бензил]-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-6,7-дигідро-5H-імідазо[1,2-а]імідазол-3-сульфоніламіно]-N-(2-гідроксіетил)-пропіонамід (660,4, M+1):



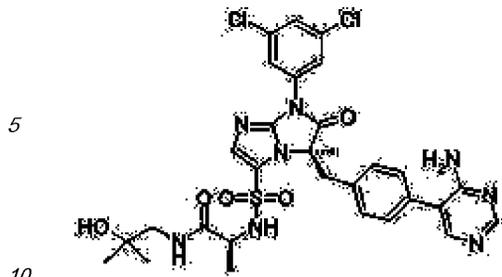
До суспензії гідрохлоридної солі (S)-2-аміно-N-(2-гідроксіетил)-пропіонаміду (0,53г, 3,2ммоль, 3еквів.) в 10мл ДМФА додавали ДМАП (4еквів.) та одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1год. До цього розчину додавали (R)-5-(4-бромбензил)-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-6,7-дигідро-5H-імідазо[1,2-а]імідазол-3-сульфонілхлорид (0,580г, 1,06ммоль) в 2мл ДМФА при кімнатній температурі. Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 15хв. суміш розчиняли в EtOAc і промивали водою, розв. HCl, насиченим NaHCO<sub>3</sub> та насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували. Очищення сирого продукту хроматографією на силікагелі приводило до одержання 0,305г потрібного продукту.

Суміш

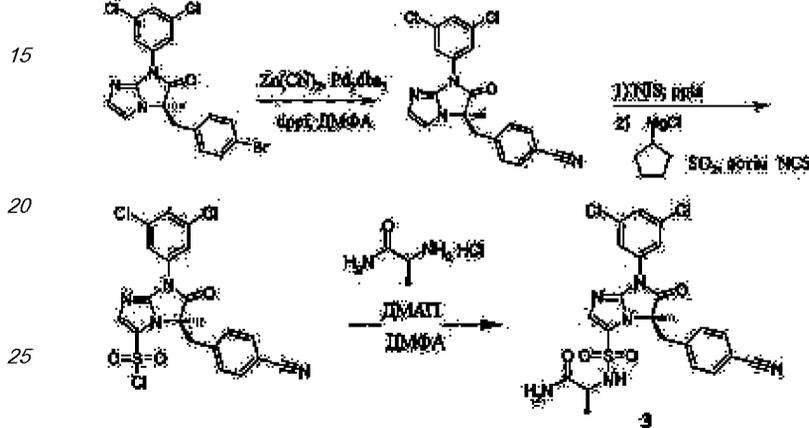
(S)-2-[(R)-5-(4-бромбензил)-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-6,7-дигідро-5H-імідазо[1,2-а]імідазол-3-сульфоніламіно]-N-(2-гідроксіетил)-пропіонаміду (0,310г, 0,473ммоль), біс(пінаколято)диборону (0,240г, 0,946ммоль) і KOAc (0,140г, 1,419ммоль) в 29мл діоксану насичували N<sub>2</sub> впродовж 15хв. Додавали PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,039г, 0,047ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 80°C впродовж 36год. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували та залишок розбавляли 150мл EtOAc, промивали водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над MgSO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з одержанням 0,204г (62%) боронату.

Суміш зазначеного вище боронату (0,204г, 0,295ммоль), 5-бром-2-амінопіримідину (0,078г, 0,443ммоль) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,122г, 0,885ммоль) в 8мл диметоксіетану та 1,2мл води насичували N<sub>2</sub> впродовж 20хв. Додавали PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,025г, 0,030ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 80°C впродовж 2год. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли EtOAc, промивали водою та насиченим водним розчином хлориду натрію та концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі та препаративною ТСХ з одержанням 0,062г (32%) зазначеної в заголовку сполуки (660,4, M+1): Наступну сполуку одержували методом, що аналогічний описаному в прикладі 2:

(S)-2-[(R)-5-[4-(4-амінопіримідин-5-іл)-бензил]-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-6,7-дигідро-5H-імідазо[1,2-а]імідазол-3-сульфоніламіно]-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-пропіонамід (687,1, M+1):



Приклад 3: Синтез  
(S)-2-[(R)-5-(4-ціанобензил)-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-6,7-дигідро-5H-імідазо[1,2-а]імідазол-3-сульфоніламіно]-пропіонаміду



30 До розчину (R)-3-(4-бромбензил)-1-(3,5-дихлорфеніл)-3-метил-1H-імідазо[1,2-о]імідазол-2-ону (3,0г, 6,6ммоль) у ДМФА (60мл) додавали Zn(CN)<sub>2</sub> (0,47г, 4,0ммоль). Одержаний розчин дегазували сильним потоком N<sub>2</sub> впродовж 2год. Додавали Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> та dppe і реакційну суміш нагрівали при 120°C впродовж 2год. Розчинник упарювали та залишок розчиняли в EtOAc, потім промивали водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили та відфільтровували і залишок очищали за допомогою Florisil з одержанням 2,42г потрібного продукту. Цей продукт потім обробляли способом, що аналогічний описаному в Прикладі 1, з одержанням

35 (R)-5-(4-ціанобензил)-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-6,7-дигідро-5H-імідазо[1,2-а]імідазол-3-сульфонілхлориду.

40 L-Аланінаміду гідрохлорид (0,151г, 1,209ммоль) розчиняли в безводному ДМФА та до розчину додавали DMAP (0,197г, 1,612ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1год. Потім до реакційної суміші додавали (R)-5-(4-ціанобензил)-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-6,7-дигідро-5H-імідазо[1,2-а]імідазол-3-сульфонілхлорид (0,24г, 0,484ммоль) у безводному ДМФА та перемішували впродовж додаткових 10хв. Реакційний розчин розбавляли EtOAc та промивали водою, 1N HCl і потім водою. Органічну фазу висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали колоночною хроматографією на силікагелі з одержанням 0,211г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої шаруватої твердої речовини (M+1, 547,2).

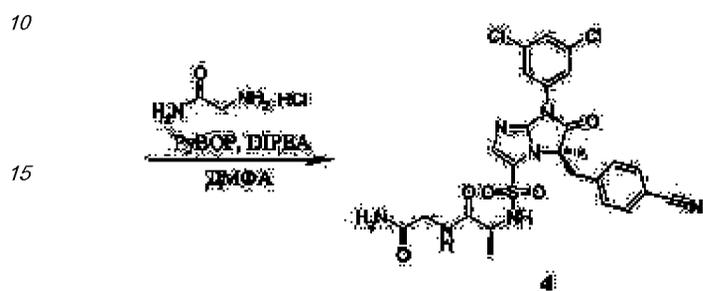
45 Приклад 4: Синтез  
(S)-N-карбамілметил-2-[(R)-5-(4-ціанобензил)-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-6,7-дигідро-5H-імідазо[1,2-а]імідазол-3-сульфоніламіно]-пропіонаміду

50

55

60

65

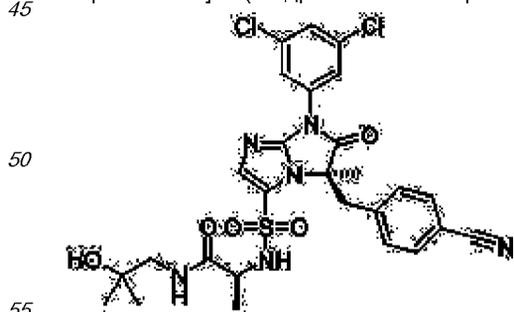


20 Гідрохлорид трет-бутилового ефіру L-аланіну (0,88г, 4,84ммоль) розчиняли в безводному ДМФА (10мл) і до розчину додавали DMAP (0,79г, 6,46ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1год. та до реакційної суміші додавали (R)-5-(4-ціанобензил)-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-6,7-дигідро-5Н-імідазо[1,2-а]імідазол-3-сульфонілхлорид (0,80г, 1,61ммоль) у ДМФА. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж додаткових 25 10хв. Реакційну суміш промивали водою (x3), 1N HCl і насиченим NaHCO<sub>3</sub>. Органічну фазу висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували. Сирий продукт очищали колоночною хроматографією на силікагелі, використовуючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (98:2) як елюент, з одержанням 0,94г сульфонаміду трет-бутилового ефіру. Одержаний продукт обробляли трифтороцтовою кислотою (5мл) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10мл) при кімнатній температурі впродовж 3год. Реакційний розчин розбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і промивали водою. Органічну фазу висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і потім концентрували з одержанням 0,67г (S)-2-[(R)-5-(4-ціанобензил)-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-6,7-дигідро-5Н-імідазо[1,2-а]імідазол-3-сульфо- 30 ніламіно]-пропанової кислоти у вигляді білої піни.

35 Одержану вище карбонову кислоту (0,05г, 0,091ммоль) розчиняли в безводному ДМФА (2мл) та до реакційного розчину додавали бензотриазол-1-ілокситрис(піролідіно)фосфонійгексафторфосфат (PyBOP) (0,071г, 0,137ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 10хв. і до суміші додавали гідрохлорид гліцинаміду (0,015г, 0,137ммоль), а потім N,N-діізопропілетиламін (0,039мл, 0,227ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж додаткових 15хв. Суміш потім розбавляли EtOAc (10мл) і промивали водою (2 рази), 1N HCl, насиченим NaHCO<sub>3</sub> і потім водою (1 раз). Органічну фазу висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували. Сирий продукт очищали препаративною тонкошаровою 40 хроматографією на силікагелі, використовуючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (95:5) як елюент, з одержанням 0,043г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої піни (M+1, 604,2).

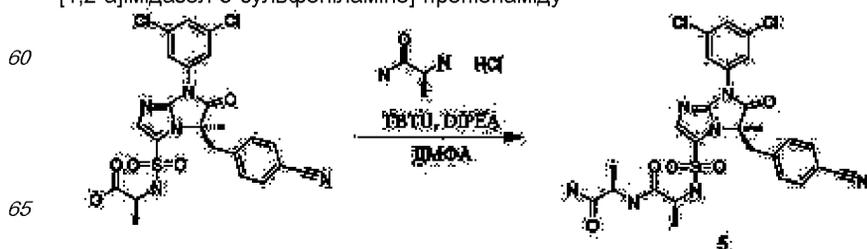
Наступна сполука була одержана способами, що аналогічні описаним у зазначеному вище прикладі:

45 (S)-2-[(R)-5-(4-Ціанобензил)-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-6,7-дигідро-5Н-імідазо[1,2-о]імідазол-3-сульфоніламіно]-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-пропіонамід: (M+1, 619).



Приклад

(S)-N-((R)-1-карбамоїлетил)-2-[(R)-5-(4-ціанобензил)-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-6,7-дигідро-5Н-імідазо [1,2-а]імідазол-3-сульфоніламіно]-пропіонамід



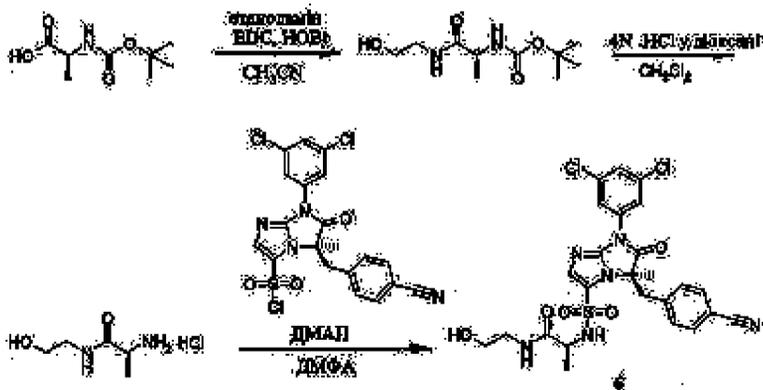
5:

Синтез

(S)-2-[(R)-5-(4-ціанобензил)-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-6,7-дигідро-5H-імідазо[1,2-a]імідазол-3-сульфоніламіно]-пропанову кислоту (див. приклад 14) (0,05г, 0,091ммоль) розчиняли у безводному ДМФА (2мл) і до реакційного розчину додавали TBTU (0,044г, 0,137ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 10хв. і до суміші додавали гідрохлорид D-аланінаміду (0,017г, 0,137ммоль), потім N,N-діізопропілетиламін (0,039мл, 0,227ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж додаткових 15 хв. Суміш потім розбавляли EtOAc (10мл) і промивали водою, 1N HCl, насиченим NaHCO<sub>3</sub> і потім водою. Органічну фазу висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Сирий продукт очищали препаративною тонкошаровою хроматографією на силікагелі з одержанням 0,035г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої піни (M+1, 618,2).

Приклад 6:

(S)-2-[(R)-5-(4-ціанобензил)-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-6,7-дигідро-5H-імідазо[1,2-a]імідазол-3-сульфоніламіно]-N-(2-гідроксіетил)-пропіонамід



Суміш L-Вос-аланіну (0,40г, 2,11ммоль), етаноламіну (0,15мл, 2,54ммоль) та HOBt (0,29г, 2,11ммоль) у безводному CH<sub>3</sub>CN (9мл) охолоджували до 0°C і до реакційної суміші додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDC) (0,49г, 2,54ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували впродовж 19год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали 5% лимонною кислотою. Водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали насиченим NaHCO<sub>3</sub> і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували з одержанням 0,38г відповідного продукту у вигляді безбарвного масла.

Зазначений вище спирт (0,34г, 1,45ммоль) розчиняли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3мл) і до розчину додавали 4N HCl у діоксані (3мл). Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 2год. і потім концентрували з одержанням гідрохлориду (S)-2-аміно-N-(2-гідроксіетил)-пропіонаміду.

До розчину зазначеної вище солі аміну (0,043г, 0,254ммоль) у безводному ДМФА додавали DMAP (0,037г, 0,303ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1год. До реакційної суміші потім додавали

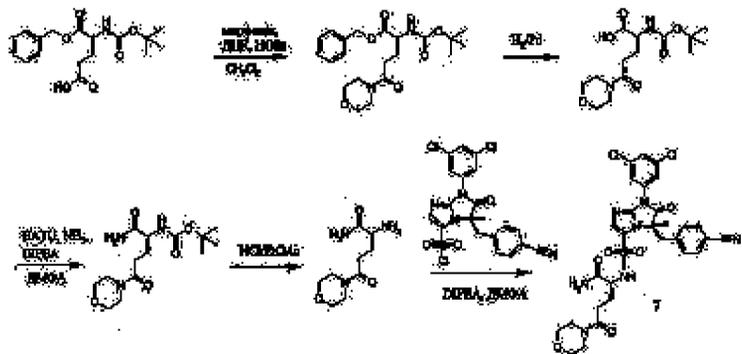
(R)-5-(4-ціанобензил)-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-6,7-дигідро-5H-імідазо[1,2-a]імідазол-3-сульфонілхлорид (0,036г, 0,073ммоль) і перемішували впродовж додаткових 2год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та промивали 1N HCl і насиченим NaHCO<sub>3</sub>. Органічну фазу висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищали препаративною тонкошаровою хроматографією на силікагелі з одержанням 0,035г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої піни (M+1, 591,1).

Пример

7:

амід

(S)-2-[(R)-5-(4-ціанобензил)-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-6,7-дигідро-5H-імідазо[1,2-a]імідазол-3-сульфоніламіно]-5-морфолін-4-іл-5-оксопентанової кислоти



До суміші 1-бензилового ефіру (S)-2-трет-бутоксикарбоніламінопентандіонової кислоти (4,5г, 13,4ммоль), морфоліну (1,29мл, 14,8ммоль), HOBt (1,89г, 14,0ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18мл) при 0°C повільно додавали розчин ДЦК (2,89г, 14,0ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18мл). Одержану суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж ночі. Одержаний осад відфільтрували і потім фільтрат розбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Розчин промивали насиченим NaHCO<sub>3</sub>, 1N HCl і потім насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар висушували

над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і потім відфільтрували. Випарювання розчинника приводило до одержання потрібного аміду (5,42г) у вигляді білої твердої речовини.

Суміш зазначеного вище аміду (6,17г, 152ммоль) та 10% Pd/C (0,52г) в EtOAc (50мл) гідрували при атмосферному тиску впродовж 24год. Суміш відфільтрували та концентрували з одержанням (S)-2-третбутоксикарбоніламіно-5-морфолін-4-іл-5-оксопентанової кислоти (3,12г) у вигляді піни, що використовували без додаткового очищення.

Газоподібний аміак барботували через розчин одержаної вище карбонової кислоти (3,12г, 9,86ммоль) та O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронійгексафторфосфату (HATU) (5,25г, 13,8ммоль) у ДМФА (30мл) при перемішуванні впродовж 20 хвилин. До одержаної жовтої суспензії шприцом додавали N,N-діізопропілетиламін (5,15мл, 29,5ммоль). Суміш перемішували в атмосфері азоту впродовж ночі. Реакційну суміш відфільтрували та концентрували у вакуумі. Одержаний залишок розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промивали насиченим  $\text{NaHCO}_3$ , 1N HCl і потім насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували та концентрували. Одержаний залишок перекристалізували з EtOAc з одержанням аміду (1,16г) у вигляді білої твердої речовини.

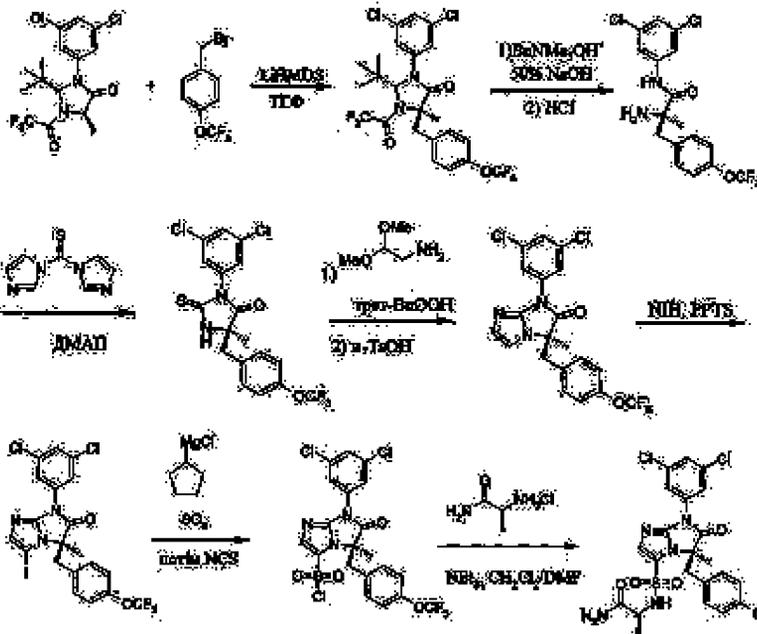
Захисну Вос групу видаляли HCl в EtOAc та одержаний гідрохлорид аміду (S)-2-аміно-5-морфолін-4-іл-5-оксопентанової кислоти збирали вакуумною фільтрацією та використовували без додаткового очищення. До розчину, що перемішується, (R)-5-(4-ціанобензил)-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-6,7-дигідро-5H-імідазо[1,2-a]імідазол-3-сульфонілхлориду (76мг, 0,13ммоль) у ДМФА (4мл) додавали N,N-діізопропілетиламін (60мкл, 0,39ммоль) і гідрохлорид аміну (100мг, 0,4ммоль). Після перемішування впродовж ночі ДМФА видаляли у вакуумі й одержаний залишок хроматографували на силікагелі. Продукт потім очищали напівпрепаративною ВЕРХ із одержанням 32мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (M+1, 674,04).

Приклад

8:

Синтез

(S)-2-[(R)-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-5-(4-трифторметоксибензил)-6,7-дигідро-5R-імідазо[1,2-a]імідазол-3-сульфоніламіно-пропіонамід



До розчину (2S,5R)-2-трет-бутил-3-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-1-(2,2,2-трифторацетил)-імідазолідин-4-ону (10,0г, 25,17ммоль) в 60мл ТГФ при  $-20^\circ\text{C}$  повільно по краплях додавали біс(триметилсиліл)амід літію ( $\text{LiHMDS}$ ) (38,0мл, 1M у ТГФ) впродовж 25хв. Після перемішування при  $-20^\circ\text{C}$  впродовж 20хв. по краплях додавали впродовж 20хв. розчин 4-трифторметоксибензилброміду (6,04мл, 37,76ммоль) в 30мл ТГФ. Суміш перемішували при  $-20^\circ\text{C}$  впродовж 45хв., нагрівали до  $-5^\circ\text{C}$  впродовж 1год. і потім виливали в 50мл охолодженого льодом насиченого розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Одержану суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували та концентрували. Сирий продукт обробляли гексаном з одержанням 12,5г (87%) (2R,5R)-2-трет-бутил-3-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-1-(2,2,2-трифторацетил)-5-(4-трифторметоксибензил)-імідазолідин-4-ону у вигляді білої твердої речовини.

До розчину зазначеного вище імідазолідінону (6,0г, 10,5ммоль) в 40мл діоксану додавали 40% водний гідроксид бензилтриметиламонію (6,59г, 15,75ммоль) при кімнатній температурі. Під час, коли суміш нагрівали до  $40^\circ\text{C}$ , повільно по краплях додавали 50% водний гідроксид натрію (1,68г, 21,0ммоль) впродовж 5хв. Суміш перемішували при  $40^\circ\text{C}$  впродовж 18год., потім повільно по краплях додавали розчин 6,4г конц. HCl в 3,3мл води впродовж 10хв. Суміш нагрівали до  $50^\circ\text{C}$  та перемішували впродовж додаткових 5год., потім охолоджували до кімнатної температури та концентрували. До залишку додавали 50мл толуолу та двофазову суміш ретельно перемішували при додаванні повільно по краплях 50% водного гідроксиду натрію (3,0г) ( $\text{pH}$  водної фази  $\geq 10$ ).

Водний шар екстрагували толуолом й об'єднані органічні фази промивали водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтровували та концентрували з одержанням 4,24г (R)-2-аміно-N-(3,5-дихлорфеніл)-2-метил-3-(4-трифторметоксифеніл)-пропіонаміду у вигляді світло-коричневого масла.

До розчину зазначеного вище пропіонаміду (4,24г, 10,41ммоль) в 30мл ТГФ додавали тіокарбонілдіімідазол (2,81г, 15,77ммоль) та 4-диметиламінопіридин (ДМАП) (0,127г, 1,04ммоль). Суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником впродовж 17год., охолоджували до кімнатної температури та концентрували. Жовтогарячий маслянистий залишок розчиняли в 50мл толуолу й повільно по краплях обробляли 20мл 5% водного розчину  $\text{HCl}$ . Після перемішування суміші впродовж 10хв. водний шар відокремлювали й екстрагували толуолом. Об'єднані органічні фази промивали водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтровували та концентрували з одержанням 4,48г (R)-3-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-2-тіоксо-5-(4-трифторметоксибензил)-імідазолідин-4-ону у вигляді оранжевої піни.

До розчину зазначеного вище тіогідантоїну (4,47г, 9,95ммоль) і диметилацеталю аміноацетальдегіду (6,50мл, 59,7ммоль) в 20мл  $\text{MeOH}$  по краплях додавали 7,69мл (59,7ммоль, 70% у воді) розчину трет-бутилгідропероксиду впродовж 25хв. Під час процесу додавання та впродовж наступної 1год. зовнішню температуру суміші підтримували нижче  $20^\circ\text{C}$  за допомогою крижаної водної бані. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 86год. і повільно по краплях додавали 25мл насиченого розчину  $\text{NaHSO}_3$ , підтримуючи зовнішню температуру нижче  $20^\circ\text{C}$  за допомогою крижаної водної бані. Одержану мутну білу суміш концентрували. До залишку додавали  $\text{EtOAc}$  і цю суміш концентрували знову. Маслянистий залишок розподіляли між  $\text{EtOAc}$  і водою та водну фазою відокремлювали й екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані органічні шари промивали водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтровували та концентрували з одержанням 5,21г (R)-3-(3,5-дихлорфеніл)-2-[(E)-2,2-диметоксіетиліміно]-5-метил-5-(4-трифторметоксибензил)-імідазолідин-4-ону у вигляді жовтого масла.

Розчин зазначеного вище сирого ацеталю (5,20г, 9,95ммоль) в 30мл ацетону обробляли п-толуолсульфонову кислоту (1,89г, 9,96ммоль). Суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником впродовж 2год., потім охолоджували до кімнатної температури та концентрували. Одержане темне оранжеве масло розчиняли в 40мл  $\text{EtOAc}$  та обережно обробляли розчином 2,3г  $\text{NaHCO}_3$  в 23мл води. Після припинення виділення газу водну фазу відокремлювали й екстрагували двома порціями  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , двома порціями води та насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтровували та концентрували. Маслянистий залишок очищали хроматографією на силікагелі з одержанням 1,58г (R)-1-(3,5-дихлорфеніл)-3-метил-3-(4-трифторметоксибензил)-1H-імідазо[1,2-a]імідазол-2-ону (456,2, M+1).

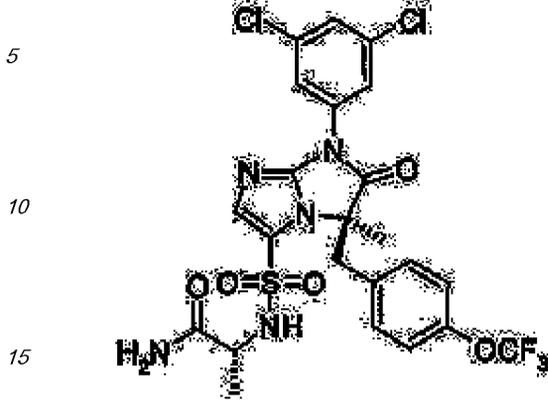
Розчин (R)-1-(3,5-дихлорфеніл)-3-метил-3-(4-трифторметоксибензил) – 1H-імідазо[1,2-a]імідазол-2-ону (приклад 1) (1,54г, 3,38ммоль) в 30мл ТГФ обробляли N-йодсукцинімідом (0,846г, 3,76ммоль) і п-толуолсульфонатом піридинію (0,086г, 3,76ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 17год., потім розбавляли  $\text{EtOAc}$  і промивали 10% розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  та водою. Об'єднані водні шари екстрагували 10мл  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані органічні фази промивали 25мл насиченого водного розчину хлориду натрію, висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтровували та концентрували. Сире оранжеве масло очищали хроматографією на силікагелі з одержанням 1,27г (65%) (R)-1-(3,5-дихлорфеніл)-5-йод-3-метил-3-(4-трифторметоксибензил)-1H-імідазо[1,2-a]імідазол-2-ону у вигляді білуватого масла (582,0, M+1).

Розчин зазначеного вище йодиду (1,24г, 2,13ммоль) в 16мл ТГФ охолоджували до  $-40^\circ\text{C}$  при додаванні по краплях циклопентилмагнійхлориду (1,17мл, 2M у діетиловому ефірі) впродовж 10хв. Після перемішування при  $-40^\circ\text{C}$  впродовж 1год., додавали  $\text{SO}_2$  (г) шляхом поміщення кінчика голки над поверхнею реакційної суміші впродовж 1,5хв. Світло-жовту суміш нагрівали до  $-20^\circ\text{C}$  впродовж 1год. і потім перемішували при кімнатній температурі впродовж 1год. Барботували через суміш впродовж 20хв.  $\text{N}_2$  (газ), потім концентрували та упарювали при високому вакуумі впродовж 12год. Одержану жовту піну розчиняли в 16мл ТГФ та охолоджували при  $-20^\circ\text{C}$  при додаванні по краплях розчину N-хлорсукциніміду (0,341г, 2,56ммоль) в 8мл ТГФ впродовж 5хв. Після перемішування при  $-20^\circ\text{C}$  впродовж 1год., суміш виливали на лід й екстрагували двома порціями  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані органічні шари промивали охолодженим льодом насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтровували та концентрували. Очищення хроматографією на силікагелі приводило до одержання 0,975г (83%) (R)-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-5-(4-трифторметоксибензил)-6,7-дигідро-5R-імідазо[1,2-a]імідазол-3-сульфонілхлориду у вигляді масла (554,2, M+1).

Розчин  $\text{HCl}$  солі L-аланінаміду (0,097г, 0,782ммоль) в 6,5мл ДМФА обробляли триетиламіном (0,163мл, 1,17ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування впродовж 10хв. швидко по краплях додавали розчин зазначеного вище сульфонілхлориду (0,217г, 0,391ммоль) в 1мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , і мутну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5год. Потім додавали  $\text{EtOAc}$ , органічний шар промивали водою, потім насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтровували та концентрували. Сирий продукт очищали хроматографією на силікагелі з одержанням 0,193г (81%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (606,3, M+1).

Наступна сполука була одержана способом, що аналогічний описаному в прикладі 8:

(R)-2-[(R)-7-(3,5-Дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-5-(4-трифторметоксибензил)-6,7-дигідро-5Н-імідазо[1,2-а]імідазол-3-сульфоніламіно]-пропіонамід (606,4, M+1):

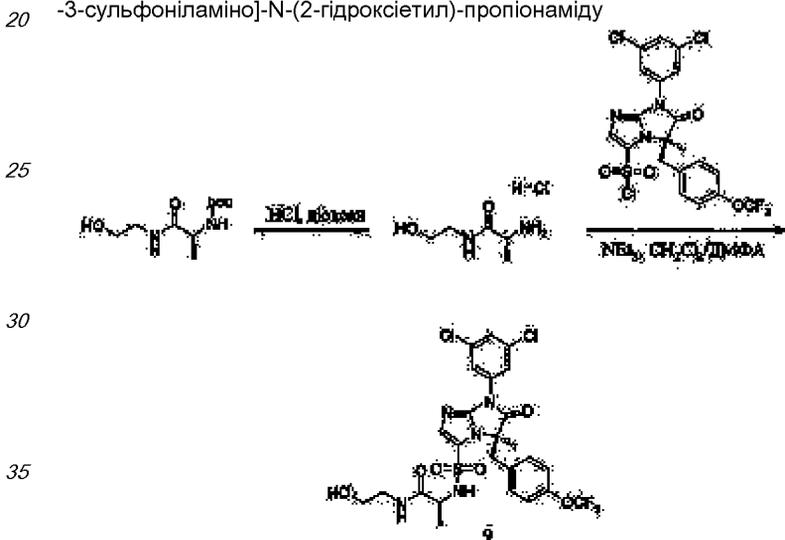


Приклад

9:

Синтез

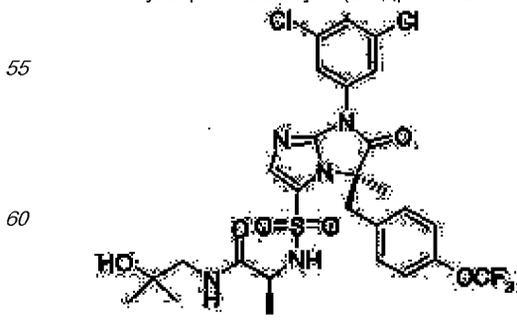
(S)-2-[(R)-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-5-(4-трифторметоксибензил)-6,7-дигідро-5Н-імідазо[1,2-а]імідазол-3-сульфоніламіно]-N-(2-гідроксіетил)-пропіонамід



До суспензії N-Вос-L-(N'-гідроксіетил)аланінамід (0,188г, 0,809ммоль) в 1мл діоксану додавали HCl (2,0мл, 4М у діоксані), та одержану мутну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2,5год. Суміш концентрували, потім додавали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і цей процес повторювали двічі. Кінцеве випарювання при зниженому тиску впродовж 12год. приводило до одержання безбарвного масла. Сиру HCl-сіль аміну розчиняли в 1,5мл ДМФА та обробляли триетиламіном (0,157мл, 1,13ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 10хв. швидко по краплях через шланг додавали розчин (R)-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-5-(4-трифторметоксибензил)-6,7-дигідро-5Н-імідазо[1,2-а]імідазол-3-сульфонілхлориду (0,125г, 0,225ммоль) в 3мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4год. Після додавання EtOAc органічний шар промивали трьома порціями 5% розчину NaCl, потім насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та концентрували. Сирий продукт очищали препаративною ТСХ із одержанням 0,118г (81%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої піни (649,9, M+1).

Наступна сполука була одержана способом, що аналогічний описаному в прикладі 9:

(S)-2-[(R)-7-(3,5-Дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-5-(4-трифторметоксибензил)-6,7-дигідро-5Н-імідазо[1,2-а]імідазол-3-сульфоніламіно]-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-пропіонамід (678,3, M+1):



Опис біологічних властивостей

Біологічні властивості деяких сполук формули I досліджували за допомогою описаної далі експериментальної

методики.

Аналіз для визначення інгібування зв'язування LFA-1 з ICAM-1

Мета аналізу:

Ця методика аналізу розроблена для дослідження прямого антагонізму взаємодії CAM, ICAM-1 з лейкоінтегрином CD18/CD11a (LFA-1) сполукою, що тестується.

Опис методики аналізу:

LFA-1 піддавали імунному очищенню за допомогою TS2/4 антитіл з 20г клітин JY або SKW3 людини, використовуючи раніше описану методику [Dustin, M.J.; та ін., J. Immunol. 1992, 148, 2654-2660]. LFA-1 очищали з SKW3 лізатів імуноафінною хроматографією на TS2/4 LFA-1 mAb сефарозі та елюювали при pH11,5 у присутності 2мМ MgCl<sub>2</sub> та 1% октилглюкозиду. Після збирання та нейтралізації фракцій з TS2/4 колонки, зразки об'єднували та попередньо очищали за допомогою білку G на агарозі.

Конструювали розчинну форму ICAM-1, експресували, очищали й охарактеризовували як описані раніше [Marlin, S.; та ін., Nature, 1990, 344, 70-72 і див. Arruda, A.; та ін., Antimicrob. Агенти Chemother. 1992, 36, 1186-1192]. Стисло, ізолейцин 454, що розташований на передбачуваному зв'язку між доменом 5 ектодомену та трансмембранним доменом, повертали до стоп-кодону стандартним олігонуклеотид-спрямованим мутагенезом. Це конструювання приводило до одержання молекули, що ідентична за першими 453 амінокислотами до мембрано-зв'язаному ICAM-1. Вектор експресії створювали за допомогою дигідрофолатного гена редуктази хом'яка, неоміцин-резистентного маркера, та ділянки, що кодує, sICAM-1 конструкції, що описана вище, із промотором, подвоєними сигналами та сигналом поліаденілювання ранньої ділянки SV40. Реконбінантну плазмиду трансфеціювали в CHO DUX клітини за допомогою стандартних способів з використанням фосфату кальцію. Клітини пропускали в обране середовище (G418) і колонії, що секретують sICAM-1, ампліфіціювали за допомогою метотрексату. sICAM-1 очищали з несироваткового середовища звичайними неафінними хроматографічними методами, включаючи іонообмінну хроматографію та хроматографію залежно від розміру.

За зв'язуванням LFA-1 з ICAM-1 спостерігали при першому інкубуванні sICAM-1 в 40мкг/мл у фосфатному буферному соляному середовищі Dulbecco з кальцієм і магнієм, додатково 2г MgCl<sub>2</sub> та 0,1г PMSF (промивні буфери) в 96-комірковій плашці впродовж 30хв. при кімнатній температурі. Плашки потім блокували додаванням 2% (мас/об.) бичачого сироваткового альбуміну у промивному буфері при 37°C впродовж 1год. Блокувальний розчин видаляли з комірок і сполуки, що тестували, розбавляли та потім додавали приблизно 25нг імуноафінно очищеного LFA-1. LFA-1 інкубували в присутності сполуки, що тестували, й ICAM-1 при 37°C впродовж 1год. Комірку промивали 3 рази промивним буфером. LFA-1, що зв'язався, визначали додаванням поліклонального антитіла, спрямованого проти пептиду, що відповідає цитоплазматичному залишку CD 18 при розведенні 1:100 промивним буфером й 1% BSA та інкубували впродовж 45хв. при 37°C. Комірку промивали 3 рази промивним буфером і поліклональні антитіла, що зв'язалися, визначали при додаванні розведеної 1:4000 пероксидази коня, коньюгованої з козячим імуноглобуліном, спрямованим проти щурячого імуноглобуліну. Цей реагент інкубували впродовж 20хв. при 37°C, комірку промивали як описано вище та додавали субстрат для пероксидази коня в кожну комірку для вироблення кількісного колориметричного сигналу, що пропорційний кількості LFA-1, яка зв'язалась із sICAM-1. Розчинний ICAM-1 (60мкг/мл) використовували як позитивний контроль для інгібування взаємодії LFA-1/ICAM-1. Недостатнє додавання LFA-1 в аналіз на зв'язування використовували як базовий контроль у тих же зразках. Для всіх сполук, що тестуються, будували залежності сигналу від дози.

Всі сполуки, одержані в наведені вище прикладах, тестували в цьому аналізі та всі сполуки мають K<sub>d</sub><10мкМ.

Аналіз для визначення метаболізму мікосомальними ферментами печінки людини

Мета аналізу:

Ця методика аналізу розроблена для вимірювання метаболізму in vitro сполук, що тестуються, мікосомальними ферментами печінки людини. Одержані дані аналізували для визначення часу напівжиття (t<sub>1/2</sub>, хв.) для сполук, що тестуються.

Опис методики аналізу:

Аналіз здійснювали в 50г буферу з фосфатом калію, pH7,4, і 2,5г NADPH. Зразки, що тестуються, розчиняли в ацетонітрилі до кінцевої концентрації для аналізу 1-10мкМ. Мікосоми печінки людини розбавляли в буфері для випробування до кінцевої концентрації для аналізу 1мг білка/мл. Об'єм 25мкл розчину сполуки та 50мкл суспензії мікосом додавали до 825мкл буфера для випробування. Сполуку інкубували впродовж 5хв. при 37°C у водній бані. Реакцію ініціювали додаванням 100мкл NADPH. Об'єми 80мкл відбирали з суміші, що інкубується через 0, 3, 6, 10, 15, 20, 40 та 60хв. після початку реакції та додавали до 160мкл ацетонітрилу. Зразки струшували впродовж 20 сек. і потім центрифугували впродовж 3хв. при 3000об/хв. Об'єм 200мкл супернатанту переносили на 0,25мм фільтри зі скляного волокна та центрифугували впродовж 5хв. при 3000об/хв. Ін'єкційні об'єми 10мкл звичайно додавали на Zorbax SB C 8 ВЕРХ колонки з мурашиною кислотою у воді або ацетонітрилі при швидкості потоку 1,5мл/хв. Відсоток втрати вихідної сполуки розраховували із площі в кожній точці часу для визначення часу напівжиття.

Сполуки, одержані в наведених вище прикладах, тестували в цьому аналізі і як правило мали t<sub>1/2</sub>≥50 хвилин.

Нові невеликі молекули формули I згідно винаходу інгібують ICAM-1/LFA-1 залежну гомотипічну агрегацію лімфоцитів людини та злиття лімфоцитів людини з ICAM-1. Ці сполуки терапевтично корисні для модулювання активації/проліферації імунних клітин, наприклад, як конкурентні інгібітори реакцій зв'язування позаклітинних лігандів/рецепторів, включаючи CAM та лейкоінтегрини. Будучи більш специфічними, сполуки згідно винаходу можуть використовуватися для лікування деяких запальних станів, включаючи стани, що викликані реакцією неспецифічної імунної системи в ссавця (наприклад, респіраторний дистресовий синдром у дорослих, шок,

киснева токсичність, синдром множинних ушкоджень органів, вторинний до септицемії, синдром множинних ушкоджень органів, вторинний до травми, реперфузійне ушкодження тканини обумовлене серцево-легеневим шунтом, інфаркт міокарду або застосування з тромболітичними агентами, гострий гломерулонефрит, васкуліт, реакційний артрит, дерматоз із гострими запальними компонентами, інсульт, термічна травма, гемодіаліз, лейкоферез, виразковий коліт, некротичний ентероколіт і синдром, пов'язаний з переносом гранулоцитів і стану, що викликаний реакцією специфічної імунної системи в свавця (наприклад, псоріаз, відторгнення трансплантата органа/тканини, реакції хазяїна проти трансплантата й аутоімунні захворювання, що включають синдром Raynaud, аутоімунний тироїдит, дерматит, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, інсулін-залежний цукровий діабет, ювеїт, запальне захворювання кишечника, включаючи хворобу Крона та виразковий коліт, та системний червоний вовчак). Сполуки згідно винаходу можуть також використовуватися для лікування астми або як додатковий засіб для зниження токсичності при цитокиновій терапії при лікуванні раку. Взагалі, ці сполуки можуть використовуватися для лікування захворювань, які звичайно лікуються шляхом проведення стероїдної терапії.

Так, іншим варіантом здійснення винаходу є спосіб лікування або профілактики описаних вище станів за допомогою введення терапевтичної або профілактичної кількості однієї або декількох сполук формули I.

Відповідно до способу за винаходом, нові сполуки формули I можуть вводитися в профілактичних або терапевтичних цілях окремо або з іншими імунопригнічувальними або протизапальними агентами. При профілактичному введенні імунопригнічувальна сполука (сполуки) є активною проти будь-якої запальної реакції або симптому (наприклад, до, одночасно або відразу після пересадження органа або тканини, для лікування будь-якого симптому відторгнення органа). Профілактичне введення сполуки формули I служить для запобігання або усунення будь-якої відповідної запальної реакції (такої як, наприклад, відторгнення трансплантованого органа або тканини й т.д.). Терапевтичне введення сполуки формули I можливе і для усунення будь-якого гострого запалення (такого як, наприклад, відторгнення трансплантованого органа або тканини). Так, відповідно до винаходу, сполука формули I може вводитися до початку запалення (для усунення можливого запалення) або після початку запалення.

Нові сполуки формули I, відповідно до винаходу, можуть вводитися в одній або роздільних дозах перорально, парентерально або місцево. Потрібне пероральне дозування сполуки формули I може становити в межах від 0,1 мг до 10 г на день. В парентеральних складах сполук придатна дозована форма може містити від 0,1 до 250 мг зазначених сполук, тоді як для місцевого введення кращими є склади, що містять від 0,01 до 1% активного інгредієнта. Ясно, однак, що оптимальна доза для пацієнта може змінюватися, й доза для будь-якого конкретного пацієнта буде залежати від призначення лікаря, що використовує як критерій для фіксованого необхідного дозування вагу і стан пацієнта, а також реакцію пацієнта на лікарський засіб.

Коли сполуки даного винаходу вводяться перорально, вони можуть вводитися як лікарський засіб у формі фармацевтичних сполук, які містять їх у суміші з придатними фармацевтичними носіями. Такими носіями можуть бути інертні органічні або неорганічні носії, що придатні для перорального введення. Прикладами таких носіїв є вода, желатин, тальк, крохмаль, стеарат магнію, гумміарабік, рослинні масла, поліалкіленгліколи, вазелін та їм подібні.

Фармацевтичні сполуки можуть бути одержані звичайним способом і кінцевими дозованими формами можуть бути тверді дозовані форми, наприклад, таблетки, драже, капсули та їм подібні, або рідкі дозовані форми, наприклад, розчини, суспензії, емульсії та їм подібні. Фармацевтичні сполуки можуть піддаватися звичайним фармацевтичним діям, таким як стерилізація. Крім того, фармацевтичні сполуки можуть містити звичайні ад'юванти, такі як консерванти, стабілізатори, емульсифікатори, віддушки, зволожувальні агенти, буфери, солі для зміни осмотичного тиску та їм подібні. Тверді носії, які можуть використовуватися, включають, наприклад, крохмаль, лактозу, маніт, метилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, тальк, оксид кремнію, діосновний фосфат кальцію та високомолекулярні полімери (такі як поліетиленгліколь).

При парентеральному застосуванні сполука формули I може вводитися у водному або неводному розчині, суспензії або емульсії у фармацевтично прийнятному маслі або суміші рідин, які можуть містити бактеріостатичні агенти, антиоксиданти, консерванти, буфери або інші розчини для надання розчину ізотонічності щодо крові, загусники, суспендувальні агенти або інші фармацевтично прийнятні добавки. Добавки такого типу включають, наприклад, тартратні, цитратні й ацетатні буфери, етанол, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, складні наповнювачі (такі як EDTA), антиоксиданти (такі як бісульфіт натрію, метабісульфіт натрію та аскорбінова кислота), високомолекулярні полімери (такі як рідкі оксиди поліетилену) для регулювання в'язкості та сорбітні ангідридні похідні поліетилену. Також при необхідності можуть додаватися консерванти, такі як бензойна кислота, метил- або пропілпарабен, хлорид бензалконію й інші сполуки, що містять четвертинний амоній.

Сполуки за даним винаходом можуть також вводитися у вигляді розчинів для назального застосування та можуть містити крім сполук даного винаходу придатні буфери, регулятори тонічності, мікробні консерванти, антиоксиданти та агенти, що підвищують в'язкість, у водному носії. Прикладами агентів, що використовують для підвищення в'язкості, є полівініловий спирт, похідні целюлози, полівінілпіролідон, полісорбати або гліцерин. Мікробні консерванти, що додають, можуть включати хлорид бензалконію, тримерсал, хлорбутанол або фенілетиловий спирт.

Крім того, сполуки згідно винаходу можуть наноситися місцево або за допомогою свічок.

Сполуки формули I можуть бути об'єднані в склади для терапевтичного введення рядом способів. Описи деяких складів, що ілюструють винахід, наведені нижче.

**Приклад А.**

**Капсули або таблетки**

Приклад А-1		Приклад А-2	
Інгредієнти	Кількість	Інгредієнти	Кількість
Сполука формули І	250 мг	Сполука формули І	50 мг
Крохмаль	150 мг	Динатрій фосфат	160 мг
Мікрокрест. целюлоза	90 мг	Мікрокрест. целюлоза	90 мг
Натрійглікольованний крохмаль	10 мг	Стеаринова кислота	5 мг
Стеариат магнію	2 мг	Натрійглікольованний крохмаль	10 мг
Тонкий коллоїдний крохмалевий	1 мг	Тонкий коллоїдний крохмалевий	1 мг

Сполуку формули І подрібнювали в порошок суміш із попередньо змішаними ексципієнтами, що визначені вище, за винятком лубриканту. Лубрикант потім домішували й одержану суміш спресовували в таблетки або поміщали у тверді желатинові капсули.

**Приклад Б**

**Парентеральні розчини**

Інгредієнти	Кількість
Сполука формули І	500 мг
PBG 400	40% за об'ємом
Етиловий спирт	5% за об'ємом
Солоний розчин	55% за об'ємом

Ексципієнти змішували та потім додавали до однієї зі сполук формули І в об'ємі, що необхідний для розчинення. Перемішування продовжували до одержання чистого розчину. Розчин потім відфільтровували в придатні посудини або ампули та стерилізували в автоклаві.

**Приклад В**

**Суспензія**

Інгредієнти	Кількість
Сполука формули І	100 мг
Лимонна кислота	1,92 г
Хлорид бензалконію	0,022% за масою
EDTA	0,1% за масою
Полівініловий спирт	10% за масою
Вода	до 100 мл

Ексципієнти змішували з водою і потім додавали одну з сполук формули І і перемішування продовжували до одержання гомогенної суспензії. Суспензію потім переносили в придатні посудини або ампули.

U A 8 0 1 6 0 C 2

U A 8 0 1 6 0 C 2

### Приклад 1

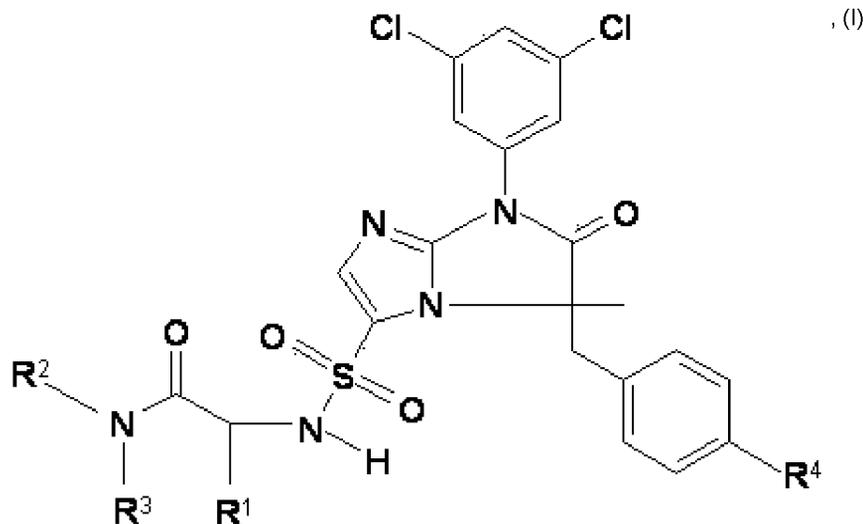
#### Склад для місцевого застосування

Інгредієнти	Кількість
Сполука формули I	5% за масою
Tefose 63	13% за масою
Labrafil M 1944 CS	3% за масою
Парафінове масло	8% за масою
Метилпарабен (MP)	0,15% за масою
Пропілпарабен (PP)	0,05% за масою
Дегідратована вода	до 100

Необхідні кількості Tefose 63, Labrafil M 1944 CS, парафінового масла та води змішували та нагрівали при 75°C до розплавлення всіх інгредієнтів. Суміш потім охолоджували до 50°C, продовжуючи перемішування. Додавали метилпарабен і пропілпарабен при перемішуванні та суміш охолоджували до температури навколишнього середовища. До суміші додавали сполуку формули I і добре перемішували.

#### Формула винаходу

1. Сполука формули I



де:

R<sup>1</sup> є лінійний або розгалужений алкіл з 1-3 атомами вуглецю, що є необов'язково моно- або дизаміщений групами, що незалежно вибрані із:

- (i) оксо та
- (ii) морфоліно;

R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> кожен незалежно вибраний із групи, яка містить:

(A) атом водню та

(B) лінійний або розгалужений алкіл з 1-4 атомами вуглецю, де алкільна група є моно- або дизаміщеною групами, що незалежно вибрані із:

- (i) CONH<sub>2</sub> та
- (ii) OH,

або R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> разом з атомом азоту між ними утворюють піперазинове кільце; і

R<sup>4</sup> є:

(A) ціано,

(B) піримідин, що є моно- або дизаміщений NH<sub>2</sub>, або

(B) трифторметокси;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука формули I за п. 1, де:

R<sup>1</sup> є метильною групою;

R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> кожен незалежно вибраний із групи, яка містить:

(А) атом водню та

(Б) лінійний або розгалужений алкіл з 1-4 атомами вуглецю, що є моно- або дизаміщений групами, що незалежно вибрані із:

(i) CONH<sub>2</sub> та

(ii) OH; і

R<sup>4</sup> є:

(А) ціано або

(Б) трифторметокси;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука формули I за п. 1 або 2, де:

R<sup>1</sup> є метильною групою;

R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> кожен незалежно вибраний із групи, яка містить:

(А) атом водню та

(Б) лінійний або розгалужений алкіл з 1-4 атомами вуглецю, який є моно- або дизаміщений групами, що незалежно вибрані із:

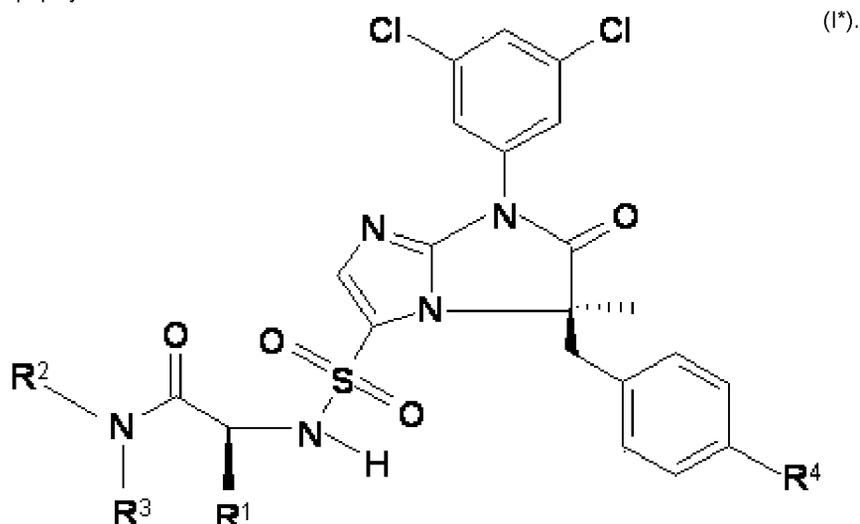
(i) CONH<sub>2</sub> та

(ii) OH; і

R<sup>4</sup> є трифторметокси;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука формули I за будь-яким з пп. 1, 2 або 3, що має абсолютну стереохімію, яка представлена формулою I\*:



5. Сполука за будь-яким з пп. 1, 2, 3 або 4, що вибрана із групи, яка містить:

(а)

(S)-2-[(R)-5-(4-ціанобензил)-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-6,7-дигідро-5Н-імідазо[1,2- $\alpha$ ]імідазол-3-сульфоніламіно]пропіонамід;

(б)

(S)-2-[(R)-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-5-(4-трифторметоксибензил)-6,7-дигідро-5Н-імідазо[1,2- $\alpha$ ]імідазол-3-сульфоніламіно]-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)пропіонамід;

(в)

(S)-2-[(R)-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-5-(4-трифторметоксибензил)-6,7-дигідро-5Н-імідазо[1,2- $\alpha$ ]імідазол-3-сульфоніламіно]пропіонамід та

(г)

(S)-N-карбамоїлметил-2-[(R)-5-(4-ціанобензил)-7-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-6-оксо-6,7-дигідро-5Н-імідазо[1,2- $\alpha$ ]імідазол-3-сульфоніламіно]пропіонамід,

або їх фармацевтично прийнятні солі.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1, 2, 3, 4 або 5 для застосування як лікарський засіб.

7. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1, 2, 3, 4 або 5 і принаймні один фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або ексципієнт.

8. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1, 2, 3, 4 або 5 для одержання фармацевтичної композиції для лікування запалення або запального стану у пацієнта.

9. Застосування за п. 8, де станом, що лікується, є респіраторний дистресовий синдром у дорослих, шок,

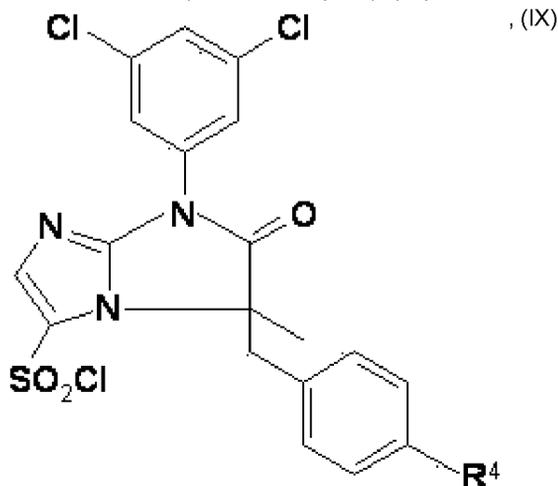
киснева токсичність, синдром множинних ушкоджень органів, вторинний до септицемії, синдром множинних ушкоджень органів, вторинний до травми, реперфузійне ушкодження тканини, що обумовлене серцево-легеневим шунтом, інфаркт міокарда або застосування тромболітичних агентів, гострий гломерулонефрит, васкуліт, реакційний артрит, дерматоз із гострими запальними компонентами, інсульт, термічна травма, гемодіаліз, лейкоферез, виразковий коліт, некротичний ентероколіт і синдром, що пов'язаний з переносом гранулоцитів.

10. Застосування за п. 8, де станом, що лікується, є псоріаз, відторгнення трансплантата органа/тканини, реакції хазяїна проти трансплантата або аутоімунні захворювання, що включають синдром Raynaud, аутоімунний тироїдит, дерматит, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, інсулінозалежний цукровий діабет, увеїт, запальне захворювання кишечника, хвороба Крона, виразковий коліт і системний червоний вовчак.

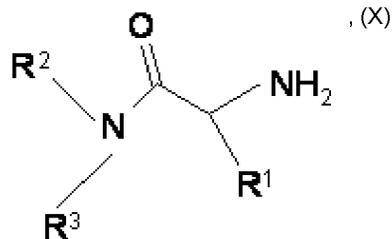
11. Застосування за п. 8, де станом, що лікується, є астма.

12. Застосування за п. 8, де станом, що лікується, є токсичні прояви цитокінової терапії.

13. Спосіб одержання сполуки формули I за п. 1, при якому проводять реакцію сполуки формули IX

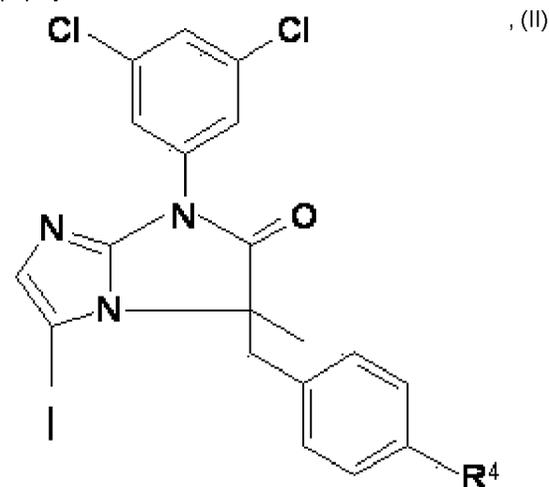


де R<sup>4</sup> є таким, як визначено в п. 1, зі сполукою формули X



де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> є такими, як визначено в п. 1, з одержанням сполуки формули I.

14. Спосіб за п. 13, у якому сполука формули IX одержана способом, при якому проводять реакцію сполуки формули II



де R<sup>4</sup> є такими, як визначено в п. 13, з реактивом Гриньяра з наступною обробкою SO<sub>2</sub> та N-хлорсукцинімідом з одержанням сполуки формули IX.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних

мікросхем", 2007, N 13, 27.08.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

U A 8 0 1 6 0 C 2

U A 8 0 1 6 0 C 2