



(19) **UA** (11) **78 058** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ**

(21), (22) Заявка: 20041210895 , 04.07.2003

(24) Дата начала действия патента: 15.02.2007

(30) Приоритет: 05.07.2002 EP 02100784.4

(46) Дата публикации: 15.02.2007 **A61K 31/40**

20070101CFI20070115RMUA

A61K 31/4025

20070101CLI20070115RMUA

A61K 31/4035

20070101ALI20070115RMUA

A61K 31/4155

20070101CLI20070115RMUA

A61K 31/454

20070101ALI20070115RMUA

A61K 31/496

20070101CLI20070115RMUA

A61P 5/10

20070101ALI20070115RMUA

A61P 15/00

20070101CLI20070115RMUA

A61P 15/06

20070101ALI20070115RMUA

A61P 43/00

20070101CLI20070115RMUA

C07D 207/22

20070101ALI20070115RMUA

C07D 403/06

20070101ALI20070115RMUA

C07D 403/12

20070101ALI20070115RMUA

C07D 521/00

20070101CLI20070115RMUA

(86) Заявка PCT:

PCT/EP03/50286, 20030704

(72) Изобретатель:

Жоран-Лебрен Катрин, FR,

Дорбе Жером, FR,

Куаттропани Анна, CH,

Шварц Маттиас, CH,

Валонь Дельфин, FR

(73) Патентовладелец:

ЭППЛАЙД РИСЕРЧ СИСТЕМЗ ЭРС ХОЛДИНГ

Н.В., AN

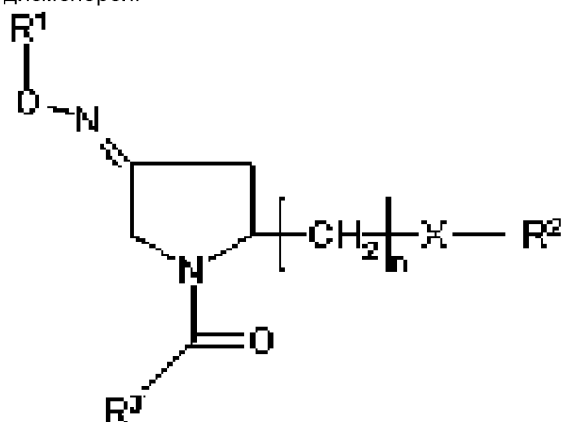
(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛИДИНА В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ ОКСИТОЦИНА**

(57) Реферат:

Изобретение относится к производному пирролидина формулы I, его геометрическим изомерам, его оптически активным формам, например, энантиомерам, диастереомерам, их смесям и их рацемическим формам, а также солям

таких соединений, где R¹ выбран из группы, в которую входят или которую составляют H и C₁-C₆-алкил. Указанные производные являются полезными для профилактики и/или лечения преждевременных родов, преждевременных родов жизнеспособного, но недоношенного плода или

дисменореи.



(I)

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 2, 15.02.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **78 058** (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: 20041210895 , 04.07.2003

(24) Effective date for property rights: 15.02.2007

(30) Priority: 05.07.2002 EP 02100784.4

(46) Publication date: 15.02.2007 **A61K 31/40**

20070101CFI20070115RMUA

A61K 31/4025

20070101CLI20070115RMUA

A61K 31/4035

20070101ALI20070115RMUA

A61K 31/4155

20070101CLI20070115RMUA

A61K 31/454

20070101ALI20070115RMUA

A61K 31/496

20070101CLI20070115RMUA

A61P 5/10

20070101ALI20070115RMUA

A61P 15/00

20070101CLI20070115RMUA

A61P 15/06

20070101ALI20070115RMUA

A61P 43/00

20070101CLI20070115RMUA

C07D 207/22

20070101ALI20070115RMUA

C07D 403/06

20070101ALI20070115RMUA

C07D 403/12

20070101ALI20070115RMUA

C07D 521/00

20070101CLI20070115RMUA

(86) PCT application:

PCT/EP03/50286, 20030704

(72) Inventor:

JORAND LEBRUN CATHERINE, FR,

Dorbe Jerome, FR,

QUATTROPANI ANNA, CH,

SCHWARZ MATTHIAS, CH,

Valogn Delfin, FR

(73) Proprietor:

APPLIED RESEARCH SYSTEMS ARS HOLDING

N.V., AN

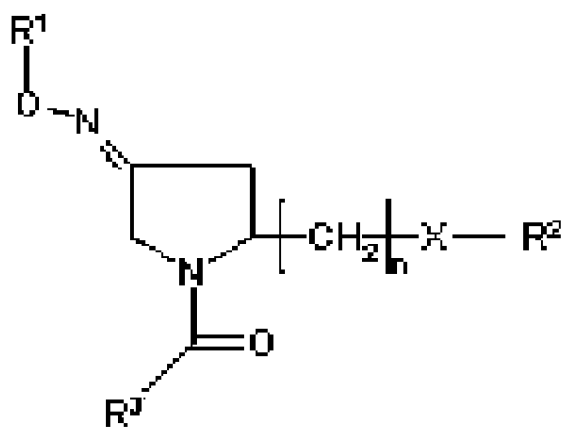
(54) **PYRROLIDINE DERIVATIVE AS OXITOCIN ANTAGONISTS**

(57) Abstract:

The present invention relates to novel pyrrolidine derivative of formula (I), its geometrical isomers, its optically active forms as enantiomers, diastereomers, mixtures of these

and its racemate forms, as well as salts thereof, wherein R¹ is selected from the group comprising or consisting of H and C₁-C₆-alkyl, for the prevention and/or treatment of preterm labor, premature birth or dysmenorrhea.

U A 7 8 0 5 8 C 2



(I)

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 2, 15.02.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 7 8 0 5 8 C 2



(19) **UA** (11) **78 058** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
20041210895 , 04.07.2003

(24) Дата набуття чинності: 15.02.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 05.07.2002 EP 02100784.4

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.02.2007 **A61K**
31/40

20070101CFI20070115RMUA

A61K 31/4025

20070101CLI20070115RMUA

A61K 31/4035

20070101ALI20070115RMUA

A61K 31/4155

20070101CLI20070115RMUA

A61K 31/454

20070101ALI20070115RMUA

A61K 31/496

20070101CLI20070115RMUA

A61P 5/10

20070101ALI20070115RMUA

A61P 15/00

20070101CLI20070115RMUA

A61P 15/06

20070101ALI20070115RMUA

A61P 43/00

20070101CLI20070115RMUA

C07D 207/22

20070101ALI20070115RMUA

C07D 403/06

20070101ALI20070115RMUA

C07D 403/12

20070101ALI20070115RMUA

C07D 521/00

20070101CLI20070115RMUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору PCT:
PCT/EP03/50286, 20030704

(72) Винахідник(и):

Жоран-Лебрен Катрін , FR,
Дорбе Жером , FR,
Куаттропані Анна , CH,
Шварц Маттіас , CH,
Валонь Дельфін , FR

(73) Власник(и):

ЕПЛАЙД РІСЬОРЧ СИСТЕМЗ ЕРС ХОЛДІНГ
Н.В., AN

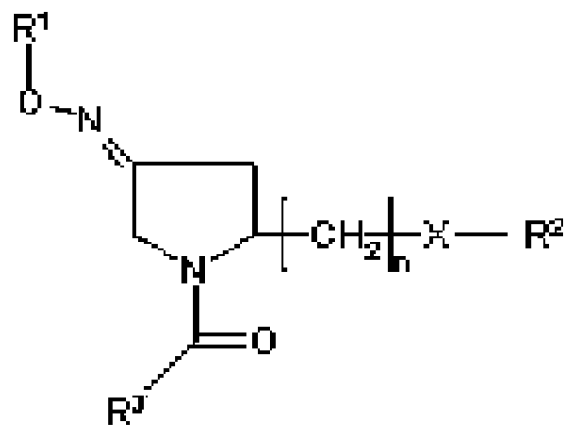
(54) ПОХІДНІ ПІРОЛІДИНУ ЯК АНТАГОНІСТИ ОКСИТОЦИНУ

(57) Реферат:

Цей винахід належить до похідної піролідину

формули I, її геометричних ізомерів, її оптично
активних форм, наприклад, енантіомерів,

діастереомерів, їх сумішей та їх рацемічних форм, а також солей таких сполук, де R^1 вибраний з групи, до якої входять або яку складають H та C_1 - C_6 -алкіл; згадані похідні є корисними для профілактики та/або лікування передчасних пологів, передчасного народження життєздатного, але недоношеного плода або дисменореї.



(I)

UA 78058 C2

UA 78058 C2

Опис винаходу

Цей винахід стосується нових похідних піролідину, зокрема, їх застосування як лікарських засобів, а також фармацевтичних композицій, що містять такі похідні піролідину. Згадані похідні піролідину є придатними для лікування та/або запобігання передчасних пологів, передчасного народження життєздатного, але недоношеного, плода та дисменореї. За варіантами, яким віддається перевага, згадані похідні піролідину виявляють модуляторну, особливо антагоністичну активність відносно рецептора окситоцину. За варіантами, яким віддається більша перевага, згадані сполуки є придатними для лікування та/або запобігання хворобливих станів, опосередкованих окситоцином, у тому числі передчасних пологів, передчасного народження життєздатного, але недоношеного, плода та дисменореї.

Окситоцин (ОТ) є циклічний нонапептид, ефекти якого опосередковуються активацією специфічних сполучених з G-протеїном рецепторів, які на даний час класифікуються як рецептори ОТ (ОТ-R) (1).

Окситоцин (ОТ) викликає скорочення матки ссавців під час пологів. Відповідний рецептор окситоцину належить до сімейства сполучених із G-протеїном рецепторів і є подібним до рецепторів вазопресину V_{1a} та V_2 . Кількість рецепторів окситоцину (ОТ) різко зростає під час вагітності. Було показано, що концентрація ОТ рецепторів корелює зі спонтанною активністю матки (2-3). Індуковані ОТ скорочення матки під час пологів спричиняють розкриття шийки матки і, в кінцевому підсумку, рух плода через вагінальний канал. В деяких випадках ці скорочення відбуваються раніше від досягнення повної життєздатності плода, що призводить до передчасних пологів. Передчасні пологи та передчасне народження життєздатного, але недоношеного, плода є небажаними, оскільки вони являють собою головну причину перинатальної захворюваності. Отже, терапія передчасного народження життєздатного, але недоношеного, плода є однією з найважливіших проблем у галузі акушерства.

За останні роки нагромаджено значну кількість інформації, котра ясно свідчить, що гормон окситоцин відіграє головну роль в ініціюванні пологів у ссавців, зокрема, у людей. При цьому припускається, що окситоцин спричиняє згаданий ефект як прямим, так і непрямим шляхом, скорочуючи матковий міометрій та інтенсифікуючи синтез та вивільнення скорочувальних простагландинів із міометрія та децидуальної оболонки мітки. Ці простагландини, крім того, можуть відігравати певну роль у процесі визрівання шийки матки. Імовірно, що ця "надмірна активність" рецепторів окситоцину та підвищена чутливість матки зумовлена трофічними ефектами підвищення рівня естрогену в плазмі при наблизенні моменту пологів. Можна очікувати, що шляхом негативного модулювання функції окситоцину можна блокувати прямий (скорочувальний) та непрямий (посилений синтез простагландинів) вплив окситоцину на матку. Імовірно, що модулятор окситоцину, наприклад, його блокатор або антагоніст, може виявитися ефективним для лікування передчасних пологів.

Іншим патологічним станом, пов'язаним з окситоцином, є дисменорея, яка характеризується болем або неприємними відчуттями, пов'язаними з менструаціями. Вважається, що згаданий біль є наслідком скорочень та ішемії матки, які, можливо, опосередковуються впливом простагландинів, котрі продукуються в секреторному ендометрії. Антагоніст окситоцину, оскільки він блокує як прямий, так і непрямий вплив окситоцину на матку, може бути потенціальним засобом лікування дисменореї.

На даний час у клінічних дослідженнях застосовуються деякі засоби, які протидіють впливу окситоцину (4). До цих токолітичних агентів (тобто засобів розслаблення матки) належать β_2 -адренергічні агоністи, сульфат магнію та етанол. Провідним β_2 -адренергічним агоністом є ритодрин, який викликає ряд серцево-судинних та метаболічних побічних ефектів у матері, у тому числі тахікардію, підвищену секрецію реніну, гіперглікемію, а також реактивну гіпоглікемію у дитини. Інші β_2 -адренергічні агоністи, в тому числі тербуталін та альбутерол, викликають побічні ефекти, схожі з побічними ефектами ритодрину. Сульфат магнію у разі концентрації у плазмі, що перевищує терапевтичний діапазон 4-8мг/дл, може спричиняти пригнічення провідності серцевого м'яза та нервово-м'язового переносу збудження, пригнічення дихання та зупинку серця, що робить цей засіб непридатним, особливо в разі порушення функції нирок. Етанол, як і ритодрин, є ефективним засобом запобігання передчасним пологам, однак він не викликає відповідного зменшення частоти виникнення дихальної недостатності плода, що має місце при введенні ритодрину.

Атозибану, пептидному антагоністу окситоцину, властиві проблеми більшості пептидів: низька оральна біодоступність внаслідок його розкладу в кишечнику. Такі сполуки слід вводити парентерально.

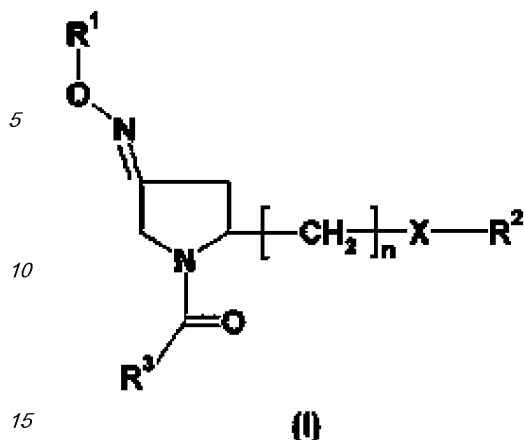
Очікується, що створення непептидних лігандів для рецепторів пептидних гормонів може сприяти подоланню цих утруднень. Про низькомолекулярні антагоністи окситоцину сповіщає фірма Merck. Окрім циклічних гексапептидів, фірма Merck пропонує інданілпіперидини та толілпіперазини як антагоністи окситоцину, придатні до перорального вживання (5). У WO 96/22775 та US 5,756,497 фірма Merck розкриває бензоксазинілпіперидини або бензоксазинони як антагоністи рецептора окситоцину.

Описані конкретні сульфонаміди, які протидіють впливу окситоцину на рецептори окситоцину. У патентах EP-A-0469984 та EP-A-0526348 виданих Ельф-Санофі (Elf Sanofi), описано N-сульфоніліндоліни, що діють як антагоністи вазопресину та рецепторів окситоцину.

Патент US 5,889,001 фірми American Cyanamid розкриває похідні піразол-бензодіазепіну як антагоністи вазопресину та окситоцину.

Новітні похідні піролідину, наприклад, амід піролідину та піролідини, заміщені конденсованим гетероариллом, описано як антагоністи рецепторів окситоцину (WO 01/72705).

За першим аспектом, цей винахід пропонує нові похідні піролідину формули I:



R^1 у формулі (I) вибраний з групи, до якої входять H та замінений або незаміщений C_{1-6} -алкіл. За варіантом, якому віддається перевага, R^1 - H або метил.

R^2 у формулі (I) вибраний з групи, до якої входять водень, замінений або незаміщений C_{1-6} -алкіл, заміщений або незаміщений C_{1-6} -алкіларил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений C_{1-6} -алкілгетероарил, заміщений або незаміщений C_2-C_6 -алкеніл, заміщений або незаміщений C_2-C_6 -алкенілгетероарил, заміщений або незаміщений C_2-C_6 -алкініл, заміщений або незаміщений C_2-C_6 -алкініларил, заміщений або незаміщений C_2-C_6 -алкінілгетероарил, заміщений або незаміщений C_3-C_8 -циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероциклоалкіл, заміщений або незаміщений C_{1-6} -алкілциклоалкіл, заміщений або незаміщений C_{1-6} -алкілгетероциклоалкіл, заміщений або незаміщений C_{1-6} -алкілкарбоксил, ацил, заміщений або незаміщений C_{1-6} -алкілацил, заміщена або незаміщена C_{1-6} -алкілацилоксигрупа, заміщена або незаміщена C_{1-6} -алкілалкоксигрупа, алкоксикарбоніл, заміщений або незаміщений C_{1-6} -алкілалкоксикарбоніл, амінокарбоніл, заміщений або незаміщений C_{1-6} -алкіламінокарбоніл, заміщена або незаміщена C_{1-6} -алкілациламіногрупа, заміщена або незаміщена C_{1-6} -алкілуреїдогрупа, заміщена або незаміщена C_{1-6} -алкіламіногрупа, заміщена або незаміщена C_{1-6} -алкілсульфонілоксигрупа, сульфоніл, заміщений або незаміщений C_{1-6} -алкілсульфоніл, сульфініл, заміщений або незаміщений C_{1-6} -алкілсульфініл, заміщений або незаміщений C_{1-6} -алкілсульфаніл та заміщена або незаміщена C_{1-6} -алкілсульфоніламіногрупа.

R^3 у формулі (I) вибраний з групи, до якої входять замінений або незаміщений арил та заміщений або незаміщений гетероарил.

X у формулі (I) вибраний з групи, до якої входять O і NR^4 . Таким чином, R^4 вибраний з групи, до якої входять H, заміщений або незаміщений C_{1-6} -алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений C_{1-6} -алкіларил, заміщений або незаміщений C_{1-6} -алкілгетероарил. За варіантом, якому віддається перевага, R^4 - H або C_{1-6} -алкіл, можливо метил або етил.

За альтернативним варіантом, R^2 та R^4 у формулі (I) можуть утворювати — спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані - заміщену або незаміщену, 5-8-членну насичену або ненасичену гетероциклоалкільну групу, наприклад, піперидинільну або піперазинільну групу, яка може бути факультативно конденсована з арильною, гетероарильною, циклоалкільною або гетероциклоалкільною групою.

n у формулі (I) - ціле число від 1 до 3, за варіантом, якому віддається більша перевага, - 1 або 2.

За другим аспектом, цей винахід пропонує нові похідні фролідину формули I для застосування як лікарський засіб.

За третім аспектом, цей винахід пропонує фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули I, разом із фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами та носіями.

За четвертим аспектом, цей винахід пропонує сполуку формули I, для виготовлення фармацевтичної композиції, придатної для лікування та/або запобігання передчасних пологів, передчасного народження життєздатного, але недоношеного, плода та дисменореї.

За п'ятим аспектом, цей винахід пропонує сполуку формули I для модулювання функції рецептора окситоцину.

За шостим аспектом, цей винахід пропонує застосування сполуки формули I для лікування розладів, пов'язаних із рецепторами окситоцину, наприклад, передчасних пологів, передчасного народження життєздатного, але недоношеного, плода та дисменореї.

За сьомим аспектом, цей винахід пропонує спосіб лікування захворювання, пов'язаного з рецептором окситоцину, наприклад, передчасних пологів, передчасного народження життєздатного, але недоношеного, плода та дисменореї, який включає введення в організм пацієнта, який потребує цього, ефективної кількості сполуки формули I.

За восьмим аспектом, цей винахід пропонує спосіб синтезу сполуки за формулою I.

Метою цього винаходу є створення речовин, придатних для і лікування та/або запобігання передчасних пологів, передчасного народження життєздатного, але недоношеного, плода та дисменореї.

Особливою метою цього винаходу є запропонувати хімічні сполуки, здатні негативно модулювати, в тому числі антагонізувати, функції окситоцину при хворобливих станах у ссавців, особливо у людей.

Ще однією метою цього винаходу є запропонувати низькомолекулярні хімічні сполуки для модулювання, за

варіантом, якому віддається перевага, для негативного модулювання функції рецепторів окситоцину або протидії впливу цих рецепторів.

Окрім того, метою цього винаходу є запропонувати способи для одержання згаданих низькомолекулярних хімічних сполук. Подальшою метою цього винаходу є створення нових видів фармацевтичних композицій для лікування передчасних пологів та дисменореї, та/або розладів, опосередкованих рецептором окситоцину.

Останньою метою цього винаходу є запропонувати спосіб лікування та/або запобігання розладів, опосередкованих рецептором окситоцину, таких як передчасні пологи, за допомогою антагоністів окситоцину, які діють, наприклад, шляхом протидії зв'язуванню окситоцину з його рецептором.

У подальших параграфах подано визначення різних хімічних фрагментів, з яких складаються сполуки за цим винаходом, що призначені для однозначного застосування у рамках опису та формули винаходу, якщо інше чітко сформульоване визначення не надає відповідному терміну ширшого обсягу.

Термін "C₁-C₆-алкіл" означає одновалентні алкільні групи, що містять 1-6 атомів вуглецю. Прикладами таких груп є метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-гексил тощо.

Термін "арил" означає ненасичену ароматичну карбоциклічну групу із кількістю атомів вуглецю від 6 до 14, що містить один цикл (наприклад, феніл) або кілька конденсованих циклів (наприклад, нафтил). До арилів, яким віддається перевага, належать феніл, нафтил, фенантрин тощо.

Термін "C₁-C₆-алкіларил" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять арильний замісник, в тому числі бензил, фенетил тощо.

Термін "гетероарил" означає моноциклічну гетероароматичну або конденсовану біциклічну чи трициклічну гетероароматичну групу. (Окремими прикладами гетероароматичних груп є факультативно заміщені) піридил, піроліл, фурил, тієніл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піразоліл, 1,2,3-тріазоліл, 1,2,4-тріазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,3,4-тріазиніл, 1,2,3-тріазиніл, бензофурил, [2,3-дигідро]бензофурил, ізобензофурил, бензотієніл, бензотріазоліл, ізобензотієніл, індоліл, ізоіндоліл, 3Н-індоліл, бензімідазоліл, імідазо[1,2-а]піридил, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хітолїзиніл, хіназолініл, фталазиніл, хіноксалініл, цинолініл, нафтиридиніл, піридо[3,4-б]піридил, піридо[3,2-б]піридил, піридо[4,3-б]піридил, хінолініл, ізохінолініл, тетразоліл, 5,6,7,8-тетрагідрохінолініл, 5,6,7,8-тетрагідроізохінолініл, пуриніл, птеридиніл, карбазоліл, ксантеніл або бензохінолініл.

Термін "C₁-C₆-алкілгетероарил" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять гетероарильний замісник, в тому числі 2-фурилметил, 2-тієнілметил, 2-(1Н-індол-3-іл)етил тощо.

Термін "C₂-C₆-алкеніл" означає алкенільні групи, які за варіантом, якому віддається перевага, містять від 2 атомів до 6 атомів вуглецю та мають принаймні 1 ділянку чи 2 ділянки алкенільної ненасиченості. До алкенільних груп, яким віддається перевага, належать етеніл (-CH=CH₂), н-2-пропеніл (аліл, -CH₂CH=CH₂) тощо.

Термін "C₂-C₆-алкеніларил" означає C₂-C₆-алкенільні групи, що містять арильний замісник, в тому числі 2-фенілвініл тощо.

Термін "C₂-C₆-алкенілгетероарил" означає C₂-C₆-алкенільні групи, що містять гетероарильний замісник, в тому числі 2-(3-піридиніл)вініл тощо.

Термін "C₂-C₆-алкініл" означає алкінільні групи, які за варіантом, якому віддається перевага, містять від 2 атомів до 6 атомів вуглецю та мають принаймні 1-2 ділянки алкінільної ненасиченості. До алкінільних груп, яким віддається перевага, належать етиніл (-C≡CH), пропаргіл (-CH₂C≡CH) тощо.

Термін "C₂-C₆-алкініларил" означає C₂-C₆-алкінільні групи, що містять арильний замісник, в тому числі фенілетиніл тощо.

Термін "C₂-C₆-алкінілгетероарил" означає C₂-C₆-алкінільні групи, що містять гетероарильний замісник, в тому числі 2-тієнілетиніл тощо.

Термін "C₃-C₈-циклоалкіл" означає насичену карбоциклічну групу із і кількістю атомів вуглецю від 3 до 8, що містить один цикл (наприклад, циклогексил) або кілька конденсованих циклів (наприклад, норборніл). До циклоалкілів, яким віддається перевага, належать циклопентил, циклогексил, норборніл тощо.

Термін "гетероциклоалкіл" означає C₃-C₈-циклоалкільну групу, що відповідає визначенню, наведеному вище, в якій до 3 атомів вуглець з замінені гетероатомами, вибраними з групи, до якої входять O, S, NR, де R визначений як водень або метил. До гетероциклоалкілів, яким віддається перевага, належать піролідін, піперидин, піперазин, 1-метилпіперазин, морфолін, тощо.

Термін "C₁-C₆-алкілциклоалкіл" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять циклоалкільний замісник, в тому числі циклогексилметил, циклопентилпропіл, тощо.

Термін "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять гетероциклоалкільний замісник, в тому числі 2-(1-піролідиніл)етил, 4-морфолінілметил, (1-метил-4-піперидиніл)метил тощо.

Термін "карбокси(л)" означає групу -C(O)OH.

Термін "C₁-C₆-алкілкарбокси(л)" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять карбоксильний замісник, в тому числі 2-карбоксietил тощо.

Термін "ацил" означає групу -C(O)R, де R є "C₁-C₆-алкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил".

Термін "C₁-C₆-алкілацил" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять ацильний замісник, в тому числі 2-ацетилетил тощо.

Термін "ацилокси(група)" означає групу -OC(O)R, де R є "C₁-C₆-алкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил".

Термін "C₁-C₆-алкілацилокси(група)" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять як замісник ацилоксигрупу, в

тому числі 2-(ацетилокси)етил тощо.

Термін "алкокси(група)" означає групу -O-R, де R є "C₁-C₆-алкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил". До алкоксигруп, яким віддається перевага, належать, наприклад, метокси-, етокси-, феноксигрупа тощо.

Термін "C₁-C₆-алкілалкокси(група)" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять алкоксильний замісник, в тому числі 2-етоксіетил тощо.

Термін "алкоксикарбоніл" означає групу -C(O)OR, де R є H, "C₁-C₆-алкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил".

Термін "C₁-C₆-алкілалкоксикарбоніл" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять алкоксикарбонільний замісник, в тому числі 2-(бензилоксикарбоніл)етил тощо.

Термін "амінокарбоніл" означає групу -C(O)NRR', де кожним з R, R' незалежно один від одного є водень, C₁-C₆-алкіл, арил, гетероарил, "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил".

Термін "C₁-C₆-алкіламінокарбоніл" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять амінокарбонільний замісник, в тому числі 2-(диметиламінокарбоніл)етил тощо.

Термін "ациламіно(група)" означає групу -NRC(O)R', де кожний з R, R' незалежно один від одного є водень, "C₁-C₆-алкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил".

Термін "C₁-C₆-алкілациламіно(група)" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять як замісник ациламіногрупу, в тому числі 2-(пропіліламіно)етил тощо.

Термін "уреїдо(група)" означає групу -NRC(O)NR'R", де кожний з R, R', R" незалежно один від одного є водень, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл", та де R' і R", спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-8-членну гетероциклоалкільну групу.

Термін "C₁-C₆-алкілуреїдо(група)" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять як замісник уреїдогрупу, в тому числі 2-(N'-метилуреїдо)етил тощо.

Термін "карбамат" означає групу -NRC(O)OR', де кожний з R, R' незалежно один від одного є водень, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "CpCgC₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "аміно(група)" означає групу -NRR', де кожний з R, R' незалежно один від одного є водень, "C₁-C₆-алкіл", "арил", "гетероарил". "C₁-C₆-алкіларил", "C₁-C₆-алкілгетероарил", "циклоалкіл" або "гетероциклоалкіл", та де R та R' спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-8-членну гетероциклоалкільну групу.

Термін "C₁-C₆-алкіламіно(група)" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять як замісник аміногрупу, в тому числі 2-(1-піролідиніл)етил тощо.

Термін "амоній" означає позитивно заряджену групу -N⁺RR'R", де кожний з R, R', R" незалежно один від одного є "C₁-C₆-алкіл", "C₁-C₆-алкіларил", "C₁-C₆-алкілгетероарил", "циклоалкіл" або "гетероциклоалкіл", та де R і R' спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-8-членну гетероциклоалкільну групу.

Термін "галоген" означає атоми фтору, хлору, бром та йоду.

Термін "сульфонілоксигрупа" означає групу -OSO₂-R, де R вибраний з групи, до якої входять H, "C₁-C₆-алкіл", "C₁-C₆-алкіл", заміщений пілогенами (наприклад, група -OSO₂-CF₃), "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил".

Термін "C₁-C₆-алкілсульфонілокси(група)" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять як замісник сульфонилоксигрупу, в тому числі 2-(метилсульфонілокси)етил тощо.

Термін "сульфоніл" означає групу "-SO₂-R", де R вибраний з групи, до якої входять H, "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіл", "C₁-C₆-алкіл", заміщений галогенами (наприклад, група -SO₂-CF₃), "C₁-C₆-алкілгрл" або "C₁-C₆-алкілгетероарил".

Термін "C₁-C₆-алкілсульфоніл" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять сульфонільний замісник, в тому числі 2-(метилсульфоніл)етил тощо.

Термін "сульфініл" означає групу "-S(O)-R", де R вибраний з I групи, до якої входять H, "C₁-C₆-алкіл", "C₁-C₆-алкіл", заміщений галогенами (наприклад, група -SO-CF₃), "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил".

Термін "C₁-C₆-алкілсульфініл" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять сульфінільний замісник, в тому числі 2-(метилсульфініл)етил тощо.

Термін "сульфаніл" означає групи -S-R, де R є "C₁-C₆-алкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил". До сульфанильних груп, яким віддається перевага, належать метилеульфаніл, етилсульфаніл, тощо.

Термін "C₁-C₆-алкілсульфаніл" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять сульфанильний замісник, в тому числі 2-(етилсульфаніл)етил тощо.

Термін "сульфоніламіно(група)" означає групу -NRSO₂-R', де кожний з R, R' незалежно один від одного є водень, "C₁-C₆-алкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил".

Термін "C₁-C₆-алкілсульфоніламіно(група)" означає C₁-C₆-алкільні групи, що містять як замісник сульфоніл аміногрупу, в тому числі 2-(етилсульфоніламіно)етил тощо.

Термін "заміщений або незаміщений": у разі відсутності інших обмежень, що встановлюються визначенням

окремого замісника, вищезгадані групи, наприклад, "алкіл", "алкеніл", "алкініл", "арил" та "гетероарил" тощо можуть факультативно бути заміщені 1-5 замісниками, вибраними з групи, до якої входять "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "C₁-C₆-алкіларил", "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл", "аміногрупа", "амоній", "ацил", "ацилоксигрупа", "ациламіногрупа", "амінокарбоніл", "алкоксикарбоніл", "уреїдогрупа", "карбамат", "арил", "гетероарил", "сульфініл", "сульфоніл", "алкоксигрупа", "сульфаніл", "галоген", "карбоксил", тригалоїдметил, ціаногрупа, гідроксигрупа, меркапто-, нітрогрупа тощо. За альтернативним варіантом, згадане заміщення може також включати ситуації, коли сусідні замісники піддані реакції замикання циклу, особливо у разі залучення сусідніх функціональних груп, з одержанням, таким чином, наприклад, лактамів, лактонів, циклічних ангідридів, але також ацеталів, тіоацеталів, аміналів, що утворюються при замиканні циклу, наприклад, із метою одержання групи захисту.

Вираз "фармацевтично прийнятні солі або комплекси" означає солі або комплекси визначених нижче сполук формули (I). Необмежувальними прикладами таких солей є солі, одержані реакціями сполук формули (I) з основами (солі з основами), які одержують із застосуванням органічних або неорганічних основ, наприклад, гідроксидів, карбонатів або бікарбонатів катіонів металів, наприклад, вибраних з групи, до якої входять лужні метали (натрій, калій або літій), лужноземельні метали (наприклад, кальцій або магній), або з органічними первинними, вторинними або третинними алкіламінами. Солі амінів, одержані з метиламіну, диметиламіну, триметиламіну, етиламіну, діетиламіну, триетиламіну, морфоліну, N-метил-D-глюкаміну, N,N'-біс(фенілметил)-1,2-етандіаміну, трометаміну, етаноламіну, діетаноламіну, етилендіаміну, N-метилморфоліну, прокаїну, піперидину, піперазину тощо розглядаються як такі, що входять до обсягу цього винаходу.

Цей вираз охоплює також солі, одержані реакціями з кислотами (солі з кислотами), які одержують із застосуванням неорганічних кислот (наприклад, хлористоводневої кислоти, бромистоводневої кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти, азотної кислоти тощо), та солі, одержані реакціями з органічними кислотами, наприклад, із застосуванням оцтової кислоти, щавлевої кислоти, винної кислоти, бурштинової кислоти, яблучної кислоти, фумарової кислоти, малеїнової кислоти, аскорбінової кислоти, бензойної кислоти, дубильної кислоти, памової кислоти, альгінової кислоти, поліглутамінової кислоти, нафталінсульфонової кислоти, нафталіндисульфонової кислоти та полігалактуринової кислоти.

Вираз "фармацевтично активна похідна" означає будь-яку сполуку, яка, після введення в організм реципієнта, здатна виявляти, безпосередньо або опосередковано, активність, розкрити у цьому описі.

Термін "енантіомерний надлишок" (ee) стосується продуктів, які одержують шляхом асиметричного синтезу, тобто синтезу із застосуванням нерацемічних вихідних матеріалів та/або реагентів або синтезу, який включає щонайменше одну енантіоселективну стадію, "ee" - виражений в процентах надлишок основного енантіомеру у порівнянні з неосновним енантіомером [%ee=% основного енантіомеру мінус % неосновного]. За відсутності асиметричного синтезу одержують, як правило, рацемічні продукти, які, однак, також мають активність як антагоністи рецептора окситоцину.

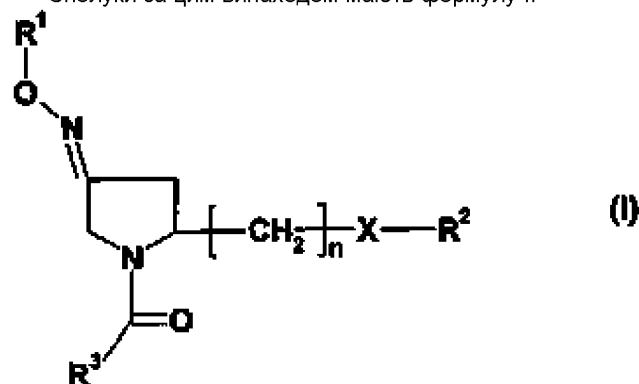
Термін "передчасні пологи" або термін "передчасне народження життєздатного, але недоношеного, плода" означає згання з матки дитини до нормального завершення вагітності, або більш конкретно, початок пологів з вигладжуванням та розкриттям шийки матки до завершення 37-ого тижня вагітності. Вони можуть супроводжуватися вагінальною кровотечею або розривом мембрани чи відбуватися без цих явищ.

Термін "дисменорея" означає болісну менструацію.

Термін "розродження шляхом кесаревого розтину" означає розтинання черевної стінки та стінки матки для витягання плода.

Цей винахід охоплює також геометричні ізомери, оптично активні форми, енантіомери, діастереомери сполук формули I, їхні суміші, рацемати, а також фармацевтично прийнятні солі.

Сполуки за цим винаходом мають формулу I.



R¹ у формулі (I) вибраний з групи, до якої входять H та заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкіл. За варіантом, якому віддається перевага, R¹ - H або метил. |

R² у формулі (I) вибраний з групи, до якої входять водень, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкіл, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкіларил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкілгетероарил, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкеніл, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкеніларил, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкенілгетероарил, заміщений або незаміщений

C₂-C₆-алкініл, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкініларил, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкінілгетероарил, заміщений або незаміщений C₃-C₈-циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероциклоалкіл, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкілциклоалкіл, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл, заміщена або незаміщена C₁-C₆-алкілкарбоксигрупа, ацил, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкілацил, заміщена або незаміщена C₁-C₆-алкілацилоксигрупа, заміщена або незаміщена C₁-C₆-алкілалкоксигрупа, алкоксикарбоніл, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкілалкоксикарбоніл, амінокарбоніл, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкіламінокарбоніл, заміщена або незаміщена C₁-C₆-алкілациламіногрупа, заміщена або незаміщена C₁-C₆-алкілуреїдогрупа, заміщена або незаміщена C₁-C₆-алкіламіногрупа, заміщена або незаміщена C₁-C₆-алкілсульфонілоксигрупа, сульфоніл, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкілсульфоніл, сульфініл, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкілсульфініл, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкілсульфаніл, заміщена або незаміщений C₁-C₆-алкілсульфоніламіногрупа.

R³ у формулі (I) вибраний з групи, до якої входять заміщений або незаміщений арил та заміщений або незаміщений гетероарил.

X у формулі (I) вибраний з групи, до якої входять O та NR⁴, де R⁴ вибраний з групи, до якої входять H, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкіларил та заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкілгетероарил. За варіантом, якому віддається перевага, R⁴ - H або C₁-C₆-алкіл, наприклад, метильна або етильна група.

За альтернативним варіантом, R² та R⁴ у формулі (I) можуть утворювати - спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані - заміщений або незаміщений, 5-8-членний насичений або ненасичений гетероциклоалкіл, наприклад, піперидинільну або піперазинільну групу, яка може бути факультативно конденсована з арильною, гетероарильною, циклоалкільною або гетероциклоалкільною групою.

n у формулі (I) - ціле число від 1 до 3, за варіантом, якому віддається більша перевага, - 1 або 2.

За варіантом, якому віддається перевага, R² в сполуках за формулою I вибрані з групи, до якої входять H, ацил, за варіантом, якому віддається перевага, ацетил, арил, факультативно заміщений заміщеною або незаміщеною C₁-C₆-алкоксигрупою, наприклад, метилоксифенільною групою, C₁-C₃-алкіл, наприклад, метил або етил, факультативно заміщений заміщеною або незаміщеною ацильною групою або складноефірною групою, за варіантом, якому віддається перевага, трет-бутиловим складним ефіром мурашиної кислоти або оцтової кислоти, та N-(2-піролідін-1-іл-етил)-ацетамід, факультативно заміщений заміщеним або незаміщеним гетероарилом, за варіантом, якому віддається перевага, N-піразолом.

За варіантом, якому віддається перевага, R³ в сполуках за формулою I вибрані з групи, до якої входять арильна група, факультативно заміщена заміщеною або незаміщеною арильною групою. R³, яким віддається особлива перевага, є біфенільна або 2-метилбіфенільна група.

Варіантом здійснення цього винаходу, якому віддається і особлива перевага, є похідна піролідину формули I, де X - O або NH та n - 1 або 2.

Іншим варіантом здійснення цього винаходу, якому віддається перевага, є похідна піролідину формули I, де X - NR⁴ та де R⁴ і R² утворюють насичену або ненасичену, заміщену або незаміщену, конденсовану або неконденсовану, гетероциклічну групу з атомом азоту, до якого вони приєднані, за варіантом, якому віддається перевага, 5- або 6-членну групу, за варіантом, якому віддається більша перевага, піперидин, метилпіперазин або ізоіндол-1,3-діон.

Сполуки формули I можуть бути застосовані для лікування захворювань.

Зокрема, сполуки формули I придатні для застосування при лікуванні розладів, наприклад, передчасних пологів, передчасного народження життєздатного, але недоношеного, плода та дисменореї та для припинення скорочувальної діяльності матки перед розродженням шляхом кесаревого розтину. Сполуки цього винаходу особливо придатні для лікування передчасних пологів, передчасного народження життєздатне то, але недоношеного, плода та дисменореї.

За варіантом, якому віддається перевага, сполуки формули I окремо або у формі фармацевтичної композиції придатні для модулювання функції (функцій) окситоцину, забезпечуючи, таким чином, специфічну можливість лікування та/або профілактики розладів, опосередкованих рецептором окситоцину. Таке модулювання за варіантом, якому віддається перевага, включає пригнічення функції (функцій) рецептора окситоцину, особливо шляхом протидії функціям рецептора окситоцину у ссавців, зокрема, у людини.

Аномальна активність або гіперактивність рецептора окситоцину часто є чинником різноманітних розладів, в тому числі перелічених вище розладів та хворобливих станів. Отже, сполуки за цим винаходом можуть бути застосовані для лікування розладів шляхом модулювання функцій або шляхів впливу OT-R. Таке модулювання функцій або шляхів впливу OT-R може включати негативне модулювання та/або інгібування рецепторів окситоцину. Сполуки за цим винаходом можна застосовувати окремо або в комбінації з іншими фармацевтичними засобами, наприклад, з іншими модуляторами OT-R.

При застосуванні як фармацевтичні засоби похідні піролідину за цим винаходом вживаються, як правило, у формі фармацевтичних композицій. Отже, фармацевтичні композиції, які містять сполуку формули I та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач, також включено в обсяг цього винаходу. Фахівцям відоме все різноманіття таких носіїв, розріджувачів або наповнювачів, придатних для виготовлення фармацевтичних композицій.

Сполуки за цим винаходом разом зі звичайно застосовуваними допоміжними речовинами, носіями, розріджувачами або наповнювачами можуть бути виготовлені у формі фармацевтичних композицій та дозованих одиниць таких композицій, і в такій формі можуть бути застосовані у вигляді твердих матеріалів, наприклад,

таблеток або заповнених капсул, або рідин, наприклад, розчинів, суспензій, емульсій, еліксирів або капсул, заповнених такими рідинами, для перорального застосування, або у формі стерильних ін'єкційних розчинів для парентерального (в тому числі підшкірного) застосування. Такі фармацевтичні композиції та дозовані одиниці таких композицій можуть містити інгредієнти у звичайних співвідношеннях, разом з іншими активними сполуками чи діючими речовинами або без них, а такі дозовані одиниці можуть містити будь-яку відповідну ефективну кількість активного інгредієнта, співмірну з діапазоном добових доз, необхідних для застосування.

При застосуванні як фармацевтичні засоби похідні піролідину за цим винаходом вживаються, як правило, у формі фармацевтичних композицій. Такі композиції можна виготовляти способами, добре відомими у фармацевтичній галузі, і вони містять щонайменше одну активну сполуку. Як правило, сполуки за цим винаходом застосовують у фармацевтично ефективній кількості. Конкретну застосовувану кількість сполуки, як правило, визначає лікар-куратор з урахуванням релевантних обставин, в тому числі розладу, що підлягає лікуванню, обраного способу застосування, конкретної застосовуваної сполуки, віку, маси тіла та індивідуальної реакції пацієнта, тяжкості симптомів розладу у цього пацієнта тощо.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом можна вводити й організм пацієнта різноманітними шляхами, в тому числі пероральним, ректальним, черезшкірним, підшкірним, внутрішньовенним, внутрішньом'язовим та назальним. Залежно від обраного шляху введення, сполуки у варіантах, яким віддається перевага, виготовляють у формі або ін'єкційних, або пероральних композицій. Композиції для перорального застосування можуть мати форму нефасованих рідких розчинів або суспензій, або нефасованих порошків. Однак більш поширеним є виготовлення композицій у формах дозованих одиниць із метою спрощення точного дозування. Термін "дозовані одиниці" означає фізично дискретні одиниці, придатні як одиничні дози для людей та інших ссавців, причому кожна одиниця містить заздалегідь визначену кількість активної речовини, розраховану на досягнення бажаного терапевтичного ефекту, в комбінації з відповідним фармацевтичним наповнювачем. До типових дозованих одиниць належать заповнені відміряною кількістю фармацевтичної композиції ампули або шприци з рідкими композиціями, або пілюлі, таблетки, капсули тощо у випадку твердих композицій. В таких композиціях похідна піролідину є, як правило, неосновним компонентом (від приблизно 0,1% (мас.) до приблизно 50% (мас.) або за варіантом, якому віддається перевага, від приблизно 1% (мас.) до приблизно 40% (мас.)), а решту складають різноманітні носії або середовища та технологічні домішки, які сприяють виготовленню бажаної дозованої форми.

Рідкі форми, придатні для перорального застосування, можуть містити відповідні водні або неводні носії з буферними сполуками, суспензаторами та диспергаторами, барвниками, смакоароматичними домішками тощо. Тверді форми можуть містити, наприклад, будь-які з перелічених нижче інгредієнтів або сполуки аналогічної природи: в'язуче, наприклад, мікрокристалічну целюлозу, трагантову камедь або желатин; наповнювач, наприклад, крохмаль або лактозу, дезінтегратор, наприклад, альгінову кислоту, Primogel або кукурудзяний крохмаль; змащувальний агент, наприклад, стеарат магнію; ковзний агент, наприклад, колоїдний діоксид кремнію; підсолоджувач, наприклад, сахарозу або сахарин; або смакоароматичну домішку, наприклад, м'яту, метилсаліцилат або цитрусовий ароматизатор.

Композиції для ін'єкцій, як правило, виготовляють на основі стерильного сольового розчину або сольового розчину з фосфатним буфером для ін'єкцій, або інших ін'єкційних носіїв, відомих у галузі. Як вказано вище, похідна піролідину формули I в таких композиціях є, як правило, неосновним компонентом, вміст якого часто лежить у межах від 0,05% (мас.) до 10% (мас.), а решту складає згаданий ін'єкційний носій тощо.

Описані вище характеристики компонентів у композиціях для перорального застосування або для ін'єкцій є лише типовими прикладами. Подальші матеріали та способи перероблення тощо описано в частині 8 посилання (6).

Сполуки за цим винаходом можна застосовувати також у с зормах із модифікованим вивільненням або у терапевтичних системах із тривалим вивільненням лікарського засобу. Типові матеріали з модифікованим вивільненням також описані в (6).

Ще одним предметом цього винаходу є спосіб одержання похідних піролідину формули I.

Похідні піролідину, описані як приклади в цьому документі, можна одержати з наявних на ринку або описаних раніше вихідних матеріалів, застосовуючи вказані нижче загальні способи та методики. Мається на увазі, що у випадках, коли вказані типові або доцільні умови експериментів (тобто температури, тривалість реакції, молярні кількості реагентів, розчинники тощо), можна використовувати також інші умови експериментів, якщо не зазначено інше. Оптиміальні умови реакцій можуть варіювати залежно від застосовуваних конкретних реагентів або розчинників, проте такі умови може визначити фахівець у галузі за допомогою загальновідомих процедур оптимізації.

Синтез сполук за цим винаходом:

Приклади шляхів синтезу сполук формули I будуть подані нижче.

Нижченаведені аббревіатури мають відповідно такі визначення:

ACN - ацетонітрил

Woc - трет-бутоксикарбоніл

CDCl₃ - дейтерований хлороформ

cHex - циклогексан

DCM - дихлорметан

DECP - діетилціанофосфонат

DIC - діізопропіл карбодіімід

DIEA - діізопропілетиламін

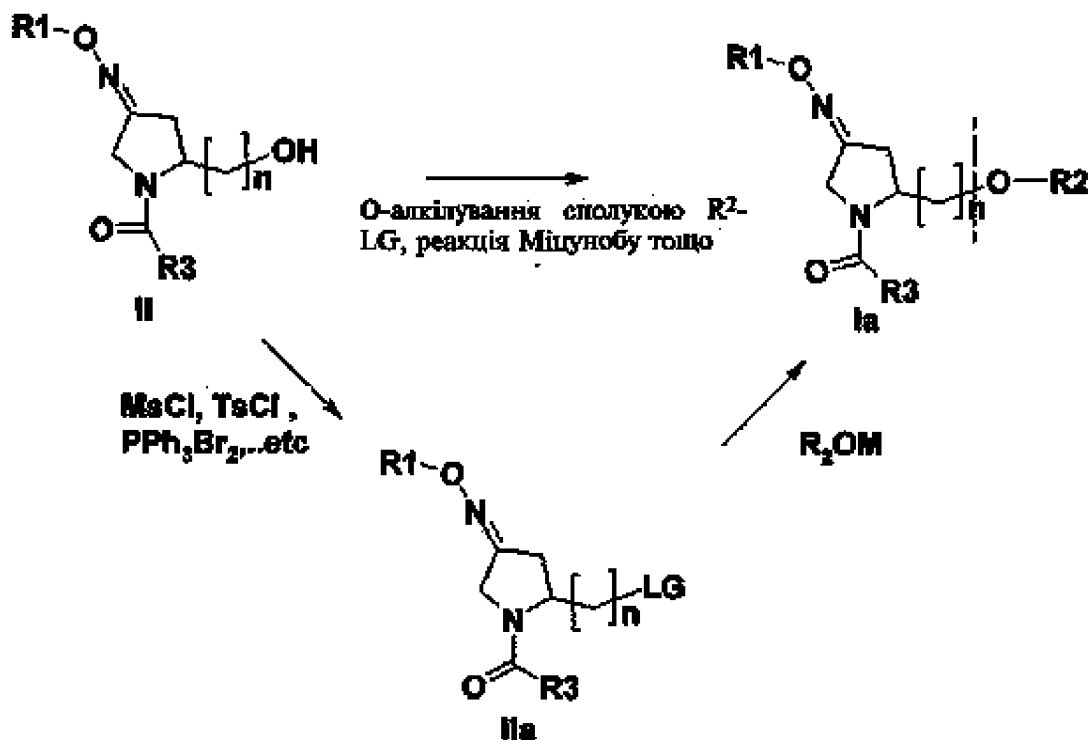
DMAP (4-диметиламінопіролідин)

DMF - диметилформамід
DMSO (диметилсульфоксид)
DMSO-d₆ - дейтерований диметилсульфоксид
EDC - 1-(3-диметил-аміно-пропіл)-3-етилкарбодіімід
EtOAc - етилацетат
Et₂O - діетиловий простий ефір
HATU - гексафторфосфонат О-(7-азабензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуранію)
K₂CO₃ - карбонат калію
MEK - метилетилкетон
MgSO₄ - сульфат магнію
NaH - гідрид натрію
NaHCO₃ - бікарбонат натрію
nBuLi - н-бутиллітій
NMO - моногідрат N-метилморфолін-N-оксиду
PetEther - петролейний ефір
OMs - O-мезилат=O-метилсульфонат
OTs - O-тозилат=O-толуолсульфонат
TBAF - трет-бутиламонійфторид
TBDMS - трет-бутилдиметилсиліл
TBTU - тетрафторборат О-бензотриазоліл-N,N,N',N' -тетраметилуранію
TEA - триетиламін
TFA - трифтороцтова кислота
THF - тетрагідрофуран
TPAP - тетрапропіламонійперрутнат)
к.т. (кімнатна температура).
а) Алкоксипіролідини:

Введення групи R²

Алкоксильні похідні піролідину загальної формули Ia (формула I, де X є O), в яких R¹, R², R³ та n відповідають визначенням, поданим для формули I, можна одержати з відповідних похідних піролідину формули II, де R¹, R³ та n відповідають поданим вище визначенням. Похідні формули II, які містять спиртову групу, піддають прямому O-алкілюванню, застосовуючи відповідний алкілювальний агент R²-LG, де LG - відповідна відщеплювана група, в тому числі Cl, Br, I або OMs, OTs. За альтернативним варіантом, сполуки Ia можна одержати шляхом проведення реакції типу реакції Міцунобу, як показано на Схемі 1.

Схема 1:

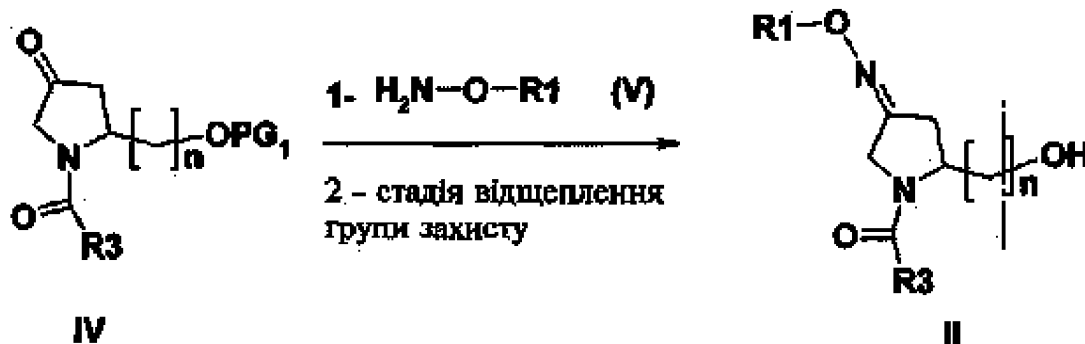


Альтернативним способом синтезу алкоксильних похідних піролідину загальної формули Ia (формула I, де X є O), може бути одержання проміжної сполуки загальної формули IIa, де R¹, R³, n та LG відповідають поданим вище визначенням, шляхом проведення реакції спирту формули II з MsCl, TsCl або галогенувальним агентом, наприклад, PPh₃Br₂. Потім відщеплювану групу LG замінюють на групу R²OM, де R² відповідає поданому вище визначенню та M є H або метал, наприклад, Na, і одержують сполуку формули Ia.

Введення групи оксиму

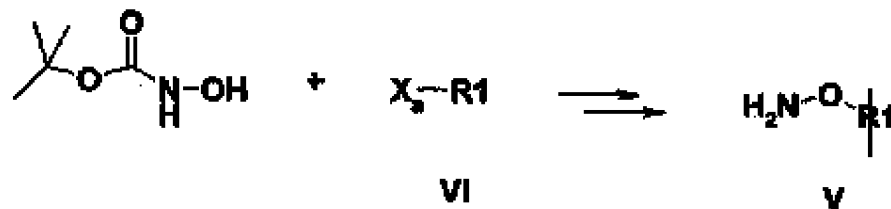
Сполуки загальної формули II, де R^1 , R^3 та n відповідають поданим вище визначенням, можна одержати зі сполук загальної формули IV, де R^3 та n відповідають поданим вище визначенням та де PG_1 є відповідна група захисту гідроксилу, за варіантом, якому віддається перевага, TBDMS. Кетон загальної формули IV вводять у реакцію з похідною гідроксиламіну загальної формули V, де R^1 відповідає поданому вище визначенню. PG_1 виділяють на стадії відщеплення групи захисту, застосовуючи стандартну методику синтезу, як показано на Схемі 2.

Схема 2:



Якщо гідроксиламін V не є наявним на ринку, то його можна синтезувати, наприклад, шляхом проведення реакції N-Вос-гідроксиламіну з відповідним алкілувальним агентом формули VI, де R^1 відповідає поданому вище визначенню та $X_a = Cl, Br, I$, застосовуючи стандартні методику, як показано на Схемі 3.

Схема 3:



Одержання кетопіролідинів:

Кетопіролідини загальної формули IV, де R^3 , n та PG_1 відповідають поданим вище визначенням, можна одержати з відповідних гідроксильних похідних піролідину формули VII, де R^3 , n та PG_1 відповідають поданим вище визначенням, шляхом оброблення придатним окиснювачем, наприклад, $DMSO/(COCl)_2/TEA$ (умови реакції Сверна) або TPAP у присутності NMO, як показано на Схемі 4.

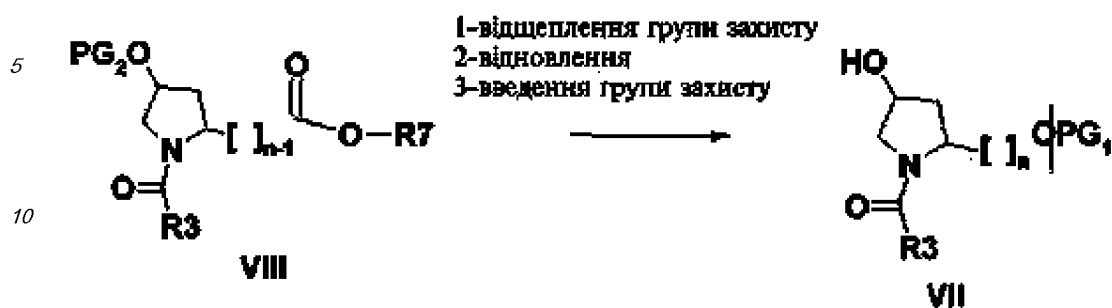
Схема 4:



Стадія відновлення

Гідроксильні похідні піролідину загальної формули VII, де R^3 та n відповідають поданим вище визначенням та PG_1 є група захисту, можна одержати шляхом відновлення відповідних карбоксильних похідних піролідину формули VIII, де R^3 та n відповідають поданим вище визначенням, R^7 є H або алкіл, а PG_2 є придатна група захисту, після відповідних стадій введення та відщеплення груп захисту, як показано на Схемі 5. Перевага серед відновлювальних агентів віддається $LiBH_4$, якщо R^7 є алкіл, або LAH чи $BH_3 \cdot DMS$, якщо R^7 є H.

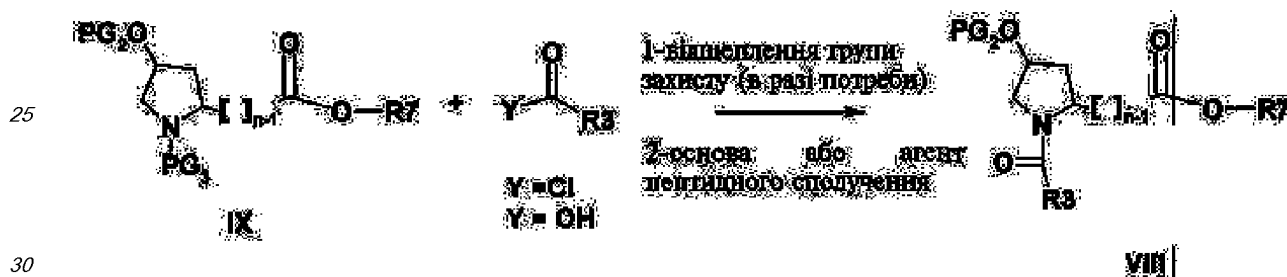
Схема 5:



Стадія сполучення

Захищені карбоксильні похідні піролідину загальної формули VIII, де R^3 , n , R^7 та PG_2 відповідають поданим вище визначенням, одержують шляхом проведення реакції сполуки загальної формули IX, де n , R^7 та PG_2 відповідають поданим вище визначенням, а PG_3 є H або придатна група захисту N (у варіанті, якому віддається перевага, Boc) з ацилювальним агентом загальної формули R^3 -CO-Y, де R^3 відповідає поданому вище визначенню, а Y є будь-яка придатна відщеплювана група, як показано на Схемі 6.

Схема 6:



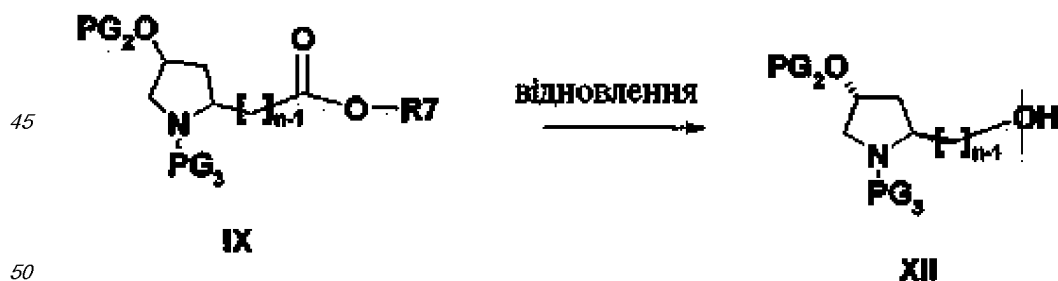
Перевага серед ацилювальних агентів віддається хлорангідрдам карбонових кислот ($Y=Cl$) або карбоновим кислотам ($Y=OH$), які використовуються в комбінації з придатним агентом пептидного сполучення, наприклад, DIC, EDC, HATU, DECP або іншим.

Як правило, вихідними матеріалами є сполуки формули IX, які можна одержати з комерційних джерел (наприклад, захищений 3-гідроксипролін, гомо-3-гідроксипролін, 3-гідроксипіролідин-5-пропіонова кислота).

Інші вихідні матеріали (наприклад, сполуки формули XV, XVI, XIX та XX) можна одержати з наявних на ринку сполук формули IX через проміжні сполуки формули XII.

У цьому випадку карбоксильні похідні загальної формули IX можна спочатку відновити до похідних загальної формули XII, де PG_2 , PG_3 , R^7 відповідають поданим вище визначенням та $n=2$ або 3, як показано на Схемі 7.

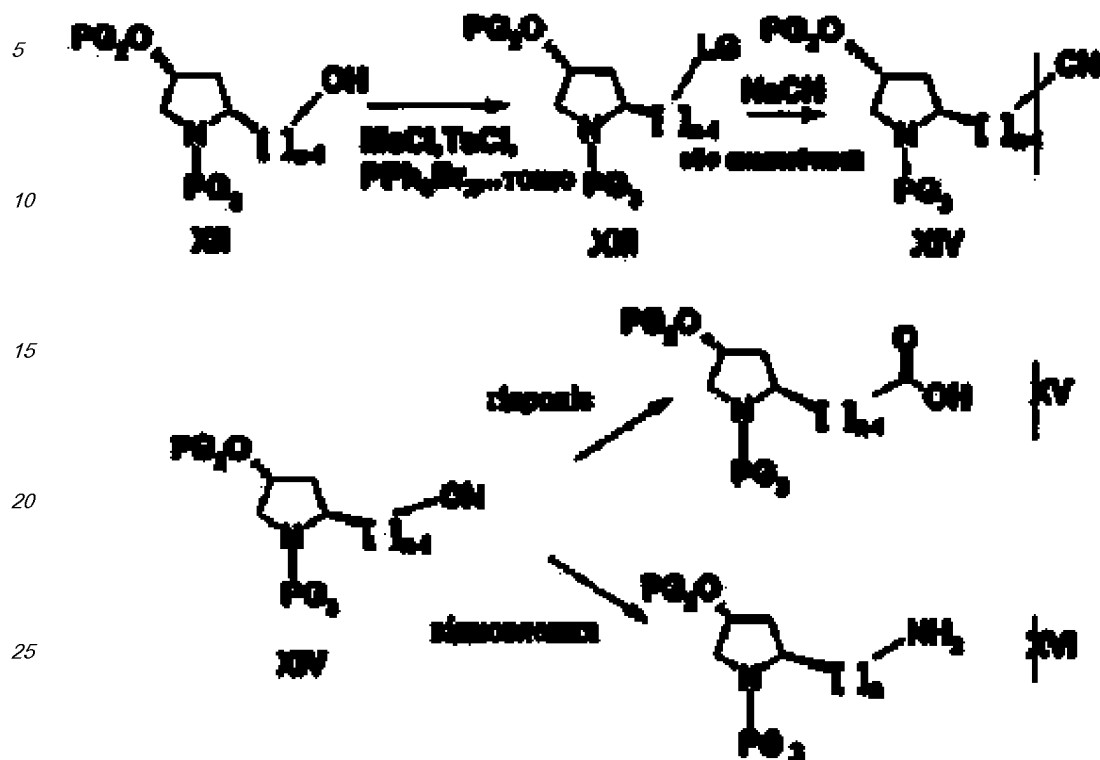
Схема 7:



Потім сполуки формули XII піддають класичним реакціям введення та відщеплення груп захисту та перетворення функціональних груп, зокрема, процедурам гомологізації одним або двома атомами вуглецю, добре відомим фахівцям (7, 8).

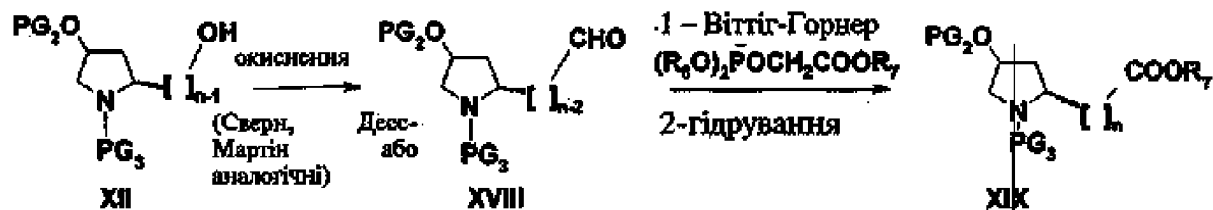
Один зі способів, яким віддається перевага, полягає в гомологізації одним атомом вуглецю сполук загальної формули XII, де PG_2 та PG_3 відповідають поданим вище визначенням, а n є 2 або 3, шляхом заміни відщеплюваної групи ціаногрупою з подальшим гідролізом з одержанням карбонових кислот загальної формули XV, де PG_2 , PG_3 та n відповідають поданим вище визначенням, або відновленням з одержанням амінів загальної формули XVI, де PG_2 , PG_3 та n відповідають поданим вище визначенням, як показано на Схемі 8.

Схема 8:



У випадку гомологізації двома атомами вуглецю, один зі способів, яким віддається перевага, полягає у проведенні реакції альдегіду загальної формули XVIII, одержаного окисненням сполуки загальної формули XII, де PG_2 , PG_3 та n відповідають поданим вище визначенням, реактивом Віттіга-Горнеіра (Wittig-Horner), як показано на Схемі 9. Одержану таким чином сполуку потім відновлюють до сполуки загальної формули XIX, де PG_2 , PG_3 , n та R^7 відповідають поданим вище визначенням.

Схема 9:



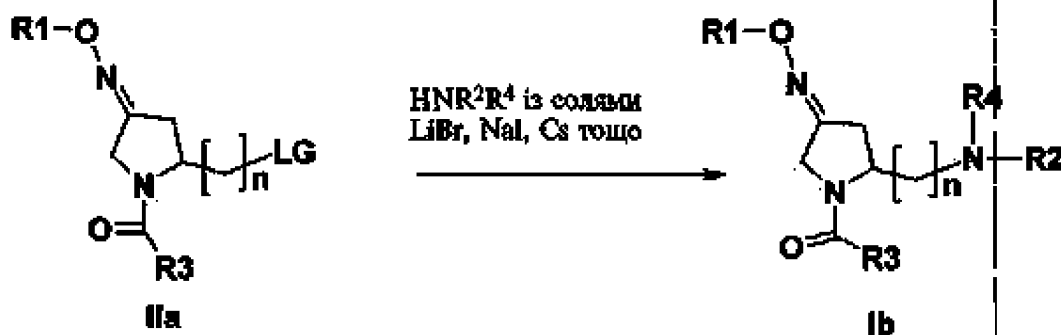
Чотири основних хімічних перетворення, описані вище, тобто стадія сполучення, стадія відновлення, одержання оксиму та введення групи R^2 , можна виконувати в іншій послідовності. Оптимальний добір послідовності стадій синтезу залежить від природи замісників R^1 - R^4 , n , X та інших параметрів, зрозумілих для фахівців.

б) Амінопіролідини:

Введення групи R^2 :

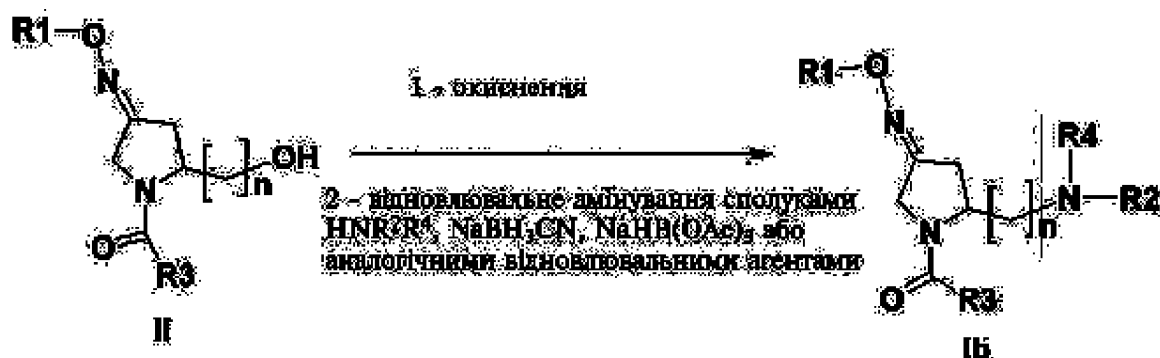
Аміноалкільні похідні піролідину загальної формули Ib (формула I, де $X \in NR^4$), в яких R^1 - R^4 та n відповідають визначенням, поданим для формули I, можна одержати з відповідних похідних піролідину IIa, одержаних, як описано в розділі а), зі сполук формули II за схемою 1, де R^1 , R^3 , n та LG відповідають поданим вище визначенням, шляхом заміни групи LG із застосуванням відповідного аміну HNR^2R^4 , як показано на Схемі 10.

Схема 10:



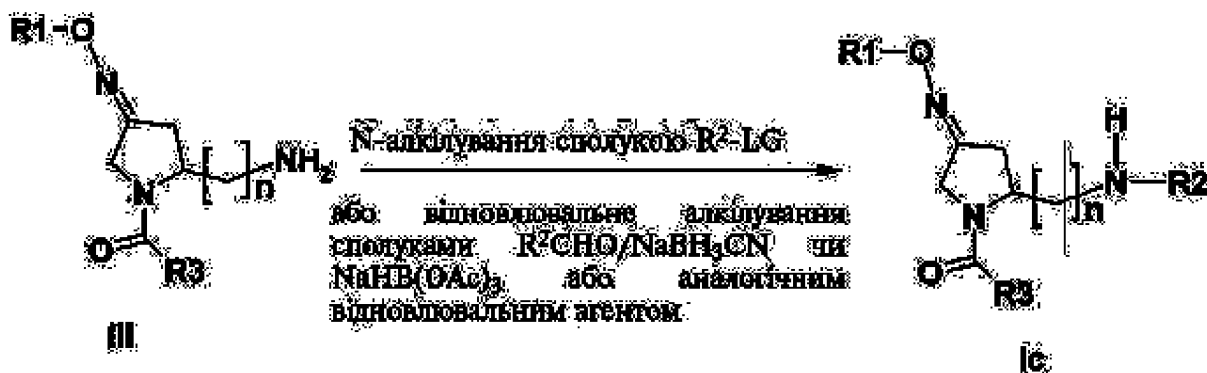
Альтернативний спосіб одержання аміноалкільних похідних піролідину загальної формули Ib (формула I, де X є NR⁴), в яких R¹-R⁴ та n відповідають поданим вище визначенням, показано на Схемі 11. Згідно з цим способом, гідроксильну групу у похідних піролідину загальної формули II (які можна одержати зі сполук формули IV; дивись схему 2), де R¹, R³ та n відповідають поданим вище визначенням, окиснюють у відповідний альдегід, використовуючи добре відомі умови такого перетворення, наприклад, DMSO/(COCl)₂, TEA (умови реакції Сверна) або реактив Десса-Марітіна. Цей альдегід потім вводять в реакцію з аміном HNR²R⁴, де R² та R⁴ відповідають поданим вище визначенням, у відновлювальних умовах.

Схема 11:



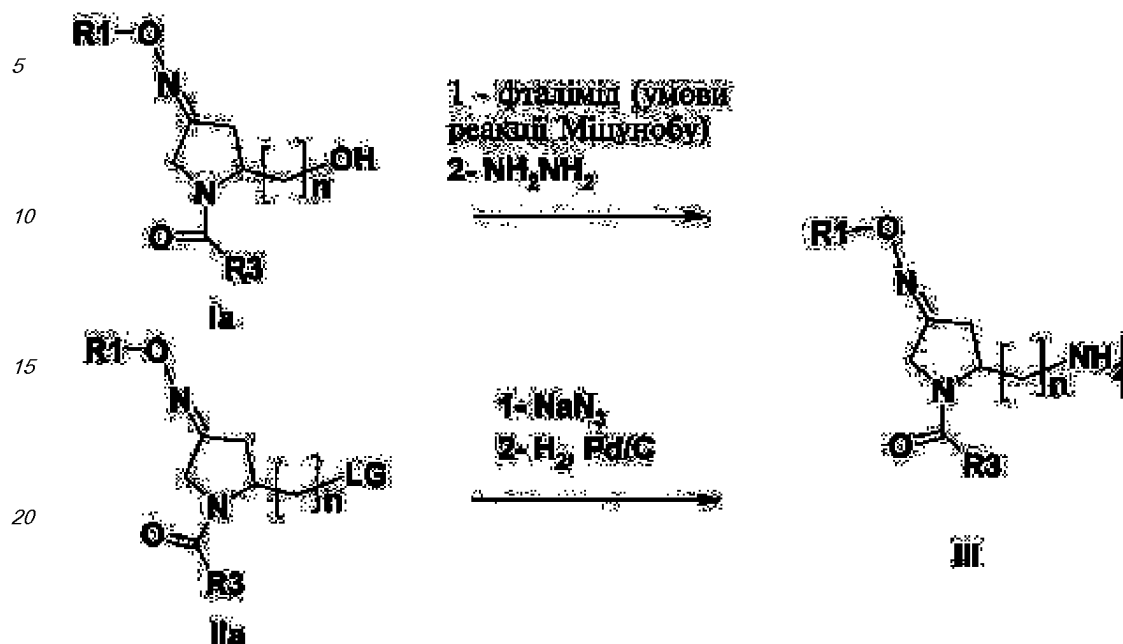
У випадку аміноалкільних похідних піролідину загальної формули Ib, де R⁴ є H, а R¹, R², R³ та n відповідають поданим вище визначенням, можна застосувати альтернативний шлях синтезу. Аміноалкільні похідні піролідину загальної формули Ib (формула I, де X є NH), можна потім одержати з відповідних аміноалкільних похідних піролідину формули III, де R¹, R³ та n відповідають поданим вище визначенням, шляхом прямого алкілювання сполукою R²-LG, де R² та LG відповідають поданим вище визначенням, або відновлювального алкілювання альдегідом формули R²CHO, де R² відповідає поданому вище визначенню, з використанням придатного відновлювального агента, як показано на Схемі 12.

Схема 12:



Аміноалкільні похідні формули III, де R¹, R³ та n відповідають поданим вище визначенням, можна одержати з гідроксипіролідинів формули II (котрі можна одержати зі сполук формули IV; дивись схему 2), де R¹, R³ та n відповідають поданим вище визначенням, або з похідних загальної формули IIa (котрі можна одержати зі сполук формули II за схемою 1), де R¹, R³, n та LG відповідають поданим вище визначенням, за добре відомими методиками виконання таких перетворень функціональних груп. Два приклади таких перетворень показано на Схемі 13.

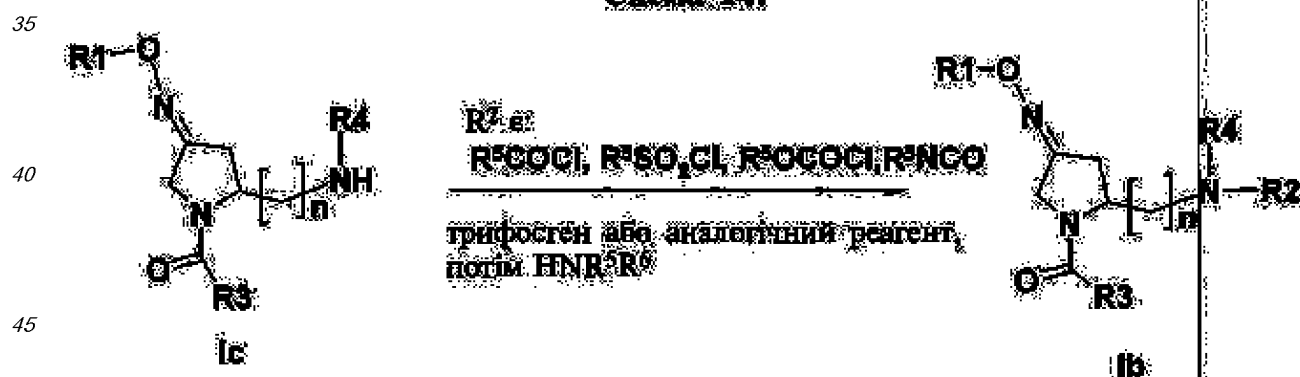
Схема 13:



Для одержання сполук формули Ib (формула I, де $X \in \text{NR}^4$), в яких $R^2 \in \text{COR}^5$, SO_2R^5 , COOR^5 , CONR^5R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, де R^5 та R^6 є заміщені або незаміщені алкіли або арили, а $R^4 \in \text{H}$ або заміщений чи незаміщений алкіл або арил, способи, представлені вище на Схемі 10, Схемі 11 та Схемі 12, непридатні.

В такому випадку ці сполуки формули Ib можна одержати шляхом оброблення сполуки загальної формули Ic (сполука формули Ib, де $R^2 \in \text{H}$, одержана способами, представленими на Схемі 10, Схемі 11 або Схемі 12) відповідним ацилювальним агентом, в тому числі ацилхлоридом або карбоною кислотою, в комбінації з агентом пептидного сполучення, наприклад, DIC або EDC, сульфувальним агентом та іншими реагентами, як показано на Схемі 14.

Схема 14:

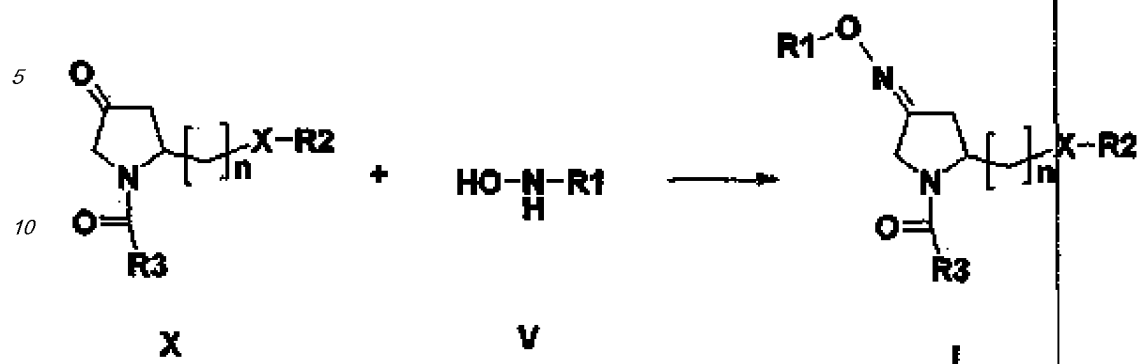


Інші стадії, тобто введення групи оксиму, одержання кетопіролідинів, стадія відновлення та стадія сполучення, описані вище в розділі а).

Проте, як і у випадку синтезу алкоксипіролідинів, чотири основні хімічні перетворення, описані вище, можна виконувати в іншій послідовності. Оптимальний вибір послідовності стадій синтезу залежить від природи замісників R^1 - R^4 , n , X та інших параметрів, зрозумілих для фахівців.

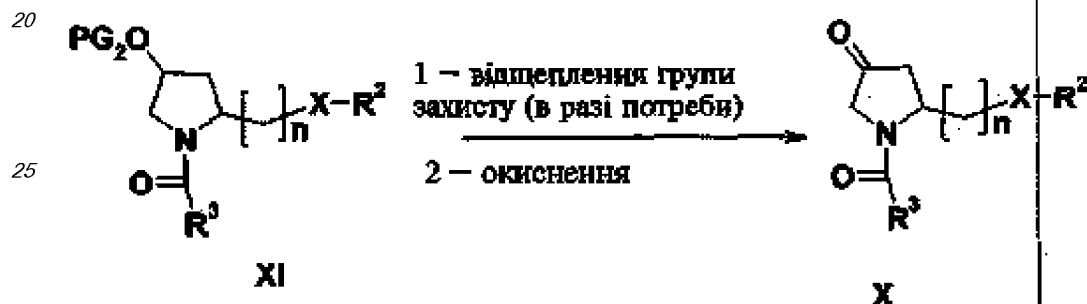
Наприклад, сполуки загальної формули I, де R^1 - R^4 , n та X відповідають поданим вище визначенням, можна одержати з кетопіролідинів загальної формули X, де R^2 , R^3 , n та X відповідають поданим вище визначенням, шляхом проведення реакції з гідроксиламіном V, де R^1 відповідає поданому вище визначенню, як показано на Схемі 15; результатом цієї реакції є введення групи оксиму.

Схема 15:



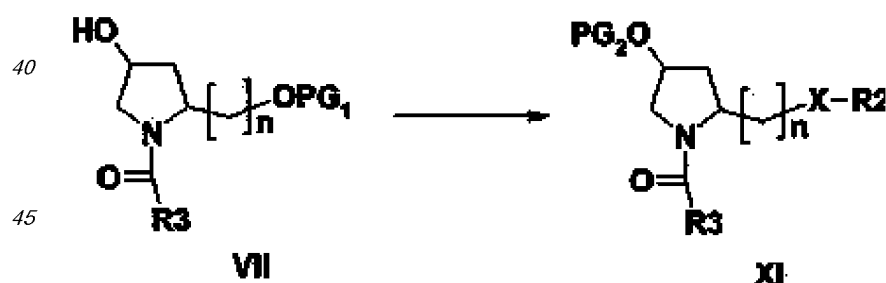
Кетопіролідін формули X можна одержати шляхом окиснення спирту загальної формули XI, де R^2 , R^3 , n та X відповідають поданим вище визначенням, а PG_2 є H або придатна група захисту O, в умовах, аналогічних умовам перетворення сполук загальної формули VII у сполуки загальної формули IV, як показано на Схемі 16.

Схема 16:



Сполуки загальної формули XI, де R^2 , R^3 , n, PG_2 та X відповідають поданим вище визначенням, можна одержати зі сполук загальної формули VII, де R^3 , n та PG_1 відповідають поданим вище визначенням, шляхом введення групи R^2 із подальшим застосуванням одного зі способів, показаних на Схемі 1, Схемі 10, Схемі 11, Схемі 12, Схемі 13 або Схемі 14. Вибір способу залежить від природи замісників R^3 , R^2 , n та X і є зрозумілим для фахівця, як і вибір та послідовність відповідних стадій введення та відщеплення груп захисту, як показано на Схемі 17.

Схема 17:



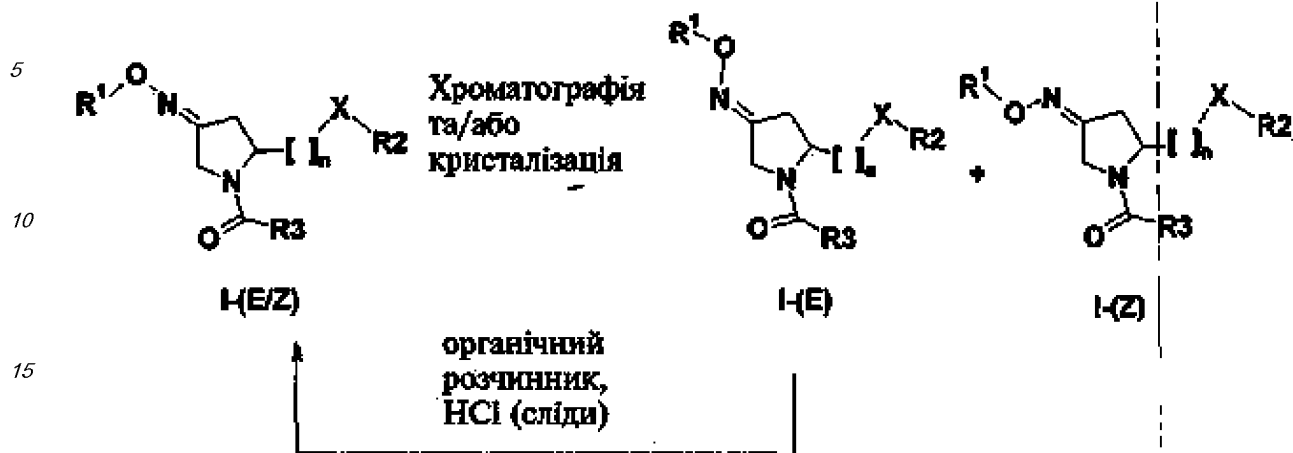
Одержання сполук формули VII, а також стадія відновлення описані вище.

Послідовності реакцій, представлені на поданих вище схемах, забезпечують одержання енантіомерно чистих сполук формули I за умови застосування енантіомерно чистих вихідних матеріалів. Можна одержати (R)-, а також (S)-енантіомери залежно від застосування як вихідні матеріали (R)- або (S)-форм наявних на ринку сполук формули IX.

Послідовності реакцій, представлені на поданих вище схемах, забезпечують одержання сумішей (E)- та (Z)-ізомерів відносно замісників при екзоциклічному подвійному зв'язку піролідинового циклу. (E) та (Z)-ізомери можна розділити стандартними хроматографічними способами, добре відомими фахівцям, наприклад, рідинною хроматографією високого тиску (HPLC) з оберненою фазою або флеш-хроматографією на силікагелі (FC). За альтернативним варіантом, той чи інший (E)- або (Z)-ізомер можна збагачувати шляхом послідовної селективної кристалізації з відповідних розчинників або сумішей розчинників. Абсолютні конфігурації екзоциклічного подвійного зв'язку були ідентифіковані із застосуванням способів ЯМР, широко описаних в літературі, як відомо практичним працівникам галузі (ідентифікація конфігурації, наприклад, оксимних функціональних груп описана у (9)). З метою підвищення загального виходу одного з ізомерів (звичайно (Z)-ізомеру), другий ізомер (звичайно (E)-ізомер) можна повернути в цикл шляхом умисної повторної ізомеризації в органічних розчинниках, які містять слідові кількості кислоти, наприклад, HCl, із подальшим розділенням (E)/(Z) способами хроматографії та/або кристалізації.

За іншим загальним способом (Схема 18), сполуки формули I можна перетворити в альтернативні сполуки формули I, застосовуючи придатні способи взаємоперетворення, як описано, наприклад, нижче у Прикладах.

Схема 18:



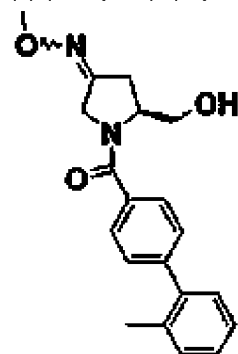
Якщо описані вище загальні способи синтезу непридатні для одержання сполук формули I та/або необхідних проміжних сполук для синтезу сполук формули I, слід застосовувати придатні способи одержання, відомі фахівцю. Як правило, шляхи синтезу індивідуальних сполук формули I залежать від конкретних замісників у кожній молекулі та від доступності необхідних проміжних сполук; такі фактори також зрозумілі для фахівців. Усі способи введення та відщеплення груп захисту описані в (7, 10).

Приклади:

Нижче цей винахід буде ілюстровано деякими прикладами, які не слід розглядати як такі, що обмежують обсяг винаходу.

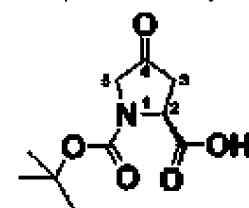
Сполуки за цим винаходом можуть бути синтезовані за різнимі схемами синтезу, наведеними вище. Нижченаведені приклади ілюструють способи, яким віддається перевага, синтезу сполук формули I та визначення їхньої біологічної активності.

Приклад I: О-метилоксим 3EZ,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-ону (1) (сплука формули II або формули Ia, де R² є H)



(I)

Проміжна сполука (1a): 1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-оксо-L-пролін



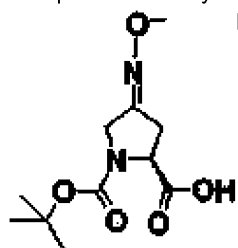
(1a)

Одержання кетопіролідину:

Наявну на ринку (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гдрокси-2-піролідінкарбонову кислоту (30г, 0,13моль) розчиняли в ацетоні (1500мл). Встановлювали у колбу механічну мішалку, та інтенсивно перемішували розчин. Готували свіжий 8-н. розчин хромової кислоти шляхом розчинення триоксиду хрому (66,7г, 0,667моль) у воді (40мл), додання концентрованої сірчаної кислоти (53,3мл) та додання води в кількості, достатній для доведення об'єму розчину до 115мл. Потім цей 8-н. розчин хромової кислоти (115мл) додавали краплями протягом 30хв при безперервному інтенсивному перемішуванні до вищезгаданого розчину похідної піролідінкарбонової кислоти, при відведенні тепла екзотермічної реакції з підтриманням оптимальної температури 25 °С шляхом застосування льодяної бані. Після завершення додавання хромової кислоти реакційну суміш перемішували ще протягом 15хв, підтримуючи оптимальну температуру 25°С. Потім реакційну суміш гасили доданням метанолу (20мл).

Вивільнення тепла реакції регулювали шляхом застосування льодяної бані та, за потребою, додавання незначної кількості подрібненого льоду безпосередньо до самої реакційної суміші. Фільтрували реакційну суміш через шар целіту, а потім концентрували у вакуумі. Одержаний кислий розчин екстрагували етилацетатом (3x300мл), об'єднані органічні шари промивали розсолем (2x100мл), супили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт перекристалізовували з етилацетату, і одержували білу кристалічну речовину, (2S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-оксо-2-піролідінкарбонову кислоту (22,55г, 76%) (1a). (¹H ЯМР (360МГц, CDCl₃): 1,4 (m, 9H), 2,4-3,0 (m, 2H), 3,7-3,9 (m, 2H), 4,75 (dd, 1H)).

Проміжна сполука 1b: (4EZ)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксііміно)-L-пролін

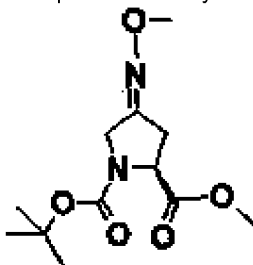


(1b)

Введення групи оксиму:

Готували розчин, який містив (2S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-оксо-2-піролідінкарбонову кислоту (Проміжна сполука 1a, 5,0г, 21ммоль) та гідрохлорид О-метилгідроксиламіну (2,7г, 32,8ммоль) у хлороформі (100мл), який містив триетиламін (5,5г, 55ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі, після чого видаляли розчинник. Одержану неочищену реакційну суміш розчиняли в етилацетаті (150мл) і швидко промивали 1-н. HCl (40мл). Кислотний шар екстрагували етилацетатом (3x20мл), і об'єднані органічні шари промивали розсолем, після чого сушили над сульфатом магнію, фільтрували та видаляли розчинник у вакуумі. Цільовий продукт (1b) (5,3г, 94%) одержували у вигляді блідо-жовтого масла. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 1,45 (m, 9H), 2,8-3,2 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,2 (m, 2H), 4,4-4,7 (m, 1H).

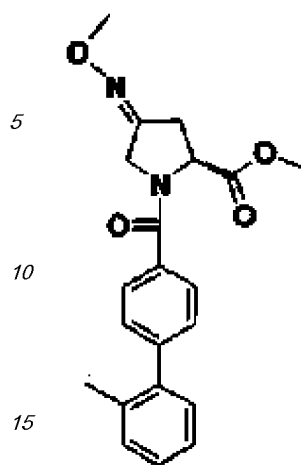
Проміжна сполука 1c: 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4EZ)-4-(метоксііміно)-піролідін-1,2-дикарбоксилат



(1c)

Готували розчин простого ефіру оксиму - (2S,4EZ)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксііміно)-2-піролідінкарбонової кислоти (проміжна сполука 1b, 0,648г, 2,5ммоль) у суміші метанолу з толуолом (1:1) 05мл). До цього розчину додавали краплями при перемішуванні тримедилсиліл-діазометан (3,8мл 2М розчину в гексані, 7,5ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Після завершення вивільнення газоподібного азоту одержаний розчин жовтого кольору випарювали у вакуумі, і залишок фільтрували через шар силікагелю з елюванням етилацетатом. Після видалення розчинника з фільтрату одержували метиловий складний ефір (1c) у вигляді масла жовтого кольору (0,646г, вихід 95%).

Проміжна сполука 1d: метил-(2S,4EZ)-4-(метоксііміно)-1-[(2'-Цетил[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбоніл]-2-піролідінкарбоксилат

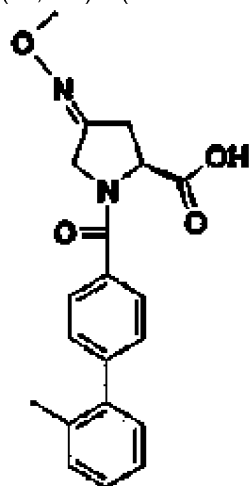


(1d)

Приєднання групи R³:

Готували розчин, який містив 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4EZ)-4-(метоксііміно)-1,2-піролідін-дикарбоксилат (проміжна сполука 1с, 0,892г, 3,28ммоль) у безводному DCM (28мл). Додавали краплями TFA (20%, 7мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20хв. Випарювали розчинники, і одержували цільовий продукт (0,564г, кількісний вихід) у вигляді жовтого масла. Цей продукт одразу ж розчиняли у суміші (7:3) DCM та DMF (30мл) і додавали 2'-метил[1,1'-біфеніл]-4-карбонову кислоту (0,765г, 3,60ммоль) та 4-диметиламінопіролідін (0,880г, 7,21ммоль). Повільно додавали при 0°C EDC (0,691г, 3,60ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Промивали суміш водою! (двічі по 20мл), сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали у вакуумі.

Проміжна сполука 1е:
(2S,4EZ)-4-(метоксііміно)-1-[(2'-метил[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбоніл]-2-піролідінкарбонова кислота



(1e)

Введення групи R₂:

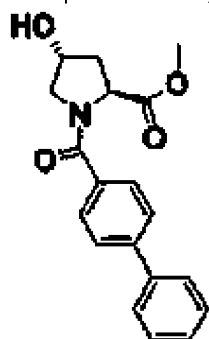
Метил-(2S,4EZ)-4-(метоксііміно)-1-[(2'-метил[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбоніл]-2-піролідінкарбоксилат (проміжна сполука 1d, 391г, 1,06ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 4год у розчині, який містив діоксан (9мл), воду (3мл) та NaOH (1,13мл 1,6-н. розчину). Видаляли діоксан у вакуумі та підкислювали розчин 0,1-н. HCl. Екстрагували розчин EtOAc, промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи цільовий продукт (1е) (342г, вихід 91%). ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 2,23 (s, 1,5H), 2,25 (s, 1,5H), 3,10 (m, 2H), 3,83 (s, 1,5H), 3,85 (s, 1,5H), 4,10 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 7,18 (m, 4H), 7,37 (m, 2H), 7,47 (m, 2H).

MS (APCI+): 353 (M+1) (APCI-): 351 (M+1).

Приклад І: (2S,4EZ)-4-(метоксііміно)-1-[(2'-метил[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбоніл]-2-піролідінкарбонову кислоту (проміжна сполука 1е, 50г, 0,14ммоль) розчиняли в THF (1мл) і обробляли етилхлорформіатом (163мл, 0,17ммоль) та TEA (29мл, 0,76ммоль) при -15°C. Реакційну суміш перемішували при цій температурі в атмосфері азоту протягом 30хв, після чого додавали боргідрид натрію (13,4г в 0,65мл води, 0,35ммоль). Суміші давали нагрітися до кімнатної температури. Через 3год реакційну суміш гасили 2,5мл 1-н. розчину HCl і екстрагували тричі EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали 0,1-н. розчином HCl (тричі), водою (тричі), сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували, одержуючи сполуку (1).

Вихід: 12% (6мг).
Зовнішній вигляд: жовте масло.
MS (APCI+): 339 (M+1).
Чистота за даними HPLC: 90,1%.

Приклад II: О-метилоксим (3E,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-ону (2).
О-метилоксим (3Z,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-ону (3). О-метилоксим (3E,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-ону (4) (сполуки Формули II або Ia, де R² є Н)
Проміжна сполука 2a: метил-(4R)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-гідрокси-L-пролінат (сполука формули VIII).



(2a)

До розчину 4-біфенілкарбонової кислоти (17,5г, 88,3ммоль) у DMF (100мл) додавали EDC (16,9г, 88,3ммоль), HOBT (11,9г, 88,3ммоль) та DIEA (27,9мл, 183,9ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10хв, після чого додавали гідрохлорид метилового складного ефіру транс-гідрокси-L-проліну (10,7г, 73,6ммоль) і залишали на 48год при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Потім суміш концентрували у високому вакуумі і розчиняли залишок в етилацетаті, промивали водою, 1-н. розчином хлористоводневої кислоти, насиченим розчином бікарбонату натрію та розсоллом. Потім розчин сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали флеш-хроматографією з елюванням сумішшю циклогексан/етилацетат 90:10 (сполука 2a).

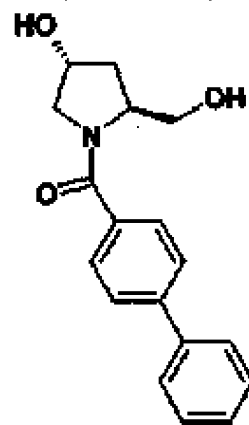
Вихід: 53% (12,6г).

Зовнішній вигляд: тверда речовина коричневого кольору.

¹H ЯМР (CDCl₃): 2,11 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 3,48 (d, J=11,5Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,86 (dd, J=3,4 та 11,1Гц, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,86 (t, J=8,3Гц, 1H), 7,33-7,62 (m, 9H).

MS (APCI+): 651 (2M+1).

Проміжна сполука 2b: (3R,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-ол



(2b)

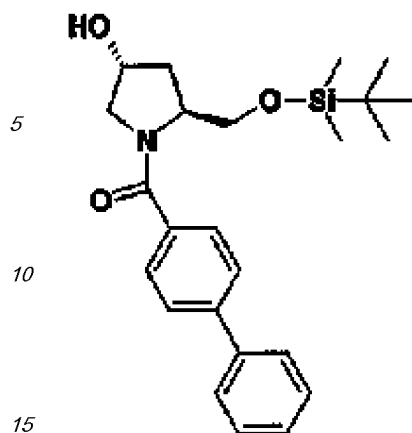
Боргідрид літію (600мг, 25,8ммоль) повільно додавали до розчину метилового складного ефіру (2a) (5,6г, 17,2ммоль) у THF (80мл) при 0°C в атмосфері азоту. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год, і нейтралізували боргідрид водою. Білий осад, який містив сполуку (2b), фільтрували і промивали діетиловим ефіром.

Вихід: 82% (4,2г).

Зовнішній вигляд: біла тверда речовина.

¹H ЯМР (DMSO): 1,90-2,02 (m, 2H), 3,24-3,30 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,80 (brs, 1H), 7,39-7,74 (m, 9H). APCI (+): 299 (M+1).

Проміжна сполука 2c: (3R,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-([трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил)піролідин-3-ол (сполука формули VII).



(2c)

Розчин діолу (2b) (4,2г, 14,1ммоль) та TBDMS-Cl (1,9г, 12,6ммоль) у DMF (40мл) розбавляли DCM (150мл) та обробляли DBU (421мл, 2,81ммоль) та TEA (1,96мл, 14,1ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16год при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Після розбавлення етилацетатом органічну фазу промивали водою. Водну фазу знов екстрагували етилацетатом, і об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду амонію і тричі розсоллом, після чого сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Одержаний таким чином не очищений продукт очищали флеш-хроматографією з елюванням сумішшю DCM/MeOH 95:5 (сполука 2c).

Вихід: 75% (4,39г).

Зовнішній вигляд: білий порошок.

¹H ЯМР (DMSO): 0,03 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 1,92-2,04 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,72 (brd, J=9,0Гц, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 7,37-7,56 (m, 5H), 7,77 (m, 4H).

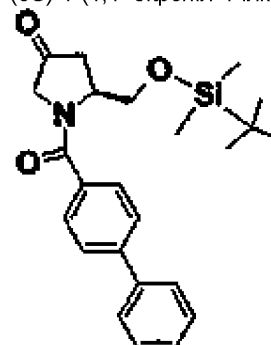
LC/MS (ESI, +): 412 (M+1).

Проміжна

сполука

2d:

(5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-({трет-бутил-(диметил)силіл}окси)метилпіролідин-3-он (сполука формули IV).



(2d)

Розчин безводного DMSO (2,04мл, 28,8ммоль) у DCM (15мл) повільно додавали до розчину оксалілхлориду (1,34мл, 15,7ммоль) у DCM (5мл) при -78°C в атмосфері азоту. Суміш перемішували протягом 30хв, після чого повільно додавали спирт (2c) (5,38г, 13,1ммоль) у DCM (50мл). Реакційну суміш перемішували протягом 3год при -78°C, додавали краплями TEA (9,06мл, 65,3ммоль) і давали нагрітись до кімнатної температури. Потім суміш промивали розсоллом, 1-н. розчином HCl, знову розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували (Сполука 2d).

Вихід: 91% (4,88г).

Зовнішній вигляд: коричневе масло.

¹H ЯМР (CDCl₃): 0,06 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 2,49-2,70 (m, 2H), 3,69 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 7,37-7,65 (m, 9H).

LC/MS (ESI,+): 410 (M+1).

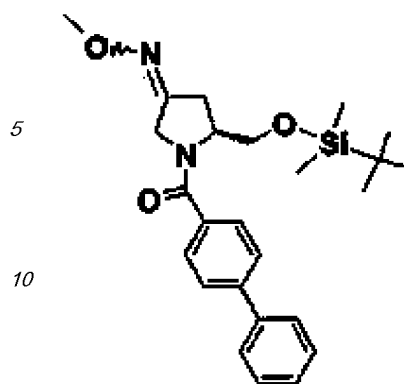
Проміжна

сполука

2e:

О-метилоксим

(3EZ,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-({трет-бутил(диметил)силіл}окси)метилпіролідин-3-ону



(2e)

Суміш кетону 2d (4,78г, 11,7ммоль), гідрохлориду метилгідроксиламіну (2,44г, 29,2ммоль) та ТЕА (4,05мл, 29,2ммоль) у хлороформі (80мл) нагрівали при 65°C протягом 16год. Потім суміш промивали розсолон, 1-н. розчином HCl, знову розсолон і сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували, одержуючи сполуку 2e.

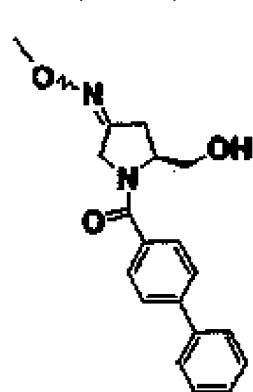
Вихід: 86% (4,41г).

Зовнішній вигляд: коричневе масло.

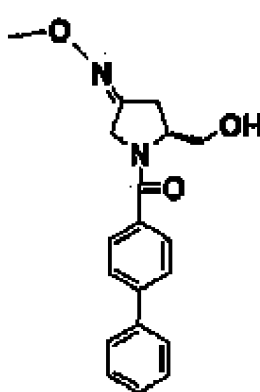
¹H ЯМР (CDCl₃): 0,06 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 2,68-2,90 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,78 (s, 1,5H), 3,83 (s, 1,5H), 4,1 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 7,34-7,64 (m, 9H).

LC/MS: ESI (+): 439 (M+1)

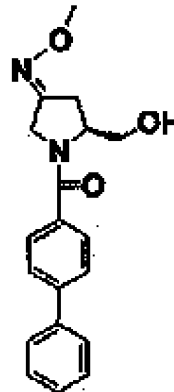
Кінцеві сполуки: О-метилоксим (3EZ,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-(гідроксиметил)піролідін-3-ону (2), О-метилоксим (3Z,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-(гідрокси-метил)піролідін-3-ону (3), О-метилоксим (3E,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-(гідроксиметил)піролідін-3-ону (4) (сполуки формули II або формули Ia, якщо R² є H):



(2)



(3)



(4)

Розчин ТВАР (14,1мл 1М розчину в THF, 14,1ммоль) додавали до розчину оксиму (2e) (4,13г, 9,41ммоль) в THF (100мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім суміш концентрували і розбавляли етилацетатом. Органічну фазу промивали водою, 1-н. розчином HCl і розсолон, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували.

Вихід суміші Е- та Z-ізомерів (2): кількісний.

Зовнішній вигляд: біла піна.

LC/MS: ESI (+): 325 (M+1).

Два ізомери Е та Z були розділені флеш-хроматографією із застосуванням суміші етилацетат/циклогексан (80:20) як елюента.

Менш полярна Фракція: О-метилоксим (3E,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-(гідроксиметил)піролідін-3-ону (3)

Rf: 0,36 (AcOEt/циклогексан 80:20).

Вихід: 25% (765мг).

Зовнішній вигляд: біла піна.

¹H ЯМР (DMSO): 2,64 (brs, 2H), 3,20-3,7 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,8-4,6 (m, 2H), 5,00 (t, J=8,0Гц, 1H), 7,37-7,60 (m, 9H).

ІЧ (плівка): 3292, 1604, 1417, 1040.

MS (APCI,+): 325 (M+1).

Елементний аналіз: (C₁₉H₂₀N₂O₃·0,2H₂O): обчислено: C: 69,58; H: 6,27; N: 8,54; знайдено: C: 69,53; H: 6,32; N: 8,36.

Чистота за даними HPLC: 98,6%.

Більш полярна фракція: О-метилоксим
(3Z,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-ону (4)

Rf: 0,22 (AcOEt/циклогексан 80:20).

Вихід: 33% (1013мг).

Зовнішній вигляд: білий порошок.

Температура плавлення: 189°C.

¹H ЯМР (DMSO): 2,64-2,82 (m, 2H), 3,20-3,57 (m, 3H), 3,70-3,83 (m, 3H), 3,98-4,60 (m, 2H), 5,0 (t, J=8,0Гц, 1H), 7,37-7,76 (m, 9H).

ІЧ (плівка): 3373, 1606, 1417, 1045.

MS (APCI, +): 649 (2M+1), 325 (M+1).

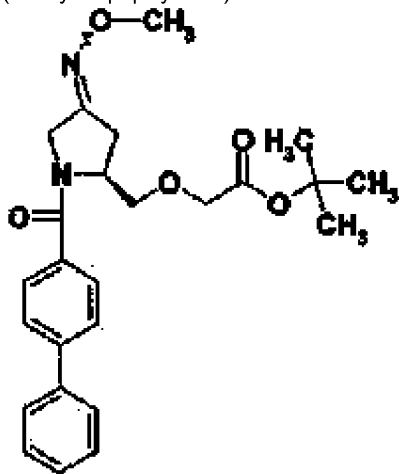
Елементний аналіз: (C₁₉H₂₀N₂O₃): обчислено: C: 70,35; H: 6,24; N: 8,64; знайдено: C: 70,22; H: 6,27; N: 8,46.

Чистота за даними HPLC: 99,9%.

Примітка: виділено також фракцію суміші E/Z (470мг).

Приклад III:

трет-бутил-[[[(2S,4EZ)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-(метоксиіміно)-піролідин-2-іл]метокси]ацетат (5)
(сполука формули Ia)



(5)

До розчину спирту (2) (суміш EZ, 58мг, 0,18ммоль) та трет-бутилбромацетату (530мкл, 3,6ммоль) у дихлорметані (0,2мл) додавали при перемішуванні 50% водний розчин NaOH (0,8мл) та хлорид тетрабутиламонію (50мг, 0,18ммоль) при кімнатній температурі, і одержану реакційну суміш перемішували протягом 1год. Після розбавлення водою суміш екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали розсолон, сушили (MgSO₄) і концентрували. Одержаний продукт (сполука 5) очищали хроматографією на колонці із силікагелем із застосуванням суміші DCM:MeOH (95:5) як елюента.

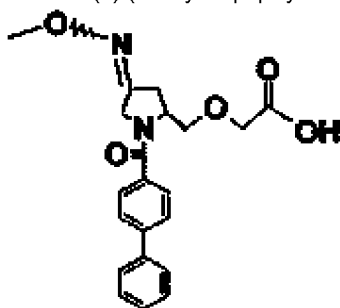
Вихід: 99% (85мг).

LC/MS (ESI, -): 381 (M-tBu-H).

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,45 (s, 9H), 2,94 (m, 2H), 3,60-4,20 (m, 8H), 4,36 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 7,30-7,70 (m, 9H).

Чистота за даними HPLC: 92%.

Приклад IV: [[[(2S,4EZ)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-(метоксиіміно)-піролідин-2-іл]метокси]оцтова кислота (6) (сполука формули Ia)



(6)

До розчину трет-бутилового складного ефіру (5) (45мг, 0,1ммоль) у дихлорметані (0,5мл) додавали при кімнатній температурі трифтороцтову кислоту (0,1мл). Після завершення реакції суміш концентрували у вакуумі.

Неочищений продукт розчиняли в дихлорметані та промивали HCl (1M).

Органічний шар сушили (MgSO₄) і концентрували.

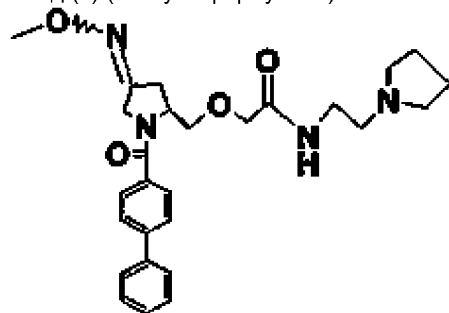
Вихід: 40% (20мг).

LC/MS (ESI-): 381 (M-H); (ESI+): 383 (M+H).

Чистота за даними HPLC: 74%.

Приклад V:

2-[(2S,4EZ)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-(метоксііміно)піролшчин-2-іл]метокси-N-(2-піролідин-1-ілетил)аце
тамід (7) (сполука формули Ia)



(7)

Розчин кислоти (6) (15мг, 0,04ммоль), 1-(2-аміноетил)-піролідину (6мкл, 0,05ммоль), DIC (7,2мкл, 0,05ммоль) та DMAP (1мг, 0,01ммоль) у дихлорметані (1мл) перемішували в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 18год. Одержану суміш концентрували у вакуумі і очищали продукт препаративною хроматографією на силікагелі із застосуванням суміші DCM:MeOH (50:50) як елюента.

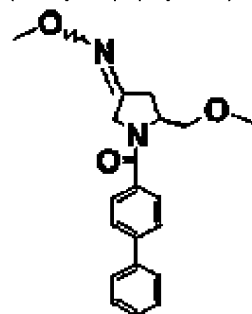
Вихід: 80% (17мг).

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,71 (s, 4H), 2,30-4,00 (m, 8H), 3,37 (m, 2H), 3,50-4,40 (m, 9H), 4,96 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,30-7,70 (m, 9H).

LC/MS (ESI-): 477 (M-H); (ESI+): 479 (M+H).

Чистота за даними HPLC: 88%.

Приклад VI: О-метилоксим (3EZ,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-(метоксиметил)піролідин-3-ону (8) (сполука формули Ia).



(8)

До розчину спирту (2) (суміш EZ, 20мг, 0,06ммоль) та гідриду натрію (3мг, 0,12ммоль) у тетрагідрофурані (1мл) додавали в атмосфері аргону метилйодид (7,7мкл, 0,12ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі і гасили водою. Розбавляли суміш етилацетатом і промивали розсоллом, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали препаративною хроматографією на силікагелі із застосуванням як елюента суміші DCM:MeOH (100:0, потім 95:5).

Вихід: 94% (21мг).

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 2,80 (m, 2H), 3,35 (m, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,67, (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,27 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 7,30-7,70 (m, 9H).

LC/MS (ESI+): 339 (M+I).

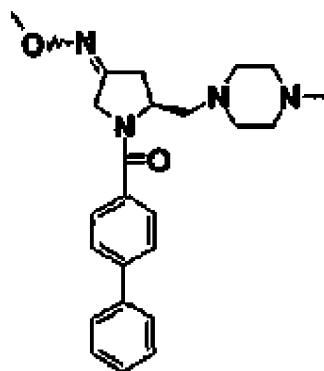
Чистота за даними HPLC: 93%.

Приклад

VII:

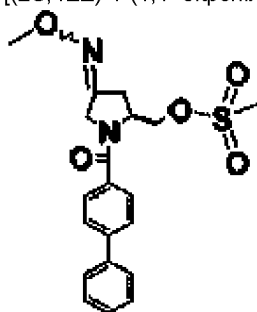
О-метилоксим

(3EZ,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]піролідин-3-ону (9) (сполука формули Ib)



(9)

Проміжна сполука 9a:
 [(2S,4EZ)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-(метоксіміно)піролідін-2-іл]метилметансульфонат (сполука формули IIa)



(9a)

Мезилхлорид (48мкл, 0,62ммоль) додавали до розчину спирту (2) (суміш EZ, 80мг, 0,25ммоль) у DCM (8мл), охолодженого до 0°C, в атмосфері азоту. Потім реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури, і контролювали проходження реакції хроматографією в тонкому шарі. Завершення реакції досягалося через 1,5год. Органічну фазу промивали насиченим розчином амонійхлориду та розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували.

Вихід: кількісний (115мг).

Чистота за даними HPLC: 87%.

Приклад VII: Мезилат (9a) (60мг, 0,15ммоль) розчиняли у суміші MEK/ACN (1:1, 10мл) і обробляли бромідом літію (16мг, 0, (18ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 85°C, а потім додавали N-метиопіперазин (22мг, 0,22ммоль) та TEA (31мкл, 0,22ммоль), і перемішували суміш при цій температурі протягом ночі. Потім суміш концентрували, знов розчиняли в етилацетаті і промивали насиченим розчином NaHCO₃, розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт (48мг) очищали флеш-хроматографією при елююванні сумішшю DCM/MeOH/NH₄OH (92:8:1), і одержували сполуку 9a.

Rf: 0,17 (DCM/MeOH/NH₄OH, 90:10:1).

Вихід: 36% (22мг).

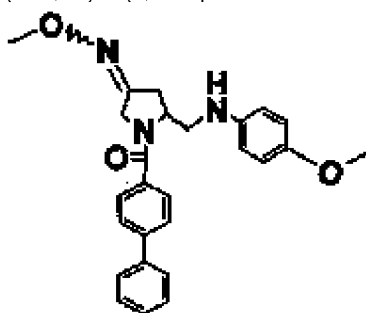
Зовнішній вигляд: коричневе масло.

¹H ЯМР (CDCl₃): 2,31 (s, 3H), 2,45-2,86 (m, 14H), 3,85 (brs, 3H), 4,13 (m, 1H), 7,34-7,64 (m, 9H).

LC/MS (ESI, +): 407 (M+1).

Чистота за даними HPLC: 97,1%.

Приклад VIII: O-метилоксим
 (3EZ,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-[[4-(метоксифеніл)аміно]метил]піролідін-3-ону (10) (сполука формули Ib)



(10)

Розчин мезилату (9a) (32мг, 0,08ммоль), n-метоксіаніліну (20мг, 0,16ммоль) та триетиламіну (22мкл,

0,16ммоль) у суміші метилетилкетону з ацетонітрилом (2мл, 1:1) перемішували протягом 2 діб. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим розчином NH_4Cl . Органічну фазу сушили (MgSO_4) і концентрували. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали HPLC, використовуючи систему PARALLEX FLEX®.

Вихід: 21% (10мг).

Чистота за даними HPLC: 72%.

LC/MS (ESI+): 430 (M+1).

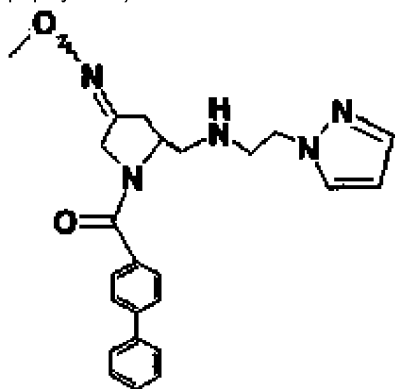
Приклад

IX:

О-метилоксим

(3EZ,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-({[2-(1H-піразол-1-іл)етил]аміно}метил)піролідин-3-ону (формули Ib)

(11) (сполука



(11)

Розчин мезилату (9a) (60мг, 0,15ммоль), 1-(2'-аміноетил)піразолу (58мг, 0,43ммоль), карбонату калію (41мг, 0,30ммоль) та йодиду натрію (225мг, 1,50ммоль) у тетрагідрофурані (5мл) перемішували протягом 2 діб. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали 1-н. HCl, а потім розсолем. Органічну фазу сушили (MgSO_4) і концентрували. Неочищений продукт очищали, застосовуючи картридж C8 SPE.

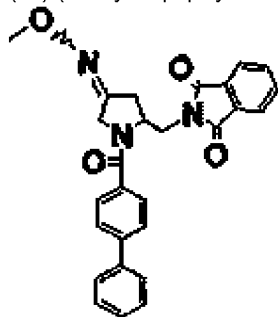
Вихід: 5% (3мг).

LC/MS (ESI+): 418 (M+H).

Чистота за даними HPLC: 79%.

Приклад X:

2-({[2-(2S,4EZ)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-(метоксиіміно)піролідин-2-іл]метил}-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діон (12) (сполука формули Ib)



(12)

Розчин спирту (2) (суміш EZ, 51мг, 0,16ммоль), фталіміду (70мг, 0,48ммоль), прищепленого до полімеру трифенілфосфіну (158мг, 0,48ммоль) та діетилазодикарбоксилату (40% у толуолі, 205мкл, 0,48ммоль) у тетрагідрофурані (5мл) перемішували протягом 2 діб. Відфільтровували смоли, і реакційну суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали препаративною хроматографією на силікагелі із застосуванням як елюента DCM.

Вихід: 59% (50мг).

^1H ЯМР (CDCl_3): 2,76 (m, 2H), 3,60-4,50 (m, 7H), 5,32 (m, 1H), 7,20-8,00 (m, 13H).

LC/MS (ESI+): 454 (M+1).

Чистота за даними HPLC: 85%.

Приклад

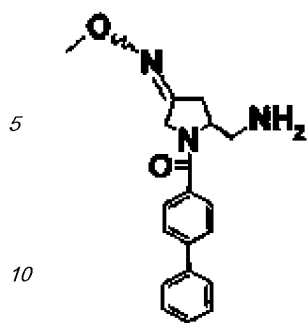
XI:

О-метилоксим

(3EZ,5S)-5-(амінометил)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)піролідин-3-ону

(13)

(сполука формули III)



(13)

15 Розчин фталіміду (12) (42мг, 0,09ммоль), моногідрату гідазину (45мкл, 0,93ммоль) у суміші етанол:тетрагідрофуран (1:1, 1мл) перемішували протягом ночі. Білий осад відділяли фільтруванням, а фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи очікуваний амін.

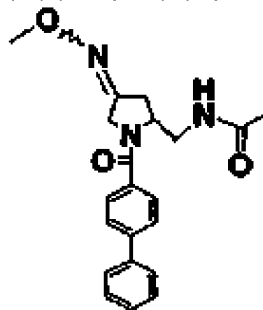
Вихід: 76% (26мг).

LC/MS (ESI-): 422 (M-1); (ESI+): 424 (M+1).

20 ¹H ЯМР (CDCl₃): 2,29 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,64 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,17 (m, 1H), 6,90 (m, NH₂), 7,20-8,00 (m, 9H).

Чистота за даними HPLC: 88%.

Приклад XII: N-[[[(4E,2S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-(метоксііміно)піролідін-2-іл]метил]ацетамід (14) (сполука формули Ib)



(14)

40 Розчин аміну (13) (16мг, 0,05ммоль), оцтового ангідриду (5,6мкл, 0,06ммоль) та триетиламіну (7,9мкл, 0,06ммоль) у дихлорметані перемішували протягом 30хв. Реакційну суміш промивали водою. Органічну фазу сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали препаративною хроматографією на силікагелі із застосуванням як елюента етилацетату.

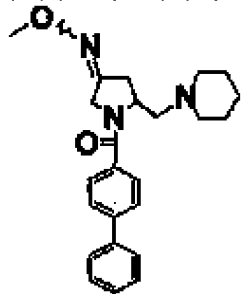
Вихід: 42% (8мг).

LC/MS (ESI-): 364 (M-1); (ESI+): 366 (M+1).

45 ¹H ЯМР (CDCl₃): 2,10 (s, 3H), 2,40-3,00 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,24 (m, 2H), 4,81 (m, 1H), 7,20-8,00 (m, 9H).

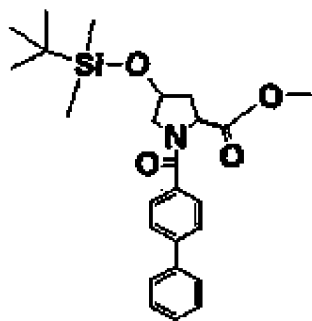
Чистота за даними HPLC: 95%.

Приклад XIII: О-метилоксим (3E,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-(піперидин-1-ілметил)-піролідін-3-ону (15) (сполука формули 1b)



(15)

Проміжна сполука 15а: метил-(4R)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-L-пролінат (сполука формули VIII)



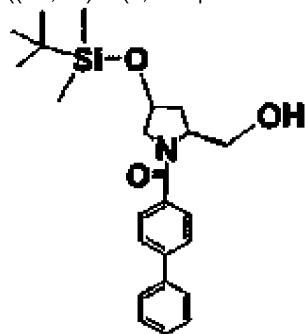
(15a)

Метил-(4R)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-гідрокси-L-пролінат (проміжна сполука 2a, 2,07г, 6,35ммоль) розчиняли у DCM (30мл) і додавали 4-DMAP (776мг, 6,35ммоль), TEA (2,21мл, 15,88ммоль) та TBDMS-Cl (1,91г, 12,7ммоль). Проходження реакції контролювали методом LC/MS. Через 24год, оскільки реакція не завершувалася, додавали TBDMS-Cl (300мг, 2ммоль) та TEA (1мл). Через 48год реакція завершилася. Суміш промивали насиченим розчином NH_4Cl та розсолем (двічі), сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт (2,85г) очищали флеш-хроматографією, застосовуючи суміш EtOAc/cHex 50:50 як елюент. Вихід: 93% (2,61г).

^1H ЯМР (CDCl_3): -0,05 (s, 3H), 0,02 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), 2,04 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 3,45 (d, $J=9,4\text{Гц}$, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,81 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,80 (t, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,33-7,46 (m, 3H), 7,62 (m, 6H).

Проміжна сполука
(2S,4R)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]піролідин-2-іл)метанол

15b:



(15b)

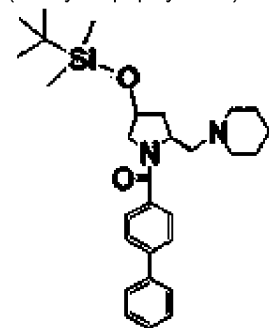
Розчин метил-(4R)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-[[трет-бутил-(диметил)-силіл]окси]-L-пролінату (проміжна сполука 15a, 2,61г, 5,94ммоль) у THF (60мл) охолоджували до 0°C і додавали боргідрид літію (95%, 206мг, 8,9ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3год і повільно гасили водою. THF видаляли під зниженим тиском, неочищений залишок знов розчиняли в AcOEt, промивали насиченим розчином NH_4Cl , розсолем, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували.

Вихід: 92% (2,268г).

LC/MS (ESI+): 412 (M+1).

Проміжна сполука
1-[[[(2S,4R)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]піролідин-2-іл)метил]піперидин (сполука формули XI)

15c:



(15c)

До розчину спирту (15b) (200мг, 0,49ммоль) у дихлорметані (5мл) додавали в атмосфері аргону реагент Десса-Мартіна (227мг, 0,53ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 24год, потім розбавляли дихлорметаном і промивали насиченим розчином NaHCO_3 . Водний шар екстрагували дихлорметаном. Органічні фази промивали водою, сушили (MgSO_4) і концентрували. Одержаний альдегід одразу ж використовували на наступній стадії. До розчину альдегіду (184мг, 0,45ммоль) в 1,2-дихлоретані додавали піперидин (49мкл,

0,40ммоль), оцтову кислоту (28мл, 0,40ммоль), а потім триацетоксиборгідрид натрію (143мг, 0,68ммоль). Реакційну масу перемішували протягом ночі, після чого розбавляли етилацетатом, (органічну фазу промивали насиченим розчином NaHCO_3 , а потім розсолем. Органічну фазу сушили (MgSO_4) і концентрували, одержуючи очікуваний третинний амін.

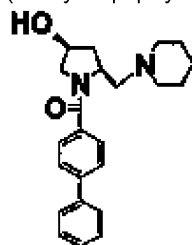
Вихід: 95% (230мг).

LC/MS (ESI-): 513 (M+Cl); (ESI+): 479 (M+1).

^1H ЯМР (CDCl_3): -0,09 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,79 (s, 9H), 1,20-1,60 (m, 6H), 2,08 (m, 4H), 2,40-2,90 (m, 4H), 3,35 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 7,20-7,60 (m, 9H).

Чистота за даними HPLC: 90%.

Проміжна сполука 15d: (3R,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-(піперидин-1-ілметил)-піролідин-3-ол (сполука формули XI)



(15d)

Розчин захищеного спирту (15c) (200мг, 0,42ммоль) та TBAF (0,63мл, 1М у THF) у тетрагідрофурані перемішували при кімнатній температурі протягом 1год. Реакційну суміш концентрували, а потім розбавляли сумішшю ацетону з етилацетатом (1:2) і промивали насиченим розчином NaHCO_3 . Органічну фазу сушили (MgSO_4) і концентрували, одержуючи очікуваний спирт.

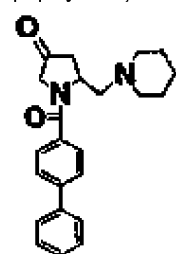
Вихід: 51% (90мг).

LC/MS (ESI+): 365 (M+1).

^1H ЯМР (CDCl_3): 1,20-1,60 (m, 6H), 2,19 (m, 4H), 2,25-2,90 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 7,30-7,70 (m, 9H).

Чистота за даними HPLC: 86%.

Проміжна сполука 15e: (5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-(піперидин-1-ілметил)-піролідин-3-он (сполука формули X)



(15e)

Розчин DMSO (46,8мл, 0,66ммоль) у дихлорметані (1мл) додавали краплями до розчину оксалілхлориду (28,2мл, 0,33ммоль) у дихлорметані (2мл) при -78°C в атмосфері аргону. Після витримання 15хв при -78°C додавали краплями розчин спирту (15d) (80мг, 0,22ммоль) у дихлорметані (1мл). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 1год, додавали триетиламін (0,152мл, 1,1ммоль), і давали суміші нагрітися до (кімнатної температури). Розбавляли реакційну суміш етилацетатом, промивали водою, а потім розсолем. Органічну фазу сушили (MgSO_4) і концентрували, одержуючи очікуваний кетон.

Вихід: 84% (78 мг).

LC/MS (ESI-): 361 (M-1); (ESI+): 363 (M+1).

Чистота за даними HPLC: 86%.

Приклад XIII: Розчин кетону (15e) (70мг, 0,19ммоль), гідрохлориду метилового простого ефіру гідроксиламіну (48мг, 0,48ммоль) та триетиламіну (80мл, 0,58ммоль) у хлороформі (3мл) перемішували при 70°C протягом 2 діб. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і промивали 1-н. HCl. Органічну фазу сушили (MgSO_4) і концентрували, одержуючи оксим простого ефіру.

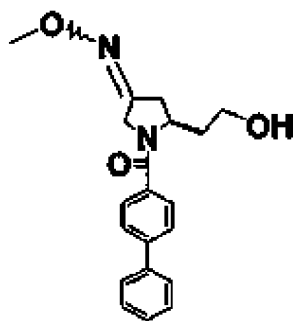
Вихід: 90% (73мг).

LC/MS (ESI+): 392 (M+1).

^1H ЯМР (CDCl_3): 1,39 (m, 2H), 1,50-1,90 (m, 4H), 2,07 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,50-3,10 (m, 4H), 3,38 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,79 (m, 3H), 4,21 (m, 2H), 4,86 (m, 1H), 7,20-8,00 (m, 9H).

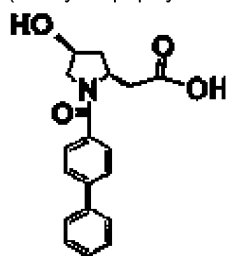
Чистота за даними HPLC: 94%.

Приклад XIV: О-метилоксим (3EZ,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-(2-гідроксіетил)піролідин-3-ону (16) (сполука формули II)



(16)

Проміжна сполука 16a: [(2S,4R)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-гідроксипіролідін-2-іл]оцтова кислота (сполука формули VIII)



(16a)

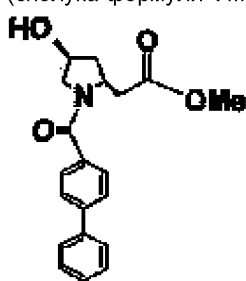
До розчину наявного на ринку гідрохлориду L- β-гомогідрокрипроліну (245мг, 1,35ммоль), триетиламіну (1,13мл, 8,09ммоль) у воді (0,8мл) та тетрагідрофурані (2мл) при 0°С в атмосфері аргону додавали крапляючи розчин 4-фенілбензоїлхлориду (438мг, 2,02ммоль) у тетрагідрофурані (1мл). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 18год. Потім суміш розбавляли сумішшю ацетону з етилацетатом (1:2) і промивали 1-н. НСІ. Органічну фазу сушили (MgSO₄) і концентрували, одержуючи суміш бажаного продукту та 4-фенілбензойної кислоти. Невелику кількість кислоти можна одержати шляхом осадження етилацетатом.

¹Н ЯМР (DMSO): 1,82 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,81 (dd, J=15,6Гц, J=3,2, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,51 (dd, J=11,7Гц, J=2,6Гц, 1HJ), 4,16 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 7,30-8,00 (m, 9H).

LC/MS: (ESI-): 280 (M-1-CO₂), 324 (M-1); (ESI+): 326 (M+1).

Чистота за даними HPLC: 84%.

Проміжна сполука 16b: метил-[(2S,4R)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-гідрокси-піролідін-2-іл]ацетат (сполука формули VIII)



(16b)

До розчину суміші кислот, одержаної на попередній стадії (проміжна сполука 16a), у суміші толуол-метанол (10мл, 1:1) | додавали діазометилтриметилсилан (2,76мл, 2М у гексані). Через 3год реакційну суміш концентрували і очищали хроматографією на колонці із силікагелем, застосовуючи етилацетат як елюент.

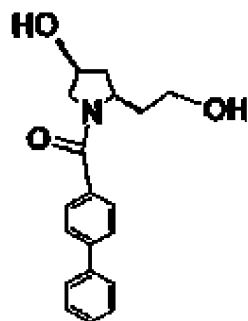
Вихід: 40% (по двох стадіях, 256мг).

¹Н ЯМР (DMSO): 1,82 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,6 (dd, J=15,4Гц, J=8,3Гц, 1H), 2,97 (dd, J=15,3Гц, J=3,4Гц, 1H), 3,25 (d, J=11,4Гц, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,67 (dd, J=11,4Гц, J=3,4Гц, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,86 (d, J=3,4Гц, OH) 7,30-8,00 (m, 9H).

LC/MS (ESI+): 340 (M+1).

Чистота за даними HPLC: 98%.

Проміжна сполука 16c: (3R,5R)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-(2-гідроксіетил)-піролідін-3-ол (сполука формули VII)



(16c)

До розчину метилового складного ефіру (16b) (310мг, 0,91ммоль) у тетрагідрофурані додавали при 0°C в атмосфері аргону боргідрид літію (30мг, 1,37ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 12год. LiBH₄ гасили водою і випарювали тетрагідрофуран у вакуумі. Додавали до залишку ацетонітрил, білий осад фільтрували, промивали ацетонітрилом, потім діетиловим ефіром і сушили. Вихід: 97% (280мг).

¹H ЯМР (DMSO): 1,69 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,72 (d, J=11,3Гц, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,56 (m, OH), 4,87 (m, OH) 7,30-8,00 (m, 9H).

LC/MS (ESI+): 294 (M-H₂O+1), 312 (M+1)⁺, 334 (M+Na).

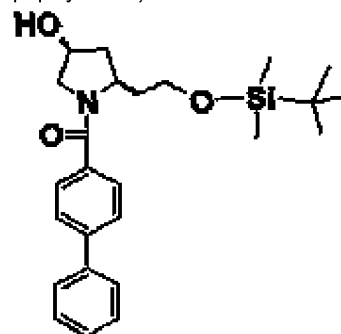
Чистота за даними HPLC: 98,5%.

Проміжна

сполука

16d:

(3R,5R)-1-(1,1'-бифеніл-4-ілкарбоніл)-5-(2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]етил)піролідін-3-ол (сполука формули VII).



(16d)

До розчину діолу (16c) (270мг, 0,87ммоль) у диметилформаміді (10мл) додавали краплями розчин трет-бутилдиметилсилілхлориду (131мг, 0,87ммоль) та триетиламін (120мкл, 0,87ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 діб. Додавали етилацетат, і промивали реакційну суміш водою. Водну фазу екстрагували етилацетатом. Органічні фази сушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали препаративною хроматографією на силікагелі, застосовуючи як елюент суміш етилацетат:циклогексан (50:50). Вихід: 17% (63мг).

LC/MS (ESI+): 426 (M+1).

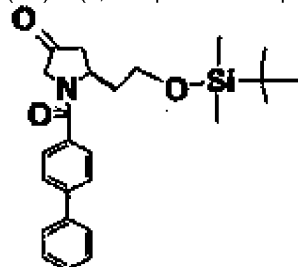
Чистота за даними HPLC: 100%.

Проміжна

сполука

16e:

(5R)-1-(1,1'-бифеніл-4-ілкарбоніл)-5-(2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]етил)піролідін-3-он (сполука формули IV)



(16e)

Розчин DMSO (31,4мкл, 0,44ммоль) у дихлорметані (1мл) додавали краплями до розчину оксалілхлориду (19мкл, 0,22ммоль) у дюфюрметані (2мл) при -78°C в атмосфері аргону. Після витримання 15хв при -78 °C додавали краплями розчин спирту (16d) (63мг, 0,15ммоль) у дихлорметані (1мл). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 1год і додавали триетиламін (0,102мл, 0,74ммоль), і суміші давали нагрітися до кімнатної температури. Розбавляли реакційну суміш етилацетатом, промивали водою, а потім розсоллом. Органічну фазу

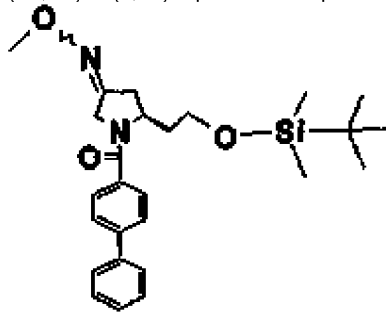
сушили (MgSO₄) і концентрували, одержуючи очікуваний кетон.

Вихід: 100% (64мг).

LC/MS (ESI-): 422 (M-1); (ESI+): 424 (M+1).

Чистота за даними HPLC: 99%.

Проміжна сполука 16f: O-метилоксим
(3Z,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-(2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]етил)піролідин-3-ону



(16f)

Розчин кетону (16e) (64мг, 0,15ммоль), гідрохлориду етилового простого ефіру гідроксиламіну (38мг, 0,45ммоль) та триетиламіну (62мкл, 0,45ммоль) у хлороформі (4мл) перемішували при 70°C протягом 5 діб. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і промивали 1-н. HCl. Органічну фазу сушили (MgSO₄) і концентрували, одержуючи очікуваний оксим простого ефіру.

Вихід: 96% (68мг).

¹H ЯМР (CDCl₃): 0,01 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 1,5-2,0 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,20 (m, 2H), 4,88 (m, 1H), 7,20-8,00 (m, 9H).

Чистота за даними HPLC: 95%.

LC/MS (ESI+): 453 (M+1)

Приклад XIV: Розчин захищеного спирту (16f) (68мг, 0,15ммоль) та TBAF (0,225мл, 1М у THF) в тетрагідрофурани перемішували при кімнатній температурі протягом 1год. Реакційну суміш концентрували, потім розбавляли етилацетатом і промивали водою. Органічну фазу сушили (MgSO₄) і концентрували.

Вихід: 85%.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,60 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,20 (m, 2H), 5,07 (m, 1H), 7,20-8,00 (m, 9H).

LC/MS (ESI+): 339 (M+1).

Чистота за даними HPLC: 96%.

Приклад XV: Приготування фармацевтичних композицій

Подані нижче приклади ілюструють типові фармацевтичні композиції за цим винаходом.

Композиція 1 - Таблетки !

Похідну піролідину формули I у формі сухого порошку змішують із сухим желатиновим в'язучим у масовому співвідношенні приблизно 1:2. Додають незначну кількість стеарату магнію як змащувальний засіб. Суміш формують на таблетувальному пресі у таблетки масою 240-270мг (80-90мг активної похідної піролідину на одну таблетку).

Композиція 2 - Капсули

Похідну піролідину формули I у формі сухого порошку змішують із крохмальним розріджувачем у масовому співвідношенні приблизно 1:1. Одержану суміш фасують у капсули місткістю 250мг (125мг активної похідної піролідину на одну капсулу).

Композиція 3 - Рідина

Похідну піролідину формули I (1250мг), сахарозу (1,75г) та ксантанову камедь (4мг) змішують, пропускають через сито 10меш за стандартом США (розмір отворів 2,0мм), а потім змішують із попередньо приготованим розчином мікрокристалічної целюлози та натрієвої солі карбоксиметилцелюлози (11:89, 50мг) у воді. Бензоат натрію (10мг), смакоароматичну домішку та барвник розбавляють водою і додають до вищезгаданої суміші при перемішуванні. Додають воду в кількості, необхідній для одержання загального об'єму 5мл.

Композиція 4 - Таблетки |

Похідну піролідину формули I у формі сухого порошку змішують із сухим желатиновим в'язучим у масовому співвідношенні приблизно 1:2. Додають незначну кількість стеарату магнію як змащувальний засіб. Суміш формують на таблетувальному пресі у таблетки масою 450-900мг (150-300мг активної похідної піролідину на одну таблетку).

Композиція 5 - Розчин для ін'єкцій

Похідну піролідину формули I розчиняють у стерильному водному середовищі для ін'єкцій з буферною сполукою у концентрації приблизно 5мг/мл.

Приклад XVI: Біологічні випробування

Сполуки формули I можна піддавати таким випробуванням:

а) Проба на конкурентне зв'язування з рецептором hOT in vitro зі сцинтиляційним випробуванням зв'язування

(11)

Це випробування дозволяє визначити спорідненість випробовуваної сполуки до рецептора окситоцину людини (hOT). Мембран а клітин HEK293EBNA (клітин, які експресують рецептор hOT) суспендують у буферному розчині, який містить 50mM Tris-HCl, pH 7,4, 5 mM MgCl₂ та 0,1% BSA (в одиницях маси на об'єм). Ці мембрани (2-4мкг) зв'язують з 0,1мг гранул SPA, покритих аглютиніном із зародків пшениці (гранули WGA-PVT-Polyethylene Imine, продукт фірми Amersham), та 0,2нМ радіоміченого [¹²⁵I]-OVTA (OVTA - вазоактивний орнітин і (Ornithin Vasoactive), що є аналогом OT для експериментів із конкурентного зв'язування). Неспецифічне зв'язування визначають у присутності 1мкМ окситоцину. Загальний об'єм проби становить 100мкл. Планшети (Corning® NBS) інкубують при кімнатній температурі протягом 30хв, і радіоактивність вимірюють із застосуванням сцинтиляційного лічильника Mibrobeta® для планшетів. Випробування конкурентного зв'язування виконують у присутності сполук формули (I) у таких концентраціях: 30мкМ, 10мкМ, 1мкМ, 300нМ, 100нМ, 10нМ, 1нМ, 100нМ, 10нМ. Дані по конкурентному зв'язуванню аналізують із застосуванням програми "Prism" ітеративного нелінійного наближення до кривих (розроблена фірмою GraphPad Software, Inc).

Шляхом виконання описаного вище біологічного випробування in vitro оцінювали здатність похідних піролідину формули (I) інгібувати зв'язування ¹²⁵I-OVTA з рецептором OT. Типові значення для деяких сполук, описаних у прикладах, подано в Таблиці I, де спорідненість до зв'язування випробовуваних сполук за вищенаведеними прикладами виражена через константу інгібування (K_i; нМ). З цих даних можна зробити висновок, що згадані випробовувані сполуки формули I виявляють значний ступінь зв'язування з рецептором окситоцину.

Таблиця I		
Сполука №	Назва за номенклатурою IUPAC	Спорідненість до зв'язування з hOT-R (K _i [нМ])
2	О-метилоксим (3EZ,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-іл-карбоніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-ону	139
4	О-метил-оксим (3Z,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-іл-карбоніл)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-ону	94,9
7	2-((2S,4Z)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-(метоксиіміно)піролідин-2-іл)метокси-N-(2-піролідин-1-ілетил)-ацетамід	140
8	О-метилоксим (3EZ,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-(метоксиметил)піролідин-3-ону	55,0
12	2-((2S,4Z)-1-(1,1'-біфеніл-4-іл-карбоніл)-4-(метоксиіміно)піролідин-2-іл)-метил-1Н-ізоіндол-1,3(2H)-діон	5,1
16	О-метилоксим (3EZ,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-іл-карбоніл)-5-(2-гідроксіетил)піролідин-3-ону	120

б) Функціональна проба №1: інгібування опосередкованої окситоцином мобілізації Ca²⁺ із застосуванням FLIPR® (сканера для планшетів із флуорометричною візуалізацією)

Вплив OT на рецептор OT ініціює в клітині складну послідовність явищ, наслідком якої є підвищення концентрації Ca²⁺ в цитоплазмі. Це підвищення концентрації Ca²⁺ виникає внаслідок як вивільнення кальцію із саркоплазматичної сітки (депо кальцію) у цитоплазму, так і припливу кальцію з позаклітинного простору через кальцієві канали. Ця мобілізації Ca²⁺ у цитоплазму ініціює механізм скорочення клітин міометрію, яке призводить до скорочення матки (1 та 3).

Це випробування дозволяє вимірювати ступінь інгібування опосередкованої OT/OT-R мобілізації Ca²⁺ під впливом випробовуваних сполук формули (I).

FLIPR® являє собою пристрій для флуорометричної візуалізації, в якому лазер (аргоновий лазер) використовується для одночасного освітлення та зчитування (охолоджувана камера CCD) кожної лунки 96-лункового планшета, забезпечуючи таким чином швидке виконання вимірювань для великої кількості проб.

Підготовка планшетів: Планшети для FLIPR попередньо покривають PLL (полі-L-лізином) 10мкг/мл+0,1% желатину для фіксації клітин HEK293EBNA (клітин ембріона людини, які експресують рецептор hOT) та інкубували протягом періоду від 30хв до 2 діб при 37°C. Клітини висівають на 96-лункові планшети (60000 клітин на лунку).

Мічення реагентом fluo-4: 50мкг fluo-4 (флуоресцентний барвник, чутливий до Ca²⁺) розчиняють в 20мкл розчину полігалактуронової кислоти (20% у DMSO). Одержаний розчин fluo-4 потім розводять у 10мл живильного середовища DMEM (Dubecco's Minimal Essential Medium)-F12. Планшети промивають один раз середовищем DMEM-F12. 100мкл середовища DMEM, яке містило fluo-4, додають до клітин HEK, які інкубують протягом 1,5-2год у цьому флуоресцентному середовищі. Fluo-4 поглинається цитоплазмою клітин. Буфер: 145mM NaCl, 5mM KCl, 1mM MgCl₂, 10mM HEPES, 10mM глюкози, EGTA (етилен-біс-оксіетилентрітетраоцтова кислота). Встановлюють pH буфера 7,4.

Виконання випробування: Готують розчин сполук формули (I) (5 ×) у вищезгаданому буфері (1×) у кількості не менше за 80мкл/лунку (96-лункові планшети). Сполуки формули (I) вносять у 96-лункові планшети у різних концентраціях (30мкМ, 10мкМ, 1мкМ, 300нМ, 100нМ, 10нМ, 1нМ, 100нМ, 10нМ). Додають OT у концентрації 40нМ.

Потім вимірюють за допомогою FLIPR відносну інтенсивність флуоресценції Fluo-4 (I_{ex}=488нм, I_{em}=590нм) у присутності або у відсутності сполук формули (I). Оскільки флуоресценція маркера є чутливою до кількості Ca²⁺, таким чином можна детектувати переміщення Ca²⁺. Потім можна визначити здатність сполук формули (I) до протидії індукованої окситоцином мобілізації внутрішньоклітинного Ca²⁺, опосередкованої рецептором окситоцину.

Шляхом виконання описаного вище біологічного випробування in vitro оцінювали дію похідних піролідину формули I. Типові значення для деяких сполук, описаних у прикладах, подано в Таблиці II. Подані в таблиці значення характеризують концентрації випробовуваних сполук формули I, необхідні для 50%-ного інгібування мобілізації внутрішньоклітинного Ca²⁺, спричиненої OT/OTR, на 50%. З поданих даних можна зробити висновок,

що згадані випробовувані сполуки формули I виявляють значну активність як антагоністи рецепторів окситоцину.

Таблиця II		
Сполука №	Назва за номенклатурою IUPAC	Інгібування мобілізації Ca^{2+} hOT-R IC ₅₀ [мкМ]
1	О-метилоксим (3EZ,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]-піролідин-3-ону	0,03
2	О-метилоксим (3EZ,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-іл-карбоніл)-5-(гідроксиметил)-піролідин-3-ону	0,09
4	О-метилоксим (3Z,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-іл-карбоніл)-5-(гідроксиметил)-піролідин-3-ону	0,01

с) Функціональна проба №2: інгібування синтезу IP3 (інозиттрифосфату) у клітинах НЕК/EBNA-OTR

Дія ОТ на рецептор ОТ викликає синтез IP3 - вторинного месенджера вивільнення Ca^{2+} із саркоплазматичної сітки, яке є стадією процесу ініціювання скорочення матки (3).

Це випробування можна застосувати для демонстрації інгібування опосередкованого ОТ/OT-R синтезу IP3 за допомогою сполук формули (I).

Стимуляція клітин: клітини НЕК/EBNA (пацюка або людини), які експресують OTR, висівають на 12-лункові планшети Costar і витримують до рівноважного стану протягом 15-24 год із радіоміченим [^3H]-інозитом (4мкКі/мл) із домішкою 1% FCS (0,5мл/лунку) та без додання інозиту. Середовище, яке містить мітку, видаляють відсмоктуванням. Додають у лунки середовище DMEM (без домішки FCS та інозиту), 20мМ Hepes (4-(2-гідроксіетил)-1-піперазин-етан-сульфонова кислота), 1мг/мл BSA з домішкою 10мМ LiCl (свіжоприготований) і інкубують 10-15хв при 37°C. Агоніст (тобто окситоцин у концентрації 10нМ) та антагоністи (тобто випробовувані сполуки формули I, які можна застосовувати в концентраціях 10мкМ, 1мкМ, 300нМ, 100нМ, 10нМ, 1нМ, 100нМ, 10нМ, 3нМ) можна додавати через необхідний проміжок часу (15-45хв), після чого відсмоктувати середовище. У присутності ОТ радіомічений інозит перетворюється у радіомічений IP3. Протидія впливу ОТ на рецептори ОТ інгібує утворення IP3.

Кількість радіоміченого IP3 можна визначити за допомогою! описаної нижче процедури. Реакцію припиняють додаванням 1мл стоп-розчину (тобто 0,4М хлорної кислоти) і витримують суміш 5-10хв при кімнатній температурі. Потім 0,8мл суміші переносять у пробірки, які містять 0,4мл нейтралізаційного розчину (0,72М KOH/0,6М KHCO_3), пробірки збовтують і витримують на холоді протягом щонайменше 2 год.

Відділення інозитфосфатів: Проби центрифугують на настільній центрифугі при 3000-4000об/хв протягом 15хв. 1мл надосадової рідини переносять у нові пробірки, які містять 2,5мл H_2O . Завантажену у хроматографічні колонки смолу (Dowex AG1X8) врівноважують 20мл H_2O , і всю кількість проб переносять у колонки, таким чином виконуючи розділення суміші. Для видалення вільного інозиту колонки двічі промивають 10мл H_2O .

Елюювання всіх інозитфосфатів: Елюювання виконують 3мл суміші 1М формиату амонію з 0,1М мурашиною кислотою. Елюат збирають у пробірки для рахування сцинтиляцій, куди попередньо додають 7мл сцинтиляційної рідини. Кількість [^3H]-IP3 визначають за допомогою сцинтиляційного лічильника.

Шляхом виконання описаного вище біологічного випробування in vitro можна оцінити здатність сполук формули (I) до протидії індукованого окситоцином синтезу IP3, опосередкованого рецептором окситоцину.

д) Модель інгібування скорочень матки in vivo

В цьому випробуванні оцінюють біологічний ефект випробовуваної сполуки на моделі передчасних пологів in vivo

Невагітним самкам пацюків лінії Charles River CD (SD) ! BR (вік 9-10 тижнів, маса тіла 200-250г) вводили внутрішньоочеревинно (i.p.) за 18 год та 24 год перед експериментом 250мг/кг діетилstilbestролу (DES). Дія випробування тварин анестезували уретаном (1,75г/кг, i.p.) та клали на гомеотермічний операційний стіл. Виділяли трахею та канюлювали її придатною поліетиленовою (PE) трубкою. Виконували розріз вздовж середньої лінії на рівні підчерев'я і виділяли один ріг матки, його краніальний кінець канюлювали трубкою PE240, і після заповнення внутрішньої порожнини 0,2мл стерильного фізіологічного розчину підключали до підсилювально-реєстраційної системи "Gemini" через перетворювач тиску P231D Gould Statham.

Виділяли одну яремну вену, канюлювали її трубкою PE60, і приєднували до голки з клапаном для забезпечення внутрішньовенного (i.v.) введення випробовуваної сполуки через розподільчий шприц.

У випадку інтрадуоденального введення випробовуваної сполуки можна виділити дванадцятипалу кишку і аналогічно канюлювати її через невеликий розріз у її стінці.

Також виділяли одну сонну артерію, канюлювали її катетером PE60 і приєднували до відповідного шприца для відбирання проб крові.

Після періоду стабілізації та на протязі експерименту тварині повторно вводили внутрішньовенно одну й ту саму дозу окситоцину через 30-хвилинні інтервали. Після досягнення відтворюваної скорочувальної реакції матки на однакове подразнення ОТ (вибрану дозу окситоцину), вводили дозу випробовуваної сполуки або сполуки порівняння (носія). Потім продовжували періодичні введення однакових доз окситоцину (ін'єкції ОТ через 30-хвилинні інтервали) протягом часу після обробки, достатнього для оцінювання інгібувального ефекту та оборотності цього ефекту.

Скорочувальну реакцію матки на окситоцин кількісно характеризували шляхом вимірювання тиску в порожнині матки та кількості скорочень. Ефект сполуки порівняння та випробовуваної сполуки оцінювали шляхом з[ставлення значень тиску перед введенням та після нього. Крім того, вимірювали скорочення матки через 5хв, 40хв, 75хв, 110хв, 145хв та 180хв після введення випробовуваної сполуки.

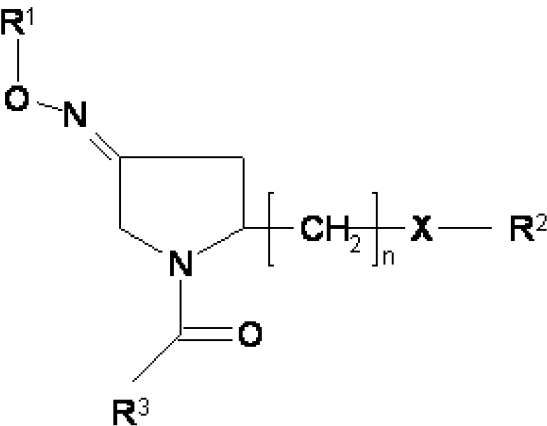
Шляхом виконання описаного вище біологічного випробування in vivo можна оцінити дію похідних піролідину

Формули I. Типові значення для однієї сполуки, взятої за приклад, подано в Таблиці III. Ці значення характеризують здатність сполуки формули I, взятої за приклад, до ефективної протидії індукованим окситоцином скороченням матки паціюка через 40хв після введення випробовуваної сполуки внутрішньовенним або пероральним шляхом. З поданих у Таблиці III даних можна зробити висновок, що згадана взята за приклад випробувана сполука формули I виявляє значну активність як токолітичний (розслаблюючий матку) засіб.

Таблиця III			
Сполука №	Назва за номенклатурою IUPAC	% послаблення скорочення матки	Дози [мг/кг]
2	О-метилоксим (3Z,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-(гідроксиметил)-піролідин-3-ону	39,8±10,0	10 внутрішньовенно)
2	О-метилоксим (3Z,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-іл-карбоніл)-5-(гідрокси-метил)піролідин-3-ону	50,9±8,6	30 (перорально)

Формула винаходу

1. Похідна піролідину формули I:



її геометричні ізомери, її оптично активні форми, наприклад, енантіомери, діастереомери, їхні суміші та їхні рацемічні форми, а також їхні солі, де:

R₁ вибраний з групи, до якої входять або яку складають H та C₁-C₆-алкіл;

R₂ вибраний з групи, до якої входять або яку складають водень, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкіларил, гетероарил, C₁-C₆-алкілгетероарил, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкеніларил, C₂-C₆-алкенілгетероарил, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-алкініларил, C₂-C₆-алкінілгетероарил, C₃-C₈-циклоалкіл, гетероциклоалкіл, C₁-C₆-алкілциклоалкіл, C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл, C₁-C₆-алкілкарбоксигрупа, ацил, C₁-C₆-алкілацил, C₁-C₆-алкілацилоксигрупа, C₁-C₆-алкілалкоксигрупа, алкоксикарбоніл, C₁-C₆-алкілалкоксикарбоніл, амінокарбоніл, C₁-C₆-алкіламінокарбоніл, C₁-C₆-алкілациламіногрупа, C₁-C₆-алкілуреїдогрупа, аміногрупа, C₁-C₆-алкіламіногрупа, сульфонілоксигрупа, C₁-C₆-алкілсульфонілоксигрупа, сульфоніл, C₁-C₆-алкілсульфоніл, сульфініл, C₁-C₆-алкілсульфініл, C₁-C₆-алкілсульфаніл, C₁-C₆-алкілсульфоніламіногрупа;

R₃ вибраний з групи, до якої входять або яку складають арил та гетероарил;

X вибраний з групи, яку складають O або NR⁴;

R⁴ вибраний з групи, до якої входять або яку складають H, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкілгетероарил, арил, гетероарил; або

R² та R⁴ можуть утворювати спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, 5-8-членний насичений або ненасичений гетероциклоалкіл; та

n - ціле число від 1 до 3.

2. Похідна піролідину за п. 1, де R¹ - метил.

3. Похідна піролідину за п. 1 або п. 2, де R³ - феніл.

4. Похідна піролідину за будь-яким із попередніх пунктів, де n - ціле число 1 або 2.

5. Похідна піролідину за будь-яким із попередніх пунктів, де R² та R⁴ утворюють спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, 5- або 6-членний циклоалкіл або гетероциклоалкіл.

6. Похідна піролідину за будь-яким з пп. 1-4, де X-O або NH.

7. Похідна піролідину за будь-яким із попередніх пунктів, вибрана з такої групи:

О-метилоксим (3EZ,5S)-5-(гідроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-ону;

О-метилоксим (3EZ,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-(гідроксиметил)-піролідин-3-ону;

О-метилоксим (3E,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-(гідроксиметил)-піролідин-3-ону;

О-метилоксим (3Z,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]піролідин-3-ону;

трет-бутил-[[[(2S,4EZ)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-(метоксііміно)-піролідин-2-іл]метокси]ацетат;

[[[(2S,4EZ)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-(метоксііміно)-піролідин-2-іл]-метокси]оцтова кислота;

2-[[[(2S,4EZ)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-(метоксііміно)піролідин-2-іл]-метокси}-N-(2-піролідин-1-іети
л)ацетамід;

О-метилоксим (3EZ,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-(метоксиметил)-піролідин-3-ону;

О-метилоксим (3EZ,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]-піролідин-3-ону;

О-метилоксим (3EZ,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-[[[4-метоксифеніл)аміно]метил]-піролідин-3-ону;

О-метилоксим (3EZ,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-[[[2-(1H-піразол-1-іл)етил)аміно]метил]-піролідин-3-ону;

2-[[[(2S,4EZ)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-(метоксііміно)піролідин-2-іл]-метил]-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діон;

О-метилоксим (3EZ,5S)-5-(амінометил)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-піролідин-3-ону;

N-[[[(2S,4EZ)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-(метоксііміно)піролідин-2-іл]метил]ацетамід;

О-метилоксим (3EZ,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-(піперидин-1-ілметил)піролідин-3-ону;

О-метилоксим (3EZ,5S)-1-(1,1'-біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-(2-гідроксіетил)-піролідин-3-ону.

8. Похідна піролідину за будь-яким із попередніх пунктів для застосування як лікарського засобу.

9. Застосування похідної піролідину за будь-яким із пп. 1-7, а також її ізомерів, оптично активних форм, наприклад, енантіомерів, діастереомерів та їхніх сумішей, а також солей таких сполук для виготовлення лікарського засобу для профілактики та/або лікування передчасних пологів, передчасного народження життєздатного, але недоношеного плода або дисменореї.

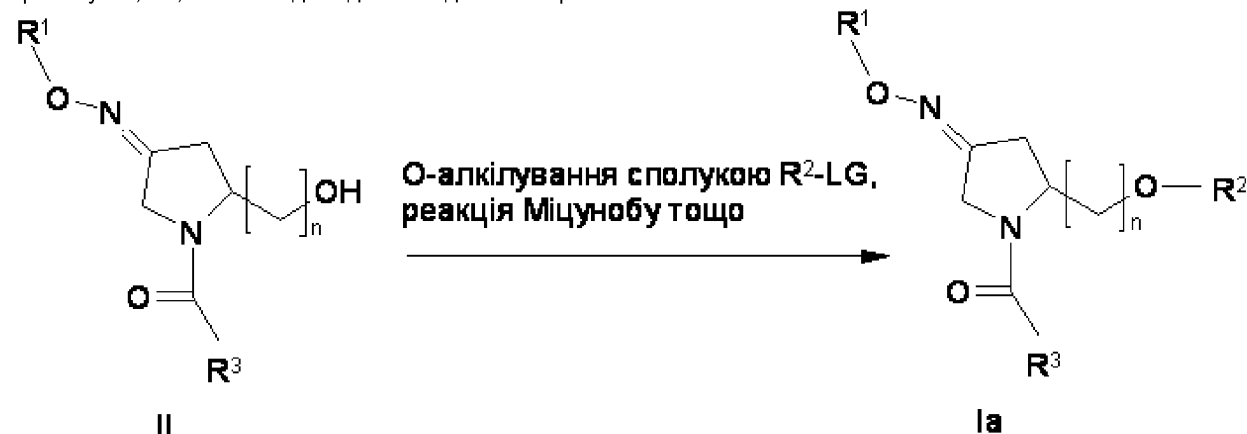
10. Застосування похідної піролідину за пп. 1-7 для виготовлення лікарського засобу для лікування розладів, які вимагають модулювання рецептора окситоцину.

11. Застосування за п. 10 для лікування або запобігання розладам, пов'язаних з активністю рецепторів окситоцину.

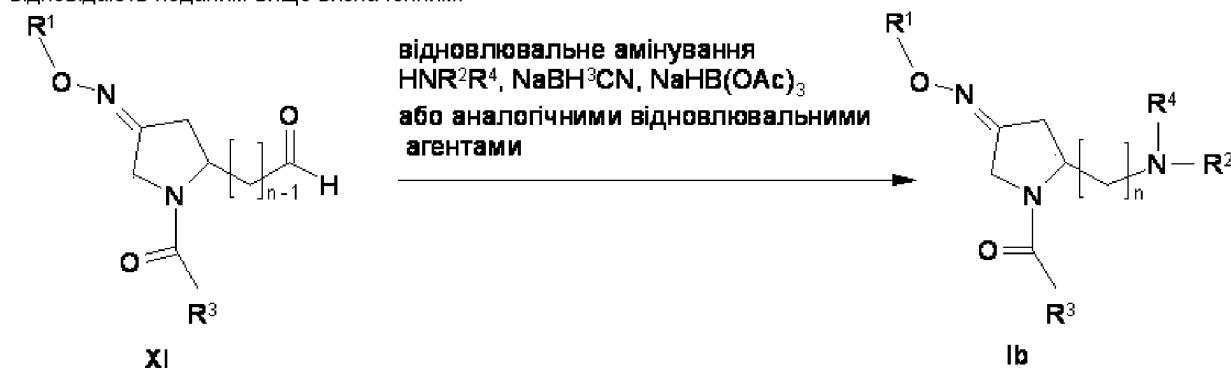
12. Застосування за п. 10 або п. 11, де згадане модулювання полягає у блокуванні рецептора окситоцину або у протидії зв'язуванню окситоцину з його рецептором.

13. Фармацевтична композиція, яка містить похідну піролідину за будь-яким із пп. 1-7 та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач.

14. Спосіб одержання похідної піролідину за будь-яким із пп. 1-7, де X є O, який включає стадію O-алкілювання спиртових похідних формули (II) алкілювальним агентом R²-LG, де LG є відщеплювана група, причому R¹, R², R³ та n відповідають поданим вище визначенням.



15. Спосіб одержання похідної піролідину за будь-яким із пп. 1-7, де X є NR⁴, який включає стадію відновлювального амінування альдегідних похідних формули (XI) аміном HNR²R⁴, де R¹, R², R³, R⁴ та n відповідають поданим вище визначенням.



Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 2, 15.02.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.