



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **116545** (13) **C2**
(51) МПК (2018.01)
C07J 71/00
A61K 31/58 (2006.01)
A61P 11/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2015 02195	(72) Винахідник(и):	Гідіні Елеонора (ІТ)
(22) Дата подання заявки:	23.08.2013	(73) Власник(и):	К'ЄЗІ ФАРМАЧЕУТІЧІ С.П.А., Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma, Italy (ІТ)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.04.2018	(74) Представник:	Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	12184286.8	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2011/029547 A2, 17.03.2011 WO 2012/123482 A2, 20.09.2012 WO 2013/017374 A1, 07.02.2013
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	13.09.2012		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.05.2015, Бюл.№ 10		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.04.2018, Бюл.№ 7		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/EP2013/067509, 23.08.2013		

(54) ПОХІДНІ ІЗОКСАЗОЛІДИНУ**(57) Реферат:**

Представлений винахід стосується нових протизапальних та протиалергічних сполук глюкокортикостероїдних серій, способів одержання таких сполук, фармацевтичних композицій, які їх містять, комбінацій та їх терапевтичних застосувань. Більш конкретно, винахід стосується глюкокортикостероїдів, які є похідними ізоксазолідину.

UA 116545 C2

ГАЛУЗЬ ВИНАХОДУ

Представлений винахід стосується нових протизапальних та протиалергічних сполук глюкокортикостероїдних серій, способів одержання таких сполук, фармацевтичних композицій, що їх містять, їх комбінацій та терапевтичного застосування. Більш конкретно, винахід

5 стосується глюкокортикостероїдів, які є похідними ізоксазолідину.

передумови створення винаходу

Кортикостероїди є потенційними протизапальними агентами, здатними знижувати кількість, активність та рухливість запальних клітин.

10 Їх, як правило, застосовують для лікування широкого діапазону хронічних та гострих запальних станів, які включають астму, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), алергічний риніт, ревматоїдний артрит, запальне захворювання кишечника та аутоімунні захворювання.

Кортикостероїди опосередковують свої ефекти через глюкокортикоїдний рецептор (GR). Зв'язування кортикостероїдів з GR індукує його ядерну транслокацію, яка, в свою чергу, впливає

15 на кількість шляхів в напрямку транскрипції за рахунок ДНК-зв'язуючого-залежного (наприклад, трансактивації) та -незалежного (наприклад, трансрепресія) механізмів.

Кортикостероїди для лікування хронічних запальних станів в легенях, таких як астма та ХОЗЛ, на даний час, вводять застосовуючи інгаляцію. Однією з переваг застосування інгаляційних кортикостероїдів (ICS) є можливість доставки лікарського засобу безпосередньо в

20 місце дії, обмежуючи системні побічні ефекти, таким чином, одержуючи в результаті більш швидку клінічну відповідь та більш високе терапевтичне співвідношення.

Хоча ICS лікування може давати важливі переваги, особливо при астмі важливо звести до мінімуму ICS системний вплив, що призводить до виникнення та тяжкості небажаних побічних ефектів, які можуть бути пов'язаними з довгостроковим застосуванням. Більш того,

25 загальнодоступна на сьогоднішній день обмежена тривалість дії ICS в клінічній практиці сприяє неоптимальному лікуванню захворювання. Тоді як інгаляторна технологія є ключовим моментом щодо мішені легені, модуляція замісників в молекулярному остові кортикостероїдів є важливою для оптимізації фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей для того, щоб зменшити пероральну біодоступність, обмежити фармакологічну активність тільки в легені

30 (проліки та м'які лікарські засоби) та підвищити системний кліренс. Більш того, довготривалість ICS активності в легені є дуже бажаною, так як при щоденному введенні ICS слід дозволити зменшення частоти введення та, таким чином, суттєво покращити дотримання режиму пацієнтом та, як результат, управління та контроль за захворюванням. В цілому, існує необхідність в медичній мобілізації щодо розробки ICS з покращеними фармакокінетичними та

35 фармакодинамічними характеристиками.

Похідні ізоксазолідину глюкокортикоїдів є, наприклад, описаними в WO 2006/005611, GB 1578446 та в "Synthesis and topical anti-inflammatory activity of some steroidal [16 α ,17 α -d]isoxazolidines" (J. Med. Chem., 25, 1492-1495, 1982).

Деякі похідні ізоксазолідину глюкокортикоїдів також є описаними в одночасно поданих

40 заявках на патент WO 2011/029547, WO 2012/123482 та WO 2012/123493.

Неочікувано, було знайдено, що сполуки за представленим винаходом показують покращені фармакокінетичні або фармакодинамічні характеристики, такі як системна дія, селективність та тривалість дії.

СУТЬ ВИНАХОДУ

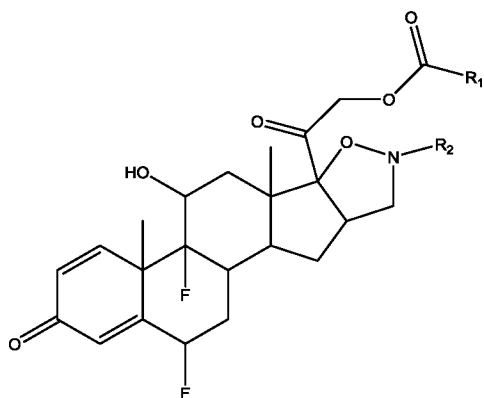
45 Представлений винахід стосується протизапальних та протиалергічних сполук глюкокортикостероїдних серій, розробки препаратів на їх основі, композицій, які їх містять, терапевтичного застосування та комбінації з іншими фармацевтичними активними інгредієнтами для лікування респіраторних захворювань, серед яких бета-2-агоністи, антимускаринові агенти, інгібітори мітоген-активованих протеїнкіназ (P38 MAP кіназа), інгібітори

50 ядерного фактора каппа-B кіназної субодиниці бета (IKK2), інгібітори еластази нейтрофілів людини (HNE), інгібітори фосфодіестерази 4 (PDE4), модулятори лейкотрієну, нестероїдні протизапальні агенти (NSAIDs), протикашльові агенти, регулятори слизу, муколітики, відхаркувальні/мукокінетичні модулятори, пептидні муколітики, антибіотики, інгібітори JAK, інгібітори SYK, інгібітори PI3Kдельта або PI3Kграма, M3-антагоністи/бета2-агоністи (MABA) та

55 M3-антагоністи/PDE4-інгібітори (MAPI).

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Зокрема, винахід є спрямованим на сполуки загальної формули (I)



(I)

в якій

R_1 вибирають з групи, що складається з лінійного або розгалуженого (C_1 - C_{16})алкілу, лінійного або розгалуженого (C_2 - C_{18})алкенілу, $-OR_6$, арилу, арил(C_1 - C_{16})алкілу, $-SR_6$, $-N(R_4)(R_5)$, (C_3 - C_8)циклоалкілу, (C_3 - C_8)гетероциклоалкілу та гетероарилу, де необов'язково один або більше атомів гідрогену є заміщеними на (C_1 - C_6)алкіл, та де R_4 та R_5 незалежно вибирають з H або лінійного або розгалуженого (C_1 - C_6)алкілу, та R_6 є лінійним або розгалуженим (C_1 - C_{16})алкілом;

R_2 є арилом, необов'язково заміщеним одним або більше атомами галогену;

та

їх фармацевтично прийнятні солі.

В представленому описі, якщо не передбачено інше, термін "галоген" включає атоми флуору, хлору, бром та йоду.

Термін "(C_1 - C_{16})алкіл" стосується лінійних або розгалужених ланцюгових алкільних груп, в яких кількість атомів карбону становить від 1 до 16. Прикладами зазначених груп є метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, гептил, октил, етилбутил, пропілбутил, метилбутил, етилметилпропіл, гексадецил, ундецил, додецил, тридецил, кватердецил, квіндецил, гексадецил та подібні.

Вираз "(C_2 - C_{18})алкеніл" стосується лінійних або розгалужених карбонових ланцюгів з одним або більше подвійними зв'язками, в яких кількість атомів карбону становить від 2 до 18. Приклади зазначених груп включають етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл, гексеніл, гептеніл, октеніл, ноненіл, деценіл, ундеценіл, додеценіл, тридеценіл, кватердеценіл, квіндеценіл, гексадеценіл, гептадеценіл, тощо.

Вираз "(C_3 - C_8)циклоалкіл" стосується моно- або бі-циклоаліфатичних вуглеводневих груп з від 3 до 8 атомів карбону. Приклади включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, біцикло[2,2,1]гепт-2-ил, тощо.

Вираз "(C_3 - C_8)гетероциклоалкіл" стосується (C_3 - C_8)циклоалкільних груп, в яких, щонайменше, один кільцевий атом карбону є заміщеним на гетероатом або гетероароматичну групу (наприклад, N, NH, S або O). Приклади включають піперазиніл, тіазолідиніл, піролідиніл, піперидиніл, морфолідиніл, тощо.

Вираз "арил" стосується моно-, або бі-, або три-циклічних кільцевих систем, які мають від 6 до 20 кільцевих атомів, переважно від 6 до 15, та де, щонайменше, одне кільце є ароматичним.

Приклади прийнятних арильних моноциклічних систем включають бензольний радикал, тощо.

Приклади прийнятних арильних біциклічних систем включають нафталіновий, біфеніленовий радикали, тощо.

Приклади прийнятних арильних трициклічних систем включають флуореновий радикал, тощо.

Вираз "арил(C_1 - C_6)алкіл" стосується (C_1 - C_6)алкільних груп, додатково заміщених арилом.

Як використовується в даному документі, термін "гетероарил" стосується моно-, бі- або трициклічної кільцевої системи, яка має від 5 до 20 кільцевих атомів, переважно від 5 до 15, в якій, щонайменше, одне кільце є ароматичним, та, в якому, щонайменше, один кільцевий атом є гетероатомом або гетероароматичною групою (наприклад, N, NH, S або O).

Приклади прийнятних гетероарильних моноциклічних систем включають тіофеновий, пірольний, піразольний, імідазольний, ізоксазольний, оксазольний, ізотіазольний, тіазольний, піридиновий, імідазолідиновий, піперидиновий, піперазиновий та фуранільний радикали, такі як тетрагідрофуран, тощо.

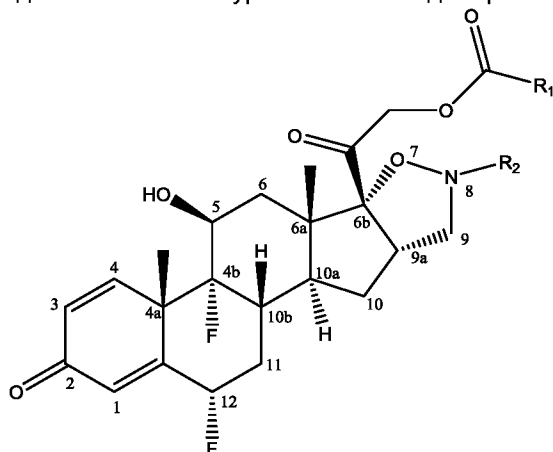
Приклади прийнятних гетероарильних біциклічних систем включають пуриновий,

птеридиновий, бензотриазольний, хіноліновий, ізохіноліновий, індольний, ізоіндольний, бензофурановий, бензодіоксановий, бензотіофеновий радикали, тощо.

Кваліфікованому фахівцю в даній галузі буде очевидно, що сполуки загальної формули (I) містять асиметричні центри, щонайменше, в положеннях 4a, 4b, 5, 6a, 6b, 9a, 10a, 10b, та в наслідок цього можуть існувати у вигляді багатьох стереоізомерів та їх сумішей.

Таким чином, винахід також є спрямованим на всі їх форми та їх суміші.

Переважаючі сполуки є даної загальної формули (I), в якій стереохімія стереогенних атомів карбону є такою, як представлено в формулі (I') нижче, абсолютна конфігурація визначається на підставі номенклатури Кана-Інгольда-Прелога, яка ґрунтується на групових властивостях



(I')

та в якій значення R_1 і R_2 є такими, як визначено вище.

В одному переважному варіанті втілення, для сполук формули (I'), абсолютна конфігурація асиметричного центру в 4a є (S), в 4b є (R), в 5 є (S), в 6a є (S), в 6b є (R), в 9a є (S), в 10a є (S), в 10b є (S) та в 12 є (S).

Сполуки загальної формули (I) можуть утворювати кислотні адитивні солі, зокрема з фармацевтично прийнятними кислотами.

Фармацевтично прийнятні кислотні адитивні солі сполук формули (I), які, таким чином, також охоплюються даною формулою (I'), включають солі з неорганічними кислотами, наприклад, гідрогалогенідами кислотами, такими як гідрофлуоридна, гідрохлоридна, гідробромідна або гідройодидна; нітратною, сульфатною, фосфорною; та органічними кислотами, наприклад, аліфатичними монокарбоновими кислотами, такими як мурашина, оцтова, трифлуороцтова та пропіонова; аліфатичними гідроксикислотами, такими як молочна, лимонна, винна або яблучна; дикарбоновими кислотами, такими як малеїнова, фумарова, щавелева або бурштинова; ароматичними карбоновими кислотами, такими як бензойна; ароматичними гідроксикислотами та сульфоновими кислотами.

Дані солі можуть одержувати зі сполук формули (I) або (I') за відомими методиками утворення солі.

Слід розуміти, що всі переважні групи або варіанти втілення, описані нижче для сполук формули (I) можуть комбінуватися один з одним та застосовуватись таким самим чином з внесенням відповідних змін.

Переважна група сполук загальної формули (I) або (I') є такою, в якій R_1 вибирають з групи, що складається з лінійного або розгалуженого (C_1 - C_{16})алкілу, лінійного або розгалуженого (C_2 - C_{18})алкенілу, $-OR_6$, арилу, арил(C_1 - C_{16})алкілу, $-SR_6$, $-N(R_4)(R_5)$, (C_3 - C_8)циклоалкілу, (C_3 - C_8)гетероциклоалкілу та гетероарилу, де необов'язково один або більше атомів гідрогену є заміщеними на (C_1 - C_6)алкіл, та, де R_4 і R_5 незалежно вибирають з H або лінійного або розгалуженого (C_1 - C_6)алкілу, та R_6 є лінійним або розгалуженим (C_1 - C_{16})алкілом; та R_2 є арилом, необов'язково заміщеним одним або більше атомами галогену.

Ще більш переважними в межах даної групи є сполуки загальної формули (I) або (I'), в яких R_1 вибирають з групи, що складається з метилу, ізопропілу, етилу, квіндецилу, бутилу, гексила, гептадеценілу, метокси, метилсульфанілу, ізобутилу, ізопентилу, трет-бутилу, метиламіно, диметиламіно, фенілу, циклопропілу, циклопентилу, метилпропанокси, бензилу, піридилу, піперазинілу, піперидинілу, піролідинілу, тiazолідинілу та фурилу; та R_2 є п-хлорфенілу.

Далі в даному документі, сполуки формули (I) та (I') та їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати називаються як "сполуки за винаходом".

Прикладами переважних сполук за винаходом є:

Сполука	Хімічна назва
1	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетиловий естер ізобутанової кислоти
3	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетиловий естер пропіонової кислоти
4	Гексадеканової кислоти 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетиловий естер
5	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетиловий естер октадек-9-енової кислоти
6	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетиловий естер пентанової кислоти
7	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетиловий естер оцтової кислоти
8	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетиловий естер бензойної кислоти
9	Метилкарбонат (метилформіат) 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетиловий естер)
10	S-метил карбонотіоат (або S-метил метантіоат) 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетилового естеру
11	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетиловий естер 3-метилбутанової кислоти
12	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетиловий естер півалової кислоти
13	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетиловий естер 2-фенілоцтової кислоти
14	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетиловий естер фуран-2-карбонової кислоти
15	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетиловий естер циклопентанкарбонової кислоти
16	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-

	гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетиловий естер циклопропанкарбонової кислоти
17	2-[(4аS,4bR,5S,6аS,6bR,9аS,10аS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетиловий естер ізонікотинової кислоти
18	Ізобутилметилкарбонат 2-[(4аS,4bR,5S,6аS,6bR,9аS,10аS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетилового естеру
19	Гексилкарбонат 2-[(4аS,4bR,5S,6аS,6bR,9аS,10аS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетилового естеру
20	Диметил 2-[(4аS,4bR,5S,6аS,6bR,9аS,10аS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетилкарбамат
21	Метил 2-[(4аS,4bR,5S,6аS,6bR,9аS,10аS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетилкарбамат
22	2-[(4аS,4bR,5S,6аS,6bR,9аS,10аS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенан-трен-6b-іл]-2-оксоетиловий естер піперазин-1-карбонової кислоти
23	2-[(4аS,4bR,5S,6аS,6bR,9аS,10аS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенан-трен-6b-іл]-2-оксоетиловий естер тіазолідин-4-карбонової кислоти
24	Пролін 2-[(4аS,4bR,5S,6аS,6bR,9аS,10аS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетилового естеру
25	2-[(4аS,4bR,5S,6аS,6bR,9аS,10аS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетиловий естер піперидин-4-карбонової кислоти

Відповідно до аналогічних методик та способів, описаних в даному документі, наступні переважні сполуки за винаходом можуть бути отриманими:

Сполука	Хімічна назва
26	2-[(4аS,4bR,5S,6аS,6bR,9аS,10аS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетиловий естер бутанової кислоти
27	2-метил-2-[(4аS,4bR,5S,6аS,6bR,9аS,10аS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетиловий естер бутанової кислоти
28	2-[(4аS,4bR,5S,6аS,6bR,9аS,10аS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетиловий естер циклобутанкарбонової кислоти
29	2-[(4аS,4bR,5S,6аS,6bR,9аS,10аS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетиловий естер циклогексанкарбонової кислоти

[illegible]

45	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетилловий естер бензофуран-2-карбонової кислоти
46	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетилловий естер 2-тіофенкарбонової кислоти
47	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетилловий естер 2-фуранкарбонової кислоти
48	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетилловий естер 1H-пірол-2-карбонової кислоти
49	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетилловий естер тетрагідро-2H-піран-4-карбонової кислоти
50	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетилловий естер 4-метилпіперазин-1-карбонової кислоти
51	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетилловий естер морфолін-4-карбонової кислоти
52	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетилловий естер 2-піридинкарбонової кислоти

Винахід також передбачає фармацевтичні композиції, які містять сполуку за винаходом, або як таку, або у вигляді фармацевтично прийнятної солі, та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв та/або ексципієнтів.

5 Сполуки за винаходом можуть вводити як самостійний активний агент або в ікомбінації з іншими фармацевтичними активними інгредієнтами, які включають ті, які на даний момент застосовуються в лікуванні респіраторних захворювань, наприклад, бета2-агоністи, антимускаринові агенти, інгібітори мітоген-активованих протеїнкіназ (P38 MAP кіназа), інгібітори ядерного фактора каппа-В кіназної субодиниці бета (IKK2), інгібітори еластази нейтрофілів людини (HNE), інгібітори фосфодіестерази 4 (PDE4), модулятори лейкотрієну, нестероїдні протизапальні агенти (NSAID), протикашльові агенти, регулятори слизу, муколітики, відхаркувальні/мукокінетичні модулятори, пептидні муколітики, антибіотики, інгібітори JAK, інгібітори SYK, інгібітори PI3Kдельта або PI3Kгама, M3-антагоністи/бета2-агоністи (MABA) та M3-антагоністи/PDE4-інгібітори (MAPI).

15 Винахід також передбачає комбінації сполуки за винаходом, або як такої, або у вигляді фармацевтично прийнятної солі, з β 2-агоністом, вибраним з групи, що складається з кармотеролу, GSK-642444, індакатеролу, мілветеролу, арформотеролу, арформотеролу тартрату, формотеролу, формотеролу фуларату, сальметеролу, сальметеролу ксифоату, сальбутамолу, альбутеролу, левальбутеролу, тербуталіну, індакатерлу (QAB-149), AZD-3199, BI-1744-CL, LAS-100977, GSK159797, GSK59790, GSK159802, GSK642444, GSK678007, GSK96108, бамбутеролу, ізопротеренолу, прокатеролу, кленбутеролу, репротеролу, фенотерол, бітолтеролу, бродксателору та ASF-1020 або їх солей.

20 Винахід також передбачає комбінації сполуки за винаходом, або як такої, або у вигляді фармацевтично прийнятної солі, з антимускариновим агентом, вибраним з групи, що складається з аклідінію, тіотропію, тіотропію броміду (Spiriva®), іпратропію, іпратропію броміду, троспію, глікопіролату, NVA237, LAS34273, GSK656398, GSK233705, GSK57319, LAS35201, QAT370 та солі оксітропію.

Винахід також передбачає комбінації сполуки за винаходом, або як такої, або у вигляді

фармацевтично прийнятної солі, з PDE4 інгібітором, вибраним з групи, що складається з AN-2728, AN-2898, CBS-3595, апреміласту, ELB-353, KF-66490, K-34, LAS-37779, IBFB-211913, AWD-12-281, ципамфіліну, ціломіласту, рофлуміласту, BAY19-8004 та SCH-351591, AN-6415, індус-82010, TPI-PD3, ELB-353, CC-11050, GSK-256066, оглеміласту, OX-914, тетоміласту, MEM-1414 та RPL-554.

Винахід також передбачає комбінації сполуки за винаходом, або як такої, або у вигляді фармацевтично прийнятної солі, з інгібітором P38 MAP кінази, вибраним з групи, що складається з семапімоду, талмапімоду, пірфенідону, PH-797804, GSK-725, GSK856553, GSK681323, мінокіну та лосмапімоду або їх солями.

В переважному варіанті втілення, винахід передбачає комбінації сполуки за винаходом з інгібітором IKK2.

Винахід також передбачає комбінації сполуки за винаходом з інгібітором HNE, вибраним з групи, що складається з AAT, ADC-7828, аеріви, TAPI, AE-3763, KRP-109, AX-9657, POL-6014, AER-002, AGTC-0106, респіри, AZD-9668, земаіри, AAT IV, PGX-100, елафіну, SPHD-400, проластину C та проластину інгаляційного.

Винахід також передбачає комбінації сполуки за винаходом з модулятором лейкотрієну, вибраним з групи, що складається з монтелукасту, зафірлукасту та пранлукасту.

Винахід також передбачає комбінації сполуки за винаходом з NSAID, вибраним з групи, що складається з ібупрофену та кетопрофену.

Винахід також передбачає комбінації сполуки за винаходом з протикашльовим агентом, вибраним з групи, що складається з кодеїну та декстроморфану.

Винахід також передбачає комбінації сполуки за винаходом з муколітичним агентом, вибраним з групи, що складається з N-ацетилцистеїну та фудостеїну.

Винахід також передбачає комбінації сполуки за винаходом відхаркувальним/мукокінетичним модулятором, вибраним з групи, що складається з амброксолу, гіпертонічними розчинами (наприклад, сольовим розчином або розчином маніту) та поверхнево-активною речовиною.

Винахід також передбачає комбінації сполуки за винаходом з пептидним муколітиком, вибраним з групи, що складається з рекомбінантної дезоксирибонуклеази I людини (дорнази-альфа та rhDNase) та геліцидину.

Винахід також передбачає комбінації сполуки за винаходом з антибіотиком, вибраним з групи, що складається з азитроміцину, тобраміцину та азтреонаму.

Винахід також передбачає комбінації сполуки за винаходом з регулятором слизу, вибраним з групи, що складається з INS-37217, диквафосолу, сибенадету, CS-003, талнетанту, DNK-333, MSI-1956 та гефітінібу.

Винахід також передбачає комбінації сполуки за винаходом, або як такої, або у вигляді фармацевтично прийнятної солі, з інгібітором JAK, вибраним з групи, що складається з CP-690550 та GLPG0634.

Винахід також передбачає комбінації сполуки за винаходом, або як такої, або у вигляді фармацевтично прийнятної солі, з інгібітором SYK, вибраним з групи, що складається з R406, R343 та PRT062607.

Винахід також передбачає сполуку за винаходом для застосування як лікарський засіб.

Винахід також стосується застосування сполуки за винаходом для зменшення кількості, активності та рухливості запальних клітин *in vitro* та/або *in vivo*.

Винахід, крім того, є спрямованим на сполуки за винаходом для застосування в попередженні або лікуванні будь-якого захворювання, в яке включеним є зменшення кількості, активності та рухливості запальних клітин.

В наступному аспекті, винахід передбачає застосування сполук за винаходом для попередження та/або лікування будь-якого захворювання, в яке включеним є зменшення кількості, активності та рухливості запальних клітин.

Зокрема, сполуки за винаходом, або самостійно, або в комбінації з одним або більше активними інгредієнтами, можуть вводити для попередження та/або лікування захворювання дихальних шляхів, яке характеризується обструкцією дихальних шляхів, такого як астма та ХОЗЛ.

В наступному аспекті винахід передбачає застосування сполук за винаходом для приготування лікарського засобу для попередження та/або лікування будь-якого захворювання, в яке включеним є зменшення кількості, активності та рухливості запальних клітин.

Більш того, винахід передбачає спосіб попередження та/або лікування будь-якого захворювання, в яке включеним є зменшення кількості, активності та рухливості запальних клітин, де зазначений спосіб включає введення пацієнту, який потребує такого лікування,

терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом.

Винахід також передбачає фармацевтичні препарати зі сполук за винаходом, прийнятні для введення шляхом інгаляції, шляхом ін'єкції, перорально або інтраназально.

Інгаляційні препарати включають інгаляційні порошки, дозовані аерозолі, які містять пропелент, або вільні від пропелента інгаляційні композиції.

Винахід, крім того, є спрямованим на пристрій, який може представляти собою одно або багато дозований порошковий інгалятор, інгалятор з відміряною дозою або небулайзер, зокрема тонкий аерозольний небулайзер, який містить сполуку за винаходом.

Винахід, крім того, є спрямованим на набір, який включає фармацевтичні композиції 10 сполук за винаходом самостійно або в комбінації з або в суміші з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями та/або ексципієнтами, та пристрій, який може представляти собою одно або багато дозований порошковий інгалятор, інгалятор з відміряною дозою або небулайзер.

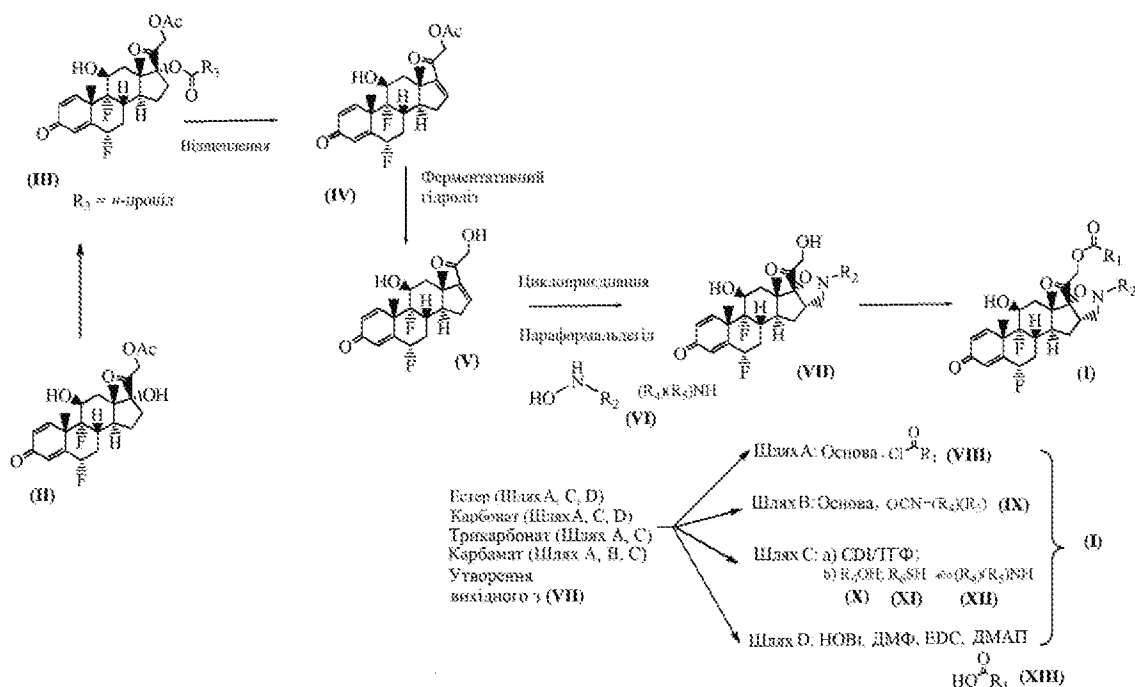
15 Сполуки за винаходом можуть одержувати відповідно до різних синтетичних стадій, які здійснюють відповідно до загальноприйнятих способів та методик, або які є описаними в даному документі нижче.

В одному аспекті, винахід передбачає способи одержання сполук за винаходом та їх проміжних сполук.

20 Зі всього, що зазначене вище, кваліфікованому фахівцю в даній галузі буде зрозумілим, що шляхом відбору вихідної речовини з властивою стереохімічною конфігурацією можуть бути отримані будь-які з можливих стереоізомерів формули (I).

Деякі зі способів, які використовують для отримання сполук формули (I'), як описано в схемі нижче, крім того, можуть застосовувати для сполук формули (I).

25 Схема



16

Спосіб одержання сполук за винаходом

30 Сполуки за винаходом можуть одержувати відповідно до різних шляхів, описаних на наведеній вище схемі, в залежності від природи замісників R_1 та R_2 .

Загалом, сполуки за представленим винаходом можуть одержувати за способами, проілюстрованими на загальній схемі реакції або за їх модифікаціями, використовуючи легко доступні вихідні матеріали, реагенти та загальноприйняті методики синтезу. В даних реакціях, також можливим є використовувати варіанти, які є добре відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі.

Сполуки формули (III) можуть бути легко одержані з відомих сполук за відомими

способами, виходячі зі сполук загальної формули (II) (J. Med. Chem. 1982, 25, 1492-1495). Вони також є комерційно доступними.

Сполуки формули (IV) зручно можуть отримувати відповідно до стандартних способів, про які повідомлялось в літературі. Наприклад, їх можуть одержувати шляхом обробки сполук загальної формули (III) основою, такою як ацетат калію. Дану реакцію, як правило, здійснюють в прийнятному полярному розчиннику, такому як ДМФ та, як правило, протікає при температурі в діапазоні від 80 до 110 °C, протягом періоду від 0,5 до 4 годин.

Сполуки формули (V) можуть одержувати гідролізом сполук формули (IV). Дану реакцію переважно здійснюють шляхом піддавання сполуки (IV) дії ферменту, такого як імобілізована ліпаза від *Candida antarctica* (Sigma Aldrich) (Tetrahedron, 50, 13165-13172, 1994).

Сполуки загальної формули (VII) можуть одержувати, виходячи з реакції сполуки формули (V) зі сполуки формули (VI) в присутності параформальдегіда, використовуючи відомі способи утворення ізоксазолідину, шляхом циклоприєднання нітронів (J. Med. Chem., 25, 1492-1495, 1982). Реакцію, прийнятно, здійснюють в протонієнному розчиннику, такими як етанол, при температурах, які знаходяться в діапазоні від 80 до 100 °C. Гідроксиламіни формули (VI) є або комерційно доступним, або може бути легко одержаним, застосовуючи відомі способи, наприклад, шляхом відновлення оксиму відновлюючим агентом, таким як боранпіридиновий комплекс (J. Med. Chem., 40, 1955-1968, 1997) або шляхом реакції О-тетрагідропіранілгідроксиламіну з прийнятним алкілюючим агентом, такими як алкілгалогеніди (Chem. Pharm. Bull., 46, 966-972, 1998).

Перетворення гідроксильної групи сполук загальної формули (VII) в естер, карбонат, карбамат або тіокарбонат, легко може бути здійснене шляхом взаємодії сполук загальної формули (VII) зі сполуками загальної формули (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) або (XIII) за наступним описаним синтетичним шляхом (Шлях А-Д).

Кваліфікований фахівець може привнести, де це доречно, прийнятні варіації в умови, конкретно описані в експериментальній частині, з метою адаптувати синтетичні шляхи до забезпечення додаткових сполук за винаходом. Такі варіації можуть включати, але не обмежуються цим, застосування відповідних вихідних речовин, щоб одержати різні, зміни розчинника та температури реакцій, заміщення реакційноздатних на аналогічну хімічну роль, введення або видалення стадій захисту/зняття захисту функціональних груп, чутливих до умов реакції та реагентів, а також введення або видалення конкретних стадій синтезу, орієнтованих на подальшу функціоналізацію хімічного остову.

Реакцію проміжних сполук загальної формули (VII) з ацилхлоридами (VIII), притримуючись шляху А, щоб отримати сполуки загальної формули (I), як правило, здійснюють в ДХМ (дихлорметані), як розчиннику, в присутності основи, такої як триетиламін або ДІПЕА (N, N-діізопропілетиламін) або піридин при к.т. протягом періоду від 4 до 50 годин.

Альтернативно, шлях В, перетворення гідроксильної групи сполук загальної формули (VII) в карбамат може бути легко здійснене шляхом взаємодії сполук загальної формули (VII) зі сполуками загальної формули (IX), притримуючись відомих способів. Реакцію, як правило, здійснюють в ДХМ, як розчиннику, в присутності основи, такої як ДМАП, при к.т. протягом періоду від 4 до 50 годин.

Притримуючись шляху С, реакцію проміжних сполук загальної формули (VII) з CDI (1,1'-карбонілдіімідазолом) з наступним додаванням бажаного спирту (X), або тіолу (XI), або аміну (XII), щоб отримати сполуки загальної формули (I), як правило, здійснюють в ТГФ (тетрагідрофуран) при к.т. протягом періоду від 4 до 50 годин.

Альтернативно, шлях D, перетворення гідроксильної групи сполук загальної формули (VII) в сполуки загальної формули (I) може бути досягнуто шляхом взаємодії сполук загальної формули (XIII) з HOBt (гідроксибензотриазолом) з наступним додаванням сполук загальної формули (VII), EDC (1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду) та ДМАП (4-диметиламінопіридину). Реакцію, як правило, здійснюють в ДМФ, як розчиннику, при к.т. протягом періоду від 4 до 50 годин.

Зі всього зазначеного вище, повинно бути зрозумілим, що будь-які з описаних груп можуть бути присутніми як такі або в будь-якій відповідній захищеній формі.

Зокрема, функціональні групи, присутні в проміжній сполуці та сполуках, та які могли б генерувати небажану побічну реакцію та побічні продукти, повинні бути відповідним чином захищені перед тим як проводити алкілювання, ацилювання, сполучення або сульфонілювання. Аналогічним чином, наступне зняття захисту з даних тих самих захищених груп може слідувати після завершення зазначених реакцій.

В представленому винаході, якщо не зазначене інше, термін "захисна група" вказує захисна група була адаптована до того, щоб захистити функцію групи, з якою зв'язується. Як

правило, захисні групи застосовують, щоб захистити аміно, гідроксильні або карбоксильні функціональні групи. Відповідні захисні групи можуть, таким чином, включати, наприклад, бензил, бензилоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, алкіл або бензилові естери, або аналогічні, які є добре відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки [дивись, для загального ознайомлення, 20 T.W. Green; Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley, N.Y. 1981)].

Переважно, сполуки за винаходом можуть вводити наприклад, в дозуванні, яке становить від 0,001 до 1000 мг/день, переважно від 0,1 до 500 мг/день.

Коли їх вводять інгаляційним шляхом, доза сполук за винаходом переважно становить від 0,01 до 20 мг/день, переважно від 0,1 до 10 мг/день.

Переважно, сполуки за винаходом самостійно або комбінованими з іншими активними інгредієнтами можуть вводити для попередження та/або лікування будь-якого обструктивного респіраторного захворювання, такого як астма, хронічний бронхіт та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ).

Однак, сполуки за винаходом можуть вводити для попередження та/або лікування будь-якого захворювання, в яке є включеним зменшення кількості, активності та рухливості запальних клітин.

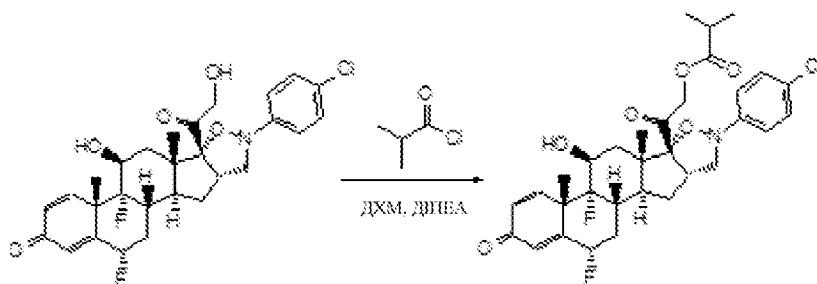
Приклади таких захворювань включають: захворювання, які включають запалення, такі як астма та інші алергічні розлади, ХОЗЛ, гострий риніт; зворотнє гостре відторгнення трансплантата та гострі рецидиви вибраних аутоімунних розладів, трансплантат проти господаря при трансплантації кісткового мозку; аутоімунні розлади, такі як ревматоїдний та інші артрити; захворювання шкіри, такі як системний червоний вовчак, системний дерматоміозид, псоріаз; запальне захворювання кишечника, запальні очні захворювання, аутоімунні гематологічні захворювання та гострі рецидиви розсіяного склерозу; трансплантацію нирки, печінки, серця та інших органів; гострий очний синдром Бехчета, ендогенний увеїт, атопічний дерматит, запальне захворювання кишечника та нефротичний синдром; захворювання Ходжкіна та неходжкінську лімфому, множинну мієлому та хронічну лімфоцитарну лейкомію (CLL); аутоімунну гематолітичну анемію та тромбоцитопенію, пов'язану з CLL; лейкомію та злоякісну лімфому.

Переважно сполуки за винаходом можуть вводити для попередження та/або лікування респіраторних захворювань, таких як від легких до гострих тяжких станів астми та ХОЗЛ.

Винахід зараз буде додатково описаним за допомогою наступних прикладів.

В представлених експериментальних методиках можуть бути використані наступні скорочення: TEA = триетиламін; ДХМ = дихлорметан; к.т. = кімнатна температура; AcOEt = етилацетат; ДМФ = N, N-диметилформамід; ДМСО = диметилсульфоксид; НАТУ=O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафлуорфосфат; ДМАП = 4-диметиламінопіридин; ДІПЕА= етилдіізопропіламін.

Приклад 1



Проміжна сполука 2 Сполука 1

Одержання

2-[(4aS, 4bR, 5S, 6aS, 6bR, 9aS, 10aS, 10bS, 12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b, 12-дифлуор-5-гідрокси-4а, 6а-диметил-2-оксо-2,4а, 4b, 5,6,6а, 8,9,9а, 10,10а, 10b, 11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетилового естеру ізобутанової кислоти (сполука 1)

До розчину, який перемішується, проміжної сполуки 2 (600 мг, 1,124 ммоль) та ДІПЕА (0,391 мл, 2,247 ммоль) в сухому дихлорметані (30 мл), в атмосфері азоту при 5 °С, додавали ізобутирилхлорид (0,235 мл, 2,247 ммоль) та реакційну суміш перемішували при 5 °С протягом 10 хв. та при к.т. протягом 16 годин. Додатково додавали ДІПЕА (0,196 мл, 1,124 ммоль) та ізобутирилхлориду (0,118 мл, 1,124 ммоль) та суміш перемішували при к.т. протягом 72 годин. Додатково додавали ще одну порцію ДІПЕА (0,196 мл, 1,124 ммоль) та ізобутирилхлориду (0,118 мл, 1,124 ммоль), та реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 1 години та при

50 °C протягом 1,5 годин.

Реакційну суміш розбавляли ДХМ (100 мл) та органічний шар промивали 1 N HCl, насиченим розчином NaHCO₃ та сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Сирий продукт чистили, застосовуючи флеш хроматографію на силікагелі з градієнтом елювання від ДХМ/АсОЕт 98:2 до ДХМ/АсОЕт 92:8, одержуючи 481 мг чистої сполуки (71 % вихід; R_f=0,37 в АсОЕт/ДХМ 10:90).

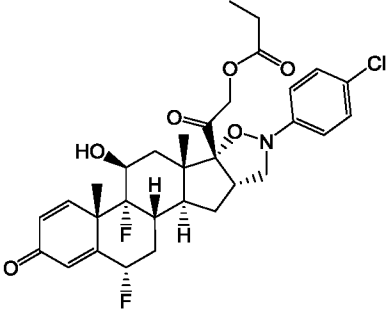
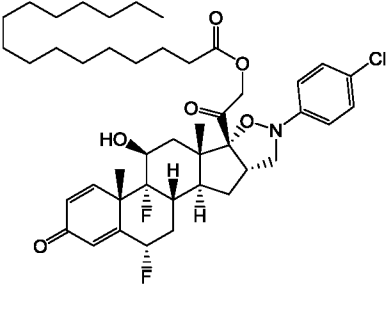
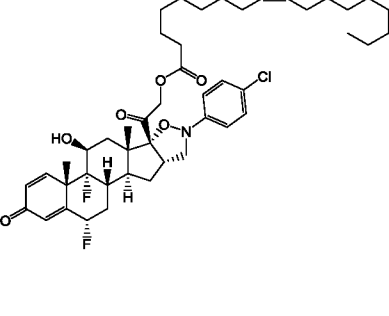
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) м.ч. 7,31-7,45 (м, 2 H), 7,26 (дд, 1 H), 6,98 - 7,10 (м, 2 H), 6,29 (дд, 1 H), 6,08 (с, 1 H), 5,62 (д, 1 H), 5,42-5,78 (м, 1 H), 5,06 (д, 1 H), 4,90 (д, 1 H), 4,18-4,32 (м, 1 H), 4,17 (т, 1 H), 3,44-3,62 (м, 1 H), 2,56-2,71 (м, 2 H), 2,63 (розщ., 1 H), 2,04-2,34 (м, 3 H), 1,84-1,96 (м, 1 H), 1,63-1,83 (м, 1 H), 1,52-1,63 (м, 2 H), 1,50 (с, 3 H), 1,14 (д, 3 H), 1,13 (д, 3 H), 0,94 (с, 3 H)

PX-MC (ECI POS): 604,10 МН+

[α]_D²⁵ = + 58,3 (с 0,2; MeOH)

Сполуки, перелічені в таблиці, одержували так як раніше описано для сполуки 1, шляхом ацилювання проміжної сполуки 2 прийнятними ацилхлоридами:

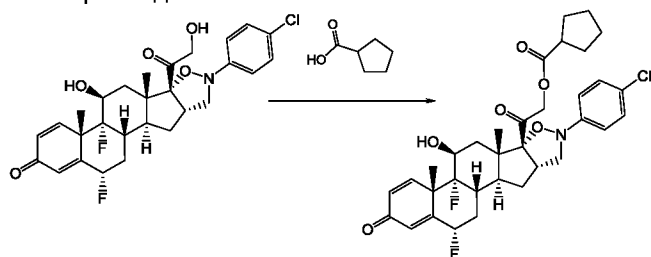
Таблиця 1

Сполука	Структура	Вихід	Аналітичні дані
3		61 %	PX-MC (ECI POS): 590,14 МН+ [α] _D ²⁵ = + 59,7 (с 0,2 MeOH) ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) м.ч. 7,31-7,43 (м, 2 H), 7,26 (дд, 1 H), 6,90-7,10 (м, 2 H), 6,29 (дд, 1 H), 6,08 (с, 1 H), 5,62 (дд, 0 H), 5,45-5,73 (м, 1 H), 5,06 (д, 1 H), 4,90 (д, 1 H), 4,19-4,31 (м, 1 H), 4,17 (т, 1 H), 3,45-3,64 (м, 1 H), 2,56-2,69 (м, 2 H), 2,41 (кв, 2 H), 2,07-2,28 (м, 3 H), 1,82-1,93 (м, 1 H), 1,64-1,81 (м, 1 H), 1,51-1,64 (м, 3 H), 1,50 (с, 3 H), 1,07 (т, 3 H), 0,94 (с, 3 H)
4		70 %	PX-MC (ECI POS): 772,6 МН+ [α] _D ²⁵ = + 65,9 (с 0,2 CHCl ₃) ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) м.ч. 7,31-7,41 (м, 2 H), 7,26 (д, 1 H), 6,98-7,10 (м, 2 H), 6,29 (дд, 1 H), 6,08 (с, 1 H), 5,62 (д, 1 H), 5,43-5,79 (м, 1 H), 5,06 (д, 1 H), 4,89 (д, 1 H), 4,18-4,29 (м, 1 H), 4,17 (т, 1 H), 3,45-3,61 (м, 1 H), 2,55-2,73 (м, 2 H), 2,37 (т, 2 H), 2,03-2,31 (м, 3 H), 1,88 (д, 1 H), 1,62-1,81 (м, 1 H), 1,51-1,62 (м, 4 H), 1,50 (с, 3 H), 1,24 (с, 24 H), 0,93 (с, 3 H), 0,86 (т, 3 H)
5			PX-MC (ECI POS): 798,31 МН+ [α] _D ²⁵ = + 47 (с 0,0765; MeOH) ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) м.ч. 7,30-7,39 (м, 2 H), 7,26 (дд, 1 H), 6,97-7,09 (м, 2 H), 6,29 (дд, 1 H), 6,08 (с, 1 H), 5,62 (д, 1 H), 5,47-5,81 (м, 1 H), 5,21-5,40 (м, 2 H), 5,06 (д, 1 H), 4,88 (д, 1 H), 4,07-4,31 (м, 2 H), 3,52 (кв, 1 H), 2,60 (дд, 2 H), 2,37 (т, 2 H), 2,06-2,26 (м, 3 H), 1,92-2,05 (м, 4 H), 1,87 (д, 1 H), 1,62-1,80 (м, 1 H), 1,50 (с, 3 H), 1,45-1,61 (м, 4 H), 1,26 (м, 20 H), 0,93 (с, 3 H), 0,85 (т, 3 H)

6		56 %	PX-MC (ECI POS): 618,23 МН+ [α] _D ²⁵ = + 68,6 (с 0,2 СНСl ₃) ¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) м.ч. 7,30-7,42 (м, 2 Н), 7,26 (дд, 1 Н), 6,93-7,14 (м, 2 Н), 6,29 (дд, 1 Н), 6,08 (с, 1 Н), 5,62 (д, 1 Н), 5,42-5,79 (м, 1 Н), 5,07 (д, 1 Н), 4,89 (д, 1 Н), 4,23 (м, 1 Н), 4,17 (т, 1 Н), 3,43-3,63 (м, 1 Н), 2,55-2,66 (м, 2 Н), 2,39 (т, 2 Н), 2,00-2,25 (м, 3 Н), 1,88 (д, 1 Н), 1,63-1,81 (м, 1 Н), 1,42-1,61 (м, 4 Н), 1,50 (с, 3 Н), 1,26-1,41 (м, 2 Н), 0,93 (с, 3 Н), 0,81-0,92 (м, 3 Н)
7		47 %	PX-MC (ECI POS): 576,23 МН+ [α] _D ²⁵ = + 53,8 (с 0,2 МеОН) ¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) м.ч. 7,30-7,40 (м, 2 Н), 7,26 (дд, 1 Н), 6,88-7,12 (м, 2 Н), 6,29 (дд, 1 Н), 6,08 (с, 1 Н), 5,62 (дд, 1 Н), 5,39-5,77 (м, 1 Н), 5,05 (д, 1 Н), 4,88 (д, 1 Н), 4,18-4,28 (м, 1 Н), 4,17 (т, 1 Н), 3,46-3,67 (м, 1 Н), 2,58-2,71 (м, 1 Н), 2,60 (дд, 1 Н), 2,12-2,32 (м, 3 Н), 2,10 (с, 3 Н), 1,81-1,94 (м, 1 Н), 1,64-1,81 (м, 1 Н), 1,51-1,64 (м, 2 Н), 1,50 (с, 3 Н), 0,93 (с, 3 Н)
8		29 %	PX-MC (ECI POS): 638,15 МН+ [α] _D ²⁵ = + 66 (с 0,2 МеОН) ¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) м.ч. 7,93 – 8,06 (м, 2 Н), 7,66 – 7,76 (м, 1 Н), 7,49 – 7,63 (м, 2 Н), 7,33 – 7,42 (м, 2 Н), 7,28 (дд, 1 Н), 7,00 – 7,15 (м, 2 Н), 6,30 (дд, 1 Н), 6,09 (с, 1 Н), 5,67 (дд, 1 Н), 5,49 – 5,85 (м, 1 Н), 5,35 (д, 1 Н), 5,17 (д, 1 Н), 4,23 – 4,32 (м, 1 Н), 4,21 (т, 1 Н), 3,47 – 3,65 (м, 1 Н), 2,56 – 2,69 (м, 2 Н), 2,09 – 2,32 (м, 3 Н), 1,91 – 2,04 (м, 1 Н), 1,66 – 1,83 (м, 1 Н), 1,53 – 1,65 (м, 2 Н), 1,51 (с, 3 Н), 1,00 (с, 3 Н)
9		54 %	PX-MC (ECI POS): 592,13 МН+ [α] _D ²⁵ = + 48,6 (с 0,2 МеОН) ¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) м.ч. 7,30 – 7,39 (м, 2 Н), 7,26 (дд, 1 Н), 6,96 – 7,10 (м, 2 Н), 6,29 (дд, 1 Н), 6,08 (с, 1 Н), 5,63 (дд, 1 Н), 5,47 – 5,75 (м, 1 Н), 5,07 (д, 1 Н), 4,94 (д, 1 Н), 4,19 – 4,29 (м, 1 Н), 4,18 (т, 1 Н), 3,74 (с, 3 Н), 3,45 – 3,61 (м, 1 Н), 2,62 – 2,72 (м, 1 Н), 2,61 (дд, 1 Н), 2,04 – 2,29 (м, 3 Н), 1,85 (д, 1 Н), 1,63 – 1,80 (м, 1 Н), 1,51 – 1,63 (м, 2 Н), 1,50 (с, 3 Н), 0,95 (с, 3 Н)

10		66 %	PX-МС (ЕСІ POS): 608,08 МН+ [α] _D ²⁵ = + 50,8 (с 0,2 MeOH) ¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) м.ч. 7,30-7,42 (м, 2 Н), 7,26 (д, 1 Н), 6,94-7,10 (м, 2 Н), 6,29 (дд, 1 Н), 6,08 (с, 1 Н), 5,63 (дд, 1 Н), 5,45-5,78 (м, 1 Н), 5,22 (д, 1 Н), 5,06 (д, 1 Н), 4,19-4,27 (м, 1 Н), 4,18 (м, 1 Н), 3,44-3,62 (м, 1 Н), 2,59-2,72 (м, 1 Н), 2,61 (дд, 1 Н), 2,34 (с, 3 Н), 2,02-2,29 (м, 3 Н), 1,80-1,89 (м, 1 Н), 1,64-1,79 (м, 1 Н), 1,51-1,62 (м, 2 Н), 1,50 (с, 3 Н), 0,94 (с, 3 Н)
11		54 %	PX-МС (ЕСІ POS): 618,13 МН+ [α] _D ²⁵ = + 63,4 (с 0,2 MeOH) ¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) м.ч. 7,29-7,46 (м, 2 Н), 7,26 (дд, 1 Н), 6,94-7,13 (м, 2 Н), 6,29 (дд, 1 Н), 6,08 (с, 1 Н), 5,62 (дд, 1 Н), 5,39-5,81 (м, 1 Н), 5,08 (д, 1 Н), 4,89 (д, 1 Н), 4,21-4,39 (м, 1 Н), 4,17 (т, 1 Н), 3,41-3,63 (м, 1 Н), 2,56-2,70 (м, 2 Н), 2,27 (д, 2 Н), 2,07-2,25 (м, 3 Н), 1,94-2,09 (м, 1 Н), 1,80-1,94 (м, 1 Н), 1,64-1,80 (м, 1 Н), 1,51-1,62 (м, 2 Н), 1,50 (с, 3 Н), 0,94 (с, 3 Н), 0,95 (д, 6 Н)
12		33 %	PX-МС (ЕСІ POS): 618,12 МН+ [α] _D ²⁵ = + 53,6 (с 0,2 MeOH) ¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) м.ч. 7,30-7,41 (м, 2 Н), 7,26 (дд, 1 Н), 6,95-7,12 (м, 2 Н), 6,29 (дд, 1 Н), 6,08 (с, 1 Н), 5,61 (д, 1 Н), 5,48-5,75 (м, 1 Н), 5,06 (д, 1 Н), 4,91 (д, 1 Н), 4,17 (т, 1 Н), 4,09-4,35 (м, 1 Н), 3,53 (кв, 1 Н), 2,56-2,68 (м, 2 Н), 2,04-2,26 (м, 3 Н), 1,89 (д, 1 Н), 1,62-1,80 (м, 1 Н), 1,50 (с, 3 Н), 1,57 (д, 2 Н), 1,19 (с, 9 Н), 0,94 (с, 3 Н)
13		79 %	PX-МС (ЕСІ POS): 652,14 МН+ [α] _D ²⁵ = + 129,6 (с 0,3; ДХМ) ¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) м.ч. 7,13-7,46 (м, 8 Н), 6,76-7,13 (м, 2 Н), 6,28 (дд, 1 Н), 6,08 (с, 1 Н), 5,60 (д, 1 Н), 5,40-5,77 (м, 1 Н), 5,10 (д, 1 Н), 4,93 (д, 1 Н), 4,11-4,31 (м, 2 Н), 3,78 (с, 2 Н), 3,43-3,66 (м, 1 Н), 2,55-2,66 (м, 2 Н), 2,09-2,30 (м, 3 Н), 1,86 (д, 1 Н), 1,72 (д, 1 Н), 1,49 (с, 3 Н), 1,33-1,63 (м, 2 Н), 0,93 (с, 3 Н)
14		60 %	PX-МС (ЕСІ POS): 628,2 МН+ [α] _D ²⁵ = + 34,9 (с 0,2, MeOH) ¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) м.ч. 8,02 (дд, 1 Н), 7,32-7,43 (м, 3 Н), 7,27 (д, 1 Н), 6,98-7,13 (м, 2 Н), 6,73 (дд, 1 Н), 6,30 (дд, 1 Н), 6,09 (с, 1 Н), 5,66 (д, 1 Н), 5,46-5,79 (м, 1 Н), 5,30 (д, 1 Н), 5,11 (д, 1 Н), 4,20 (т, 1 Н), 4,09-4,36 (м, 1 Н), 3,47-3,66 (м, 1 Н), 2,63 (дд, 2 Н), 2,06-2,27 (м, 3 Н), 1,93 (д, 1 Н), 1,64-1,83 (м, 1 Н), 1,56 (дд, 2 Н), 1,51 (с, 3 Н), 0,97 (с, 3 Н)

Приклад 2



Проміжна сполука 2 Сполука 15

Одержання 2-[(4aS, 4bR, 5S, 6aS, 6bR, 9aS, 10aS, 10bS, 12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b, 12-дифлуор-5-гідрокси-4а, 6а-диметил-2-оксо-2,4а, 4b, 5,6,6а, 8,9,9а, 10,10а, 10b, 11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетилового естеру циклопентанкарбонової кислоти (сполука 15)

Циклопентанкарбонову кислоту (137 мг, 1,2 ммоль, 1,2 екв.) розчиняли в ДМФ (5 мл), додавали 1-гідроксибензотриазолу гідрат (162 мг, 1,2 ммоль, 1,2 екв.) та реакційну суміш перемішували 20 хвилин. Проміжну сполуку 2 (534 мг, 1 ммоль), 4-(диметиламіно)піридин (305 мг, 2,5 ммоль, 2,5 екв.) та EDC*HCl (230 мг, 1,2 ммоль, 1,2 екв.) додавали в даному порядку, та реакційну суміш перемішували при к.т. протягом ночі. Перетворення контролювали за допомогою ТШХ аналізу (Гекс./EtOAc 7/6). Реакцію гасили 0,6N HCl, та продукт екстрагували EtOAc двічі. Зібрані органічні фази промивали NaHCO₃ насиченим розчином, сольовим розчином та сушили над безводним Na₂SO₄. Сирий продукт чистили, обробляючи 1N NaOH (10 мл), піридином (який застосовували для переносу циклопентанкарбонової кислоти у водний шар, 2 мл), та EtOAc (30 мл). Органічний шар промивали двічі водою, та фільтрували через шар оксиду силіцію. Сполуку 15 одержували у вигляді твердої речовини, яку сушили в вакуумі при 50 °C протягом 2 годин (300 мг, вихід 47,6 %).

PX-МС (ESI POS): 630,10 МН+

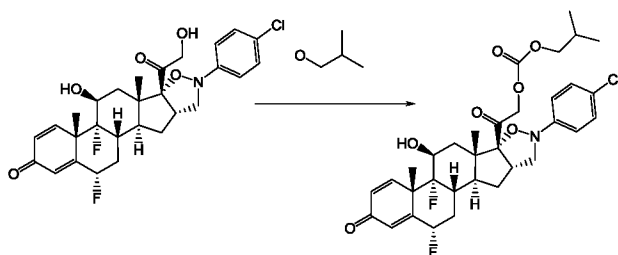
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 7,34 (д, J=8,82 Гц, 2 H), 7,19-7,28 (м, 1 H), 7,04 (д, J=8,82 Гц, 2 H), 6,18-6,37 (м, 1 H), 5,97-6,13 (м, 1 H), 5,46-5,75 (м, 2 H), 4,78-5,17 (м, 2 H), 4,06-4,31 (м, 2 H), 3,42-3,55 (м, 1 H), 2,78-2,93 (м, 1 H), 2,54-2,74 (м, 2 H), 2,09 (м, 3 H), 1,49 (м, 15 H), 0,93 (с, 3 H).

Сполуки, перелічені в таблиці 2, одержували так, як описано раніше для сполуки 15, виходячі з відповідної карбонової кислоти:

Таблиця 2

Сполука	Структура	Вихід	Аналітичні дані
16		71 %	PX-МС (ESI POS): 602,2 МН+ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,26-7,37 (м, 2 H), 7,14-7,24 (м, 1 H), 6,90-7,05 (м, 2 H), 6,15-6,40 (м, 1 H), 5,99-6,06 (м, 1 H), 5,39-5,72 (м, 2 H), 4,74-5,12 (м, 2 H), 4,03-4,22 (м, 2 H), 3,39-3,57 (м, 1 H), 2,50-2,70 (м, 2 H), 1,94-2,22 (м, 3 H), 1,76-1,90 (м, 1 H), 1,59-1,73 (м, 2 H), 1,36-1,56 (м, 5 H), 0,71-1,01 (м, 7 H).
17		46 %	PX-МС (ESI POS): 639,2 МН+ ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 8,76-8,95 (м, 2 H), 7,76-7,88 (м, 2 H), 7,37 (д, J=8,82 Гц, 2 H), 7,23-7,31 (м, 1 H), 7,09 (д, J=8,82 Гц, 2 H), 6,24-6,35 (м, 1 H), 6,09 (с, 1 H), 5,51-5,76 (м, 2 H), 5,11-5,45 (м, 2 H), 4,09-4,32 (м, 2 H), 3,48-3,65 (м, 1 H), 2,59-2,75 (м, 2 H), 2,12-2,36 (м, 3 H), 1,89-2,06 (м, 1 H), 1,51 (м, 6 H), 0,98 (с, 3 H).

Приклад 3



Проміжна сполука 2 Сполука 18

Одержання Ізобутилметилкарбонату 2-[(4aS, 4bR, 5S, 6aS, 6bR, 9aS, 10aS, 10bS, 12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b, 12-дифлуор-5-гідрокси-4а, 6а-диметил-2-оксо-2,4а, 4b, 5,6,6а, 8,9,9а, 10,10а, 10b, 11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетилового естеру (сполука 18)

До проміжної сполуки 2 (350 мг, 0,66 ммоль) в ТГФ (3 мл) додавали порціями при к.т. CDI (127 мг, 0,79 ммоль, 1,2 екв.). Реакційну суміш перемішували 1 години: перетворення детектували за допомогою ТШХ аналізу (EtOAc 100 %). До реакційної суміші додавали ізобутиловий спирт (1,0 мл, 10 ммоль) при 0 °С та перемішували протягом 1 години при к.т. Спостерігали сліди бажаного продукту. Реакційну суміш потім нагрівали до 50 °С протягом чотирьох годин: перетворення зростало. Через 12 годин при 50 °С детектували завершення перетворення за допомогою ТШХ аналізу (гексан/EtOAc 3/7). Розчинник випаровували в вакуумі, та сирий продукт обробляли EtOAc/H₂O. Зібрані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, сирий продукт чистили, пропускаючи через шар оксиду силіцію, одержуючи сполуку 18 (240 мг, вихід 58 %).

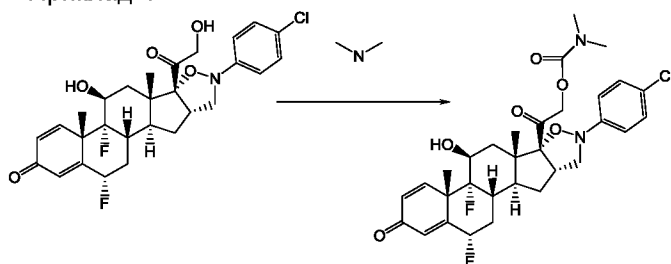
PX-MC (ESI POS): 634,2 PX-MC

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 7,34 (д, J=8,82 Гц, 2 H), 7,20-7,30 (м, 1 H), 7,04 (д, J=8,82 Гц, 2 H), 6,21-6,37 (м, 1 H), 6,00-6,12 (м, 1 H), 5,47-5,72 (м, 2 H), 4,83-5,17 (м, 2 H), 4,10-4,29 (м, 2 H), 3,91 (дд, J=6,62, 0,88 Гц, 2 H), 3,43-3,60 (м, 1 H), 2,55-2,74 (м, 2 H), 2,04-2,29 (м, 3 H), 1,81-1,99 (м, 2 H), 1,64-1,76 (м, 1 H), 1,49 (м, 5 H), 0,81-0,96 (м, 9 H).

Сполука 19 одержували так, як описано раніше для сполуки 18, виходячи з гексилового спирту:

Сполука	Структура	Вихід	Аналітичні дані
19		30 %	PX-MC (ESI POS): 662,2 MH+ ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.ч. 7,33 (с, 2 H), 7,18-7,29 (м, 1 H), 7,00-7,11 (м, 2 H), 6,22-6,37 (м, 1 H), 6,02-6,11 (м, 1 H), 5,49-5,77 (м, 2 H), 4,79-5,17 (м, 2 H), 4,14-4,27 (м, 2 H), 4,04-4,13 (м, 2 H), 3,44-3,62 (м, 1 H), 2,53-2,68 (м, 2 H), 2,03-2,29 (м, 3 H), 1,77-1,90 (м, 1 H), 1,49 (м, 8 H), 1,22-1,36 (м, 6 H), 0,76-0,99 (м, 6 H).

Приклад 4



Проміжна сполука 2 Сполука 20

Одержання диметилкарбамату 2-[(4aS, 4bR, 5S, 6aS, 6bR, 9aS, 10aS, 10bS, 12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b, 12-дифлуор-5-гідрокси-4а, 6а-диметил-2-оксо-2,4а, 4b, 5,6,6а, 8,9,9а, 10,10а,

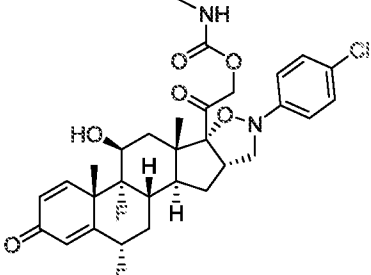
10b, 11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрин-6b-іл]-2-оксоетилового естеру (сполука 20)

До проміжної сполуки 2 (310 мг, 0,58 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) порціями додавали при к.т. CDI (111 мг, 0,70 ммоль, 1,2 екв.). Реакційну суміш перемішували 1 годину: завершення перетворення детектували за допомогою ТШХ аналізу (EtOAc 100 %). CH_2Cl_2 випаровували в вакуумі, та сирий продукт розчиняли в ТГФ (2 мл) та потім додавали 2 М розчин диметиламіну в ТГФ при 0 °С (1,15 мл, 2,32 ммоль) та перемішували 1 години при к.т. завершення перетворення детектували за допомогою ТШХ аналізу (гексан/ EtOAc 2/8). Розчинник випаровували в вакуумі, та сирий продукт обробляли $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$. Зібрані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , сирий продукт чистили, пропускаючи через шар оксиду силіцію, потім одержану бежеву тверду речовину розтирали в суміші гексан/етилацетат (8/2, 8 мл) протягом однієї ночі. Відфільтровану тверду речовину сушили в вакуумі при 50 °С до постійної ваги, одержуючи сполуку 20 (200 мг, вихід 57 %)

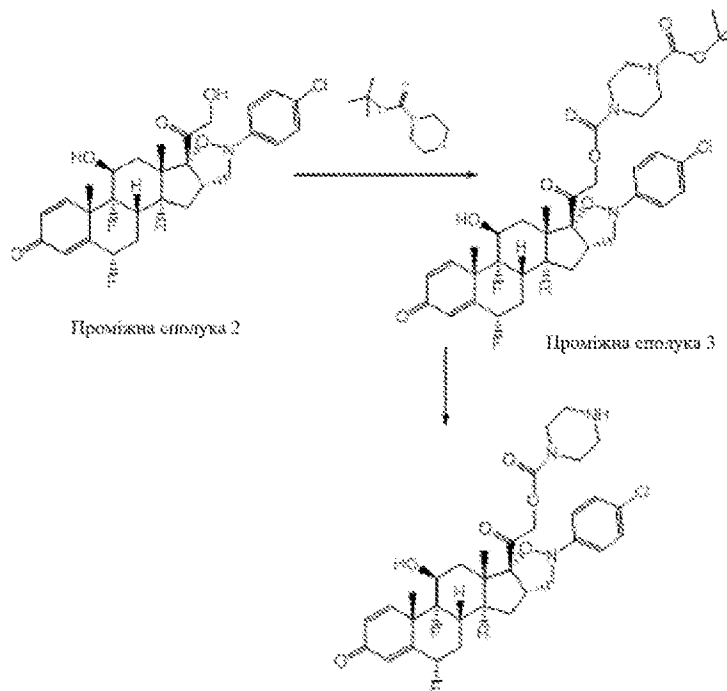
PX-МС (ESI POS): 605,2 PX-МС

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 7,31-7,44 (м, 2 H), 7,21-7,30 (м, 1 H), 6,99-7,07 (м, 2 H), 6,20-6,43 (м, 1 H), 6,01-6,12 (м, 1 H), 5,47-5,76 (м, 2 H), 4,69-5,10 (м, 2 H), 4,08-4,25 (м, 2 H), 3,43-3,59 (м, 1 H), 2,80-3,00 (м, 6 H), 2,55-2,72 (м, 2 H), 2,03-2,28 (м, 3 H), 1,83-1,96 (м, 1 H), 1,65-1,81 (м, 1 H), 1,49 (м, 5 H), 0,93 (с, 3 H).

Сполуку 21 одержували так, як описано раніше для сполуки 20, виходячи з метиламіну:

Сполука	Структура	Вихід	Аналітичні дані
21		56,3 %	PX-МС (ESI POS): 591,1 МН+ ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 7,34 (д, $J=8,82$ Гц, 2 H), 7,15-7,28 (м, 2 H), 7,03 (д, $J=8,82$ Гц, 2 H), 6,19-6,41 (м, 1 H), 6,02-6,12 (м, 1 H), 5,45-5,75 (м, 2 H), 4,62-5,07 (м, 2 H), 4,12-4,28 (м, 2 H), 3,40-3,56 (м, 1 H), 2,58 (м, 5 H), 2,05-2,34 (м, 3 H), 1,84-1,96 (м, 1 H), 1,56-1,77 (м, 1 H), 1,49 (с, 5 H), 0,93 (с, 3 H).

Приклад 5



Сполука 22
Одержання 2-[(4aS, 4bR, 5S, 6aS, 6bR, 9aS, 10aS, 10bS, 12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b, 12-дифлуор-5-гідрокси-4а, 6а-диметил-2-оксо-2,4а, 4b, 5,6,6а, 8,9,9а, 10,10а, 10b, 11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрин-6b-іл]-2-оксоетилового естеру

піперазин-1-карбонової кислоти (сполука 22)

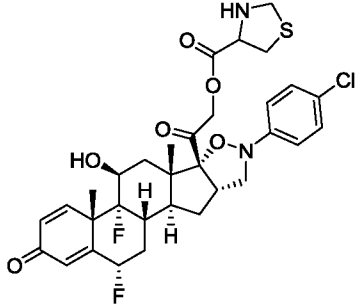
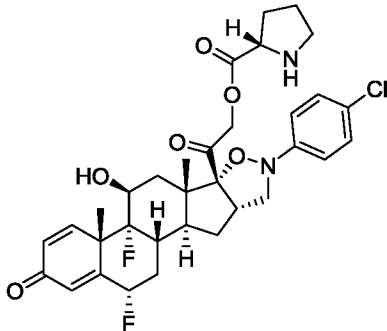
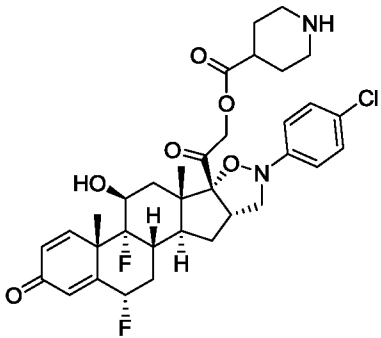
До проміжної сполуки 2 (500 мг, 0,94 ммоль) в ТГФ (3,5 мл) порціями додавали при к.т. CDI (180 мг, 1,12 ммоль, 1,2 екв.). Реакційну суміш перемішували 1 години: завершення перетворення в активовану проміжну сполуку детектували за допомогою ТШХ аналізу (Гексан:EtOAc 3/7). Реакційну суміш охолоджували до 10 °С та потім додавали трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат (174 мг, 0,94 ммоль, 1,0 екв.) та перемішували при к.т. протягом ночі. Перетворення детектували за допомогою ТШХ аналізу (гексан/EtOAc 3/7). Розчинник випаровували в вакуумі, та сирий продукт обробляли EtOAc/H₂O. Зібрані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, та сиру проміжну сполуку 3 використовували на наступній стадії без додаткової очистки (260 мг, вихід 37 %).

Розчин проміжної сполуки 3 (260 мг, 0,35 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) охолоджували до 0 °С, та додавали по краплям триметилсилілтрифлуорметансульфонат (63 мкл, 1,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 0 °С та потім гасили демінералізованою водою. Органічний шар промивали насиченим розчином NaHCO₃ та потім демінералізованою водою, сушили над безводним Na₂SO₄, одержуючи сиру сполуку, яку чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на силікагелі (елююючи EtOAc/TEA 99:1) та сушили в вакуумі при 50 °С до постійної ваги, одержуючи сполуку 22 (190 мг, 84 % вихід)

PX-MC (ESI POS): 646,4 MH⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 7,33 (д, J=8,82 Гц, 3 H), 7,03 (д, J=8,82 Гц, 2 H), 6,19-6,39 (м, 1 H), 6,07 (с, 1 H), 5,46-5,76 (м, 2 H), 4,76-5,14 (м, 2 H), 4,05-4,28 (м, 2 H), 3,41-3,60 (м, 1 H), 3,18-3,30 (м, 5 H), 2,66 (м, 6 H), 1,95-2,28 (м, 3 H), 1,81-1,95 (м, 1 H), 1,57-1,79 (м, 1 H), 1,48 (м, 5 H), 0,93 (с, 3 H).

Сполуки, наведені в наступній таблиці, одержували так, як описано раніше для сполука 22, виходячи з відповідної проміжної сполуки:

Сполука	Структура	Вихід	Аналітичні дані
23		26 %	PX-MC (ESI POS): 649,4 MH ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.ч. 7,17-7,40 (м, 3 H), 6,88-7,11 (м, 2 H), 6,21-6,34 (м, 1 H), 5,99-6,13 (м, 1 H), 5,44-5,74 (м, 2 H), 4,99-5,23 (м, 3 H), 4,04-4,34 (м, 2 H), 3,39-3,64 (м, 1 H), 3,06-3,25 (м, 3 H), 2,81-2,92 (м, 1 H), 2,70-2,79 (м, 1 H), 2,54-2,66 (м, 2 H), 2,03-2,29 (м, 3 H), 1,80-1,92 (м, 1 H), 1,64-1,78 (м, 1 H), 1,49 (м, 5 H), 0,93 (с, 3 H)
24		27 %	PX-MC (ESI POS): 631,2 MH ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.ч. 7,34 (м, 3 H), 7,04 (д, J=8,82 Гц, 2 H), 6,22-6,41 (м, 1 H), 6,08 (с, 1 H), 5,41-5,78 (м, 2 H), 4,74-5,18 (м, 2 H), 4,08-4,26 (м, 2 H), 3,69-3,84 (м, 1 H), 3,42-3,59 (м, 1 H), 2,71-2,96 (м, 2 H), 2,54-2,69 (м, 2 H), 1,96-2,25 (м, 5 H), 1,80-1,93 (м, 2 H), 1,60-1,75 (м, 3 H), 1,49 (м, 5 H), 0,93 (с, 3 H)
25		31 %	PX-MC (ESI POS): 645,3 MH ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.ч. 7,34 (д, J=8,82 Гц, 3 H), 7,04 (д, J=8,82 Гц, 2 H), 6,21-6,42 (м, 1 H), 6,08 (с, 1 H), 5,42-5,86 (м, 2 H), 4,80-5,12 (м, 2 H), 4,01-4,30 (м, 2 H), 3,41-3,58 (м, 1 H), 2,81-2,97 (м, 2 H), 2,52-2,74 (м, 2 H), 2,31-2,47 (м, 2 H), 1,90-2,27 (м, 6 H), 1,63-1,78 (м, 3 H), 1,49 (м, 7 H), 0,93 (с, 3 H)

Пояснення умовних позначень

* ЯМР

с = синглет

д = дублет

5 т = триплет

кв = квартет

дд = дублет дублетів

м = мультиплет

ш = широкий

10 ECI-POS=електроспрей позитивна іонізація

RX-МС = різнна хроматографія-мас-спектрометрія

ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СПОЛУК ЗА ВИНАХОДОМ

Дослідження in vivo

Приклад 6

15 Легенева нейтрофілія, індукована ліпополісахаридом (LPS)

Ефективність та тривалість дії сполук, описаних в представленому винаході оцінювали in vivo в моделі гострої запалення легень, дотримуючись способу, описаного в Am. J. Respir. Crit. Care Med. Vol 162. pp1455-1461, 2000, з невеликими модифікаціями.

Дослідження проводили на самцях щурів лінії Спраг Доулі (200 г).

20 Внутрішньотрахеальне введення LPS в результаті призводило до статистично значного збільшення концентрації нейтрофілів в BALF, що є характерною ознакою при гострому протіканні запалення легень.

Для оціночного дослідження дози глюкокортикоїду, що продукує 75 % інгібування (ED75 доза), сполуки (0,01-1 мкмоль/кг маси тіла) вводили внутрішньотрахеально як суспензію (0,2 % Твін 80 в NaCl 0,9 %) за 1 годину до введення провокаційної проби LPS.

25 Будували криву доза-відповідь інгібіторної ефективності досліджуваних сполук на легеневій нейтрофілії, індукованій LPS, та дозу ED50 глюкокортикоїду брали як міру ефективності в даному біоаналізі. Значення дози ED50 для деяких представлених сполук за представленим винаходом становили від 0,05 до 0,16 мкмоль/кг маси тіла.

30 В другій серії експериментів, призначених для оцінки тривалості дії, сполуки вводили у вигляді суспензії внутрішньотрахеально, дозою ED75, вводили за 24 год. до введення провокаційної проби LPS. Сполуки, що викликали найбільшу зацікавленість, були активними (відсоток інгібування вищий, ніж 50 %), коли їх вводили за 24 год. до введення провокаційної проби LPS.

35 Дослідження in vitro

Приклад 7

Протокол транслокаційного аналізу глюкокортикоїдного рецептора (GR)

Кількісне вимірювання ядерної транслокації GR сполук за представленим винаходом здійснювали відповідно до ASSAY Drug Devel. Technol., 4(3), 263-272, 2006, застосовуючи новий GR-транслокаційний аналіз на основі клітин в форматі ферментної фрагментарної комплементції (EFC), який розроблено DiscoveRx (Fremont, CA).

За відсутності глюкокортикоїду, глюкокортикоїдний рецептор (GR) знаходиться в цитозольному утвореному комплексі з різними протеїнами теплового шоку.

45 Коли глюкокортикоїд дифундує крізь клітинну мембрану в цитоплазму та зв'язується з глюкокортикоїдним рецептором (GR), це в результаті призводить до вивільнення протеїнів теплового шоку та транслокації в ядрах, де він модулює генну транскрипцію.

DiscoveRx аналіз використовує EFC b-галактозидазу (b-gal) як індикатор GR-транслокації в рекомбінантні CHO-K1 біосенсорні клітини. Фрагмент ферментного акцептора (EA) b-gal знаходиться в ядрі, як створений за рахунок застосування відповідної серії послідовності додавань та модифікацій. Маленький пептидний фрагмент ферментного донора (ED) b-gal був злитий безпосередньо з С-кінцем GR, та був локалізованим в цитоплазмі за відсутністю рецепторного сигналу. Після зв'язування з GR лігандом, комплекс транслокується в ядро, де активність інтактного ферменту відновлювали шляхом комплементції та детектували активність b-gal.

55 Клітини CHO-K1, які стабільно експресують фрагмент NLS-ферментного акцептора (EA) b-gal та фрагмент GR-ферментного донора (ED) b-gal витримували в середовищі F12 (Invitrogen, Carlsbad, CA) при 37°C в зволоженій атмосфері, яка містить 5 % CO₂ та 95 % повітря. Середовище містило 10 % FBS, 2 mM L-глутаміну, 50 од./мл пеніциліну 50 мкг/мл стрептоміцину, та 250 мкг/мл гідроміцину та 500 мкг/мл G418 (Invitrogen).

60 GR-транслокацію вимірювали, застосовуючи PathHunter набір для детектування, який

містить реагент, що пермеабілізує клітинну мембрану, та бета-gal субстрат (DiscoverX, Fremont, CA). Всі сполуки скринінгували, використовуючи різні концентрації, які знаходяться в діапазоні від 10^{-11} до 10^{-6} М. Аналіз проводили в 48-лунках (105 клітин/лунка). Інкубування зі сполуками, які скринінгували, проводили при 37°C протягом двох годин. Детектування робили шляхом додавання буферу детектування з набору, який поставляється DiscoverX, та інкубування при к.т. протягом однієї години. Люмінесценцію детектували застосовуючи CENTRO LB 960 мікропланшетний рідер (Berthold Technologies).

Статистичний аналіз та визначення EC50 здійснювали, використовуючи програмне забезпечення Graphpad Software Prism-версія 3.0 (San Diego, CA).

Деякі представлені сполуки за винаходом, які аналізували на GR транслокацію, показали значення EC50, які становлять від 3,2 нМ до 207 нМ.

Приклад 8

Інгібування продукування оксиду нітрогену, індукованого LPS в RAW 264.7 макрофагах
Модель *in vitro* на основі макрофагальних мишачих клітин лінії RAW 264.7 застосовували для дослідження протизапальних ефектів кортикостероїдів за представленим винаходом.

Під час запального процесу, генеруються великі кількості оксиду нітрогену (NO) за рахунок індукційбельних ізоформ синтази NO (iNOS). Бактеріальний ліпополісахарид (LPS), як правило, використовували в експериментальних умовах, щоб стимулювати запальні реакції в макрофагах.

Клітини вирощували в культуральному середовищі (RPMI, доповненому інактивованою теплою 10 % ембріональною телячою сироваткою, 2 мМ глутаміну, 100 од./мл пеніциліну та 0,1 мг/мл стрептоміцину) без фенолу червоного. Клітинної стимуляції добивались шляхом інкубування клітин протягом 24 годин з LPS до кінцевих концентрацій, які знаходяться в діапазоні від 100 нг/мл. Лікування сполуками за винаходом здійснювали шляхом додавання таких сполук, розчинених в ДМСО (0,1 % кінцева концентрація) до кінцевих бажаних концентрацій за 15 хвилин до піддавання дії LPS. Як індекс продукування оксиду нітрогену, вимірювали концентрацію нітрилу в кондиційованому середовищі застосовуючи калориметричну реакцію Грісса (J. Neuroimmunol., 150, 29-36, 2004).

Статистичний аналіз та визначення EC50 здійснювали, використовуючи програмне забезпечення Graphpad Software Prism версія 3.0 (San Diego, CA). Досліджувані значення IC50 для деяких представлених сполук за винаходом становили від 12,2 до 151 нМ.

Приклад 9

Протокол аналізу вивільнення інтерлейкіну-8 (IL-8)

Для того, щоб оцінити протизапальні ефекти нових інгаляційних кортикостероїдів, ми оцінили вибір даних сполук щодо інгібування вивільнення IL-8, індуковане TNF α , з клітин гладких м'язів дихальних шляхів людини (ASMCs).

hASMCs, які піддавали дії різних запальних медіаторів (фактору некрозу пухлини (TNF)- α або IL-1 β), можуть переносити фенотипові зміни та секретувати хемокини та цитокини, які можуть брати участь в або назавжди зберігати запальні зміни слизової оболонки за рахунок активації та поповнення запальних клітин (Damera et al., 2009; Howarth et al., 2004; Chung, 2000; Koyama et al., 2000).

Поточні факти показують, що секреція хемокинів та цитокинів, яка індукується запальними медіаторами, інгібується глюкокортикоїдами в hASMCs та легеневиими фібробластами (John et al., 1998; Spoelstra et al., 2002; Tobler et al., 1992). Стероїди можуть інгібувати індуковану цитокинами секрецію хемокинів за допомогою безпосереднього інгібітору взаємодії між активованими глюкокортикоїдними рецепторами та активованими факторами транскрипції, такими як ядерний фактор капа-В та протеїн-активатор-1, які модулювали експресію запального гена. Крім того, глюкокортикоїди можуть регулювати експресію хемокіну шляхом зменшення стабільності мРНК за рахунок швидкого індукування потужного ендогенного інгібітора p38 MAP-кінази, MKP-1, який є одним з генів, які транс-активуються стероїдами (King et al., 2009).

Первинні клітини гладких м'язів дихальних шляхів людини (ASMCs) були придбані у компанії LONZA (Basel, CH) та культивовані в середовищі DMEM, доповненому 10 % ембріональною телячою сироваткою, 2 мМ глутаміну, 100 од. пеніциліну та 100 мкг/мл стрептоміцину (Invitrogen), в атмосфері з 95 % повітря та 5 % CO₂ при 37 °C.

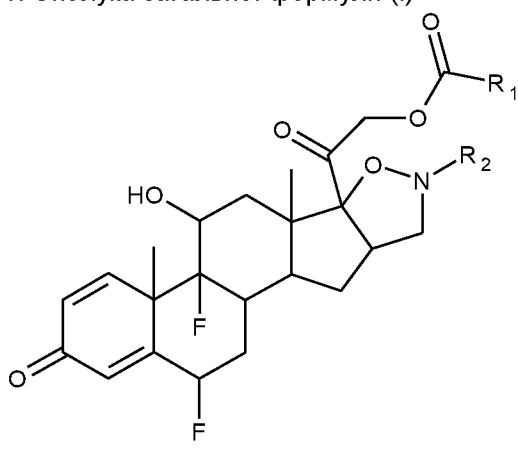
ASMCs висівали в 0,5 мл DMEM, що містить 10 % FBS в 48-лункові планшети з культурою тканини з щільністю 104 клітини/лунка та ростили протягом 24 годин при 37 °C з 5 % CO₂. Потім клітини знаходились в безсироватковому середовищі протягом 18 годин перед обробкою різною концентрацією LAGRA (10-12М-10-6М, кінцева ДМСО концентрація 0,1 %) протягом 60 хвилин перед стимуляцією TNF α (0,1 нг/мл, як кінцева концентрація для ASMCs). Після 18 годин інкубування в DMEM вільному від сироватки, аналізували вивільнення IL8 в супернатант,

застосовуючи ELISA набір (Invitrogen). Ефективності сполук виражали як концентрацію, здатну до інгібування половини максимального (50 %) вивільнення IL8 [IC50] по кривій доза-відповідь, яку одержують після стимулювання TNF α .

Всі встановлені значення представляють собою середні значення $\pm$ середня квадратична похибка середнього (SEM). Ефективності сполук (виражені як половина максимальної (50 %) концентрації інгібітору [IC50]) одержували з нелінійного ітерактивного аналізу за чотирма параметрами побудови кривої із застосуванням програмного забезпечення Prism (Graph Pad Software, San Diego, CA). Статистичний аналіз, побудову та аналіз сигмовидних кривих здійснювали із застосуванням програмного забезпечення Prism (Graph Pad Software, San Diego, CA).

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука загальної формули (I)



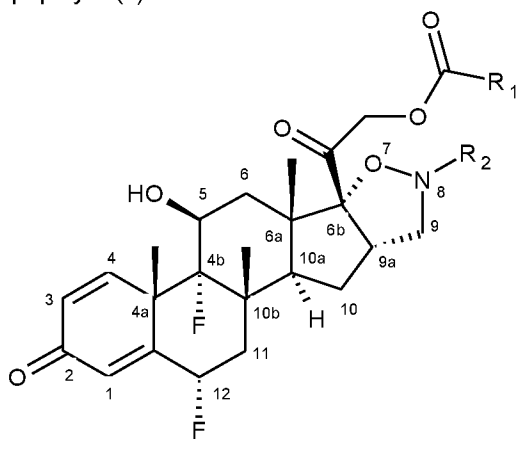
в якій

R₁ вибирають з групи, що складається з лінійного або розгалуженого (C₁-C₁₆)алкілу, лінійного або розгалуженого (C₂-C₁₈)алкенілу, -OR₆, арилу, арил(C₁-C₁₆)алкілу, -SR₆, -N(R₄)(R₅), (C₃-C₈)циклоалкілу, (C₃-C₈)гетероциклоалкілу та гетероарилу, де необов'язково один або більше атомів гідрогену є заміщеними на (C₁-C₆)алкіл, та

де R₄ та R₅ незалежно вибирають з H або лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкілу, та R₆ є лінійним або розгалуженим (C₁-C₁₆)алкілом;

R₂ є арилом, необов'язково заміщеним одним або більше атомами галогену; або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, в якій стереогенні карбони мають таку стереохімію, як зображено в загальній формулі (I')



3. Сполука за п. 1 або п. 2, в якій R₁ вибирають з групи, що складається з метилу, ізопропілу, етилу, квіндецилу, бутилу, гексила, гептадеценілу, метокси, метилсульфанілу, ізобутилу, ізопентилу, трет-бутилу, метиламіно, диметиламіно, фенілу, циклопропілу, циклопентилу, метилпропанокси, бензилу, піридилу, піперазинілу, піперидинілу, піролідинілу, тiazолідинілу та фурилу; та R₂ являє собою п-хлорфеніл; або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-3, вибрана з групи, що включає:

- метил 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетилкарбамату;
- 5 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетиловий естер піперазин-1-карбонової кислоти;
- 10 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетиловий естер тіазолідин-4-карбонової кислоти;
- 15 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-хлорфеніл)-4b,12-дифлуор-5-гідрокси-4а,6а-диметил-2-оксо-2,4а,4b,5,6,6а,8,9,9а,10,10а,10b,11,12-тетрадекагідро-7-окса-8-азапенталено[2,1-а]фенантрен-6b-іл]-2-оксоетиловий естер проліну;
- або її фармацевтично прийнятна сіль.
5. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку, що визначена за будь-яким одним з пп. 1-4, разом з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями та/або ексципієнтами.
- 20 6. Комбінація сполуки, що визначена за будь-яким одним з пп. 1-4, з одним або більше активними інгредієнтами, вибраними з класів бета-2-агоністів, антимускаринових агентів, інгібіторів мітогенактивованих протеїнкіназ (Р38 MAP-кіназа), інгібіторів ядерного фактора каппа-В кіназної субодиниці бета (IKK2), інгібіторів еластази нейтрофілів людини (HNE), інгібіторів фосфодіестерази 4 (PDE4), модуляторів лейкотриєну, нестероїдних протизапальних агентів (NSAID), протикашльових агентів, регуляторів слизу, муколітиків,
- 25 відхаркувальних/мукокінетичних модуляторів, пептидних муколітиків, антибіотиків, інгібіторів JAK, інгібіторів SYK, інгібіторів PI3Кдельта або PI3Кгамма, М3-антагоністів/бета2-агоністів (MABA) та М3-антагоністів/PDE4-інгібіторів (MAPI).
7. Сполука, що визначена за будь-яким одним з пп. 1-4, для застосування як лікарського засобу.
- 30 8. Сполука, що визначена за будь-яким одним з пп. 1-4, для застосування в попередженні та/або лікуванні будь-якого захворювання, в яке є включеним зменшення кількості, активності та рухливості запальних клітин.
9. Сполука, що визначена за будь-яким одним з пп. 1-5, для застосування в попередженні та/або лікуванні респіраторного захворювання.
- 35 10. Сполука, що визначена за будь-яким одним з пп. 1-4, для застосування в попередженні та/або лікуванні астми та ХОЗЛ.
11. Пристрій, що включає фармацевтичну композицію за п. 5, який може являти собою одно- або багатодозовий сухий порошковий інгалятор, інгалятор з відміряною дозою або тонкий аерозольний небулайзер.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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