



(19) **UA** (11) **82 917** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200606755, 16.12.2004

(24) Дата начала действия патента: 26.05.2008

(30) Приоритет: 18.12.2003 US 60/531,270

(46) Дата публикации: 26.05.2008_{A61K} 31/44

20060101CFI20070115ВНУА C07D 401/12

20060101ALI20070115ВНУА C07D 401/14

20060101ALI20070115ВНУА

(86) Заявка PCT:

PCT/US2004/042321, 20041216

(72) Изобретатель:

Сюе Чу-Бяо, US,

Меткаф Брайан, US,

Хан Ами Ци, US,

Робинсон Дариус Дж., US,

Чжен Чаншен, US,

Ван Аньлай, US,

Чжан Инсинь, US

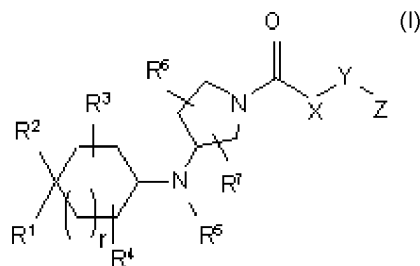
(73) Патентовладелец:

ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШИН, US

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 3-ЦИКЛОАЛКИЛАМИНОПИРРОЛИДИНА КАК МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ ХЕМОКИНОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к производным 3-циклоалкиламинопирролидина формулы I, где R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X, Y и Z являются такими, как определено в описании, и являются полезными в качестве модуляторов рецепторов хемокинов и, более конкретно, в качестве модуляторов рецептора CCR2 и/или CCR5. Соединения и композиции в соответствии с изобретением могут связываться с рецепторами хемокинов, например, с рецепторами хемокинов CCR2 и/или CCR5, и полезны для лечения заболеваний, связанных с хемокином, например, с активностью CCR2 и/или CCR5, таких атеросклероз, рестеноз, волчанка, отторжение трансплантата органа и ревматоидный артрит.



Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2008, N 10, 26.05.2008. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **82 917** (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: a200606755, 16.12.2004

(24) Effective date for property rights: 26.05.2008

(30) Priority: 18.12.2003 US 60/531,270

(46) Publication date: 26.05.2008_{A61K} 31/44

20060101CFI20070115BHUA C07D 401/12

20060101ALI20070115BHUA C07D 401/14

20060101ALI20070115BHUA

(86) PCT application:

PCT/US2004/042321, 20041216

(72) Inventor:

XUE CHU-BIAO, US,
METCALF BRIAN W, US,
HAN AMY QI, US,
ROBINSON DARIUS J, US,
ZHENG CHANGSHENG, US,
ANLAI, US,
ZHANG YINGXIN, US

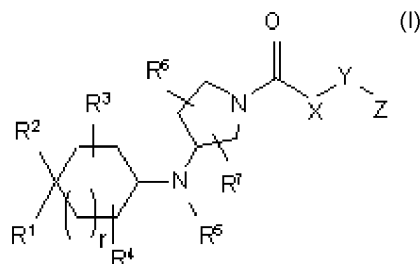
(73) Proprietor:

INCYTE CORPORATION, US

(54) **3-CYCLOALKYLAMINOPYRROLIDINE DERIVATIVES AS MODULATORS OF CHEMOKINE RECEPTOR**

(57) Abstract:

The present invention relates to 3-cycloalkylaminopyrrolidine derivatives of the formula I: (wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X, Y and Z are as defined herein) which are useful as modulators of chemokine receptor activity. In particular, these compounds are useful as modulators of chemokine receptors and more specifically as modulators of the CCR2 and/or CCR5 receptor. The compounds and compositions of the invention may bind to chemokine receptors, e.g., the CCR2 and/or CCR5 chemokine receptors, and are useful for treating diseases associated with chemokine, e.g., CCR2 and/or CCR5, activity, such as atherosclerosis, restenosis, lupus, organ transplant rejection and rheumatoid arthritis.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2008, N 10, 26.05.2008. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **82 917** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
a200606755, 16.12.2004

(24) Дата набуття чинності: 26.05.2008

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 18.12.2003 US 60/531,270

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 26.05.2008^{A61K} 31/44
20060101CFI20070115BNUA C07D 401/12
20060101ALI20070115BNUA C07D 401/14
20060101ALI20070115BNUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору PCT:
PCT/US2004/042321, 20041216

(72) Винахідник(и):
Сюе Чу-Бяо, US,
Меткаф Брайан, US,
Хан Амі Ці, US,
Робінсон Даріус Дж., US,
Чжен Чаншен, US,
Ван Аньлай, US,
Чжан Інсінь, US

(73) Власник(и):
ІНСАЙТ КОРПОРЕЙШН, US

(54) ПОХІДНІ 3-ЦИКЛОАЛКІЛАМІНОПІРОЛІДИНУ ЯК МОДУЛЯТОРИ РЕЦЕПТОРІВ ХЕМОКІНІВ

(57) Реферат:
Винахід належить до похідних
3-циклоалкіламінопіролідину формули I, де R¹,
R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X, Y і Z є такими, як
визначено в описі, які корисні як модулятори
активності рецепторів хемокінів. Зокрема, дані
сполуки корисні як модулятори рецепторів
хемокінів і, більш конкретно, як модулятори

рецептора CCR2 і/або CCR5. Сполуки і композиції
винаходу можуть зв'язуватися з рецепторами
хемокінів, наприклад з рецепторами хемокінів
CCR2 і/або CCR5, і корисні для лікування
захворювань, пов'язаних з хемокіном, наприклад, з
активністю CCR2 і/або CCR5, таких як
атеросклероз, рестеноз, вовчак, відторгнення
трансплантата органа і ревматоїдний артрит.

Опис винаходу

Даний винахід відноситься до модуляторів рецепторів хемокінів, наприклад, до антагоністів, і їх застосування як медичних агентів. Даний винахід додатково відноситься до нових сполук і медичних способів лікування запалення і інших порушень, особливо тих, які пов'язані з акумуляцією лімфоцитів або моноцитів, таких як ревматоїдний артрит, вовчак, захворювання "трансплантат проти хазяїна" і/або відторгнення трансплантату. Більш конкретно даний винахід відноситься до похідних 3-циклоалкіламінопіролідину і їх застосуванню як модуляторів рецепторів хемокінів.

Більш конкретно, даний винахід відноситься до нових протизапальних і імунomodulatory біологічно активних речовин і їх фармацевтичних композицій, які діють як антагоністи рецептора CCR2 (також відомого як рецептор MCP-1) і тому ведуть до інгібування хемоатрактантного білка-1 моноцитів (MCP-1). Нові сполуки являють собою похідні 3-циклоалкіламінопіролідину. Винахід додатково відноситься до нових сполук для застосування в композиціях, до способів їх отримання, до проміжних продуктів, що застосовуються при їх отриманні і до їх застосування як терапевтичних агентів.

Модулятори/антагоністи рецепторів хемокінів винаходу можуть бути ефективними як терапевтичні агенти і/або профілактичні агенти для таких захворювань, як атеросклероз, астма, фіброз легенів, міокардит, виразковий коліт, псоріаз, астма, виразковий коліт, нефрит (нефропатія), множинний склероз, вовчак, системний червоний вовчак, гепатит, панкреатит, саркоїдоз, трансплантація органів, хвороба Крона, ендометріоз, застійна серцева недостатність, вірусний менінгіт, ішемічний інсульт, нейропатія, хвороба Кавасакі і сепсис, при яких інфільтрація лейкоцитами крові, такими як моноцити і лімфоцити, грає головну роль в ініціації, прогресії або підтримці захворювання.

У даному винаході запропоновані також імунomodulatory біологічно активні сполуки і їх фармацевтичні композиції, які діють як антагоністи рецептора CCR5.

Міграція і транспорт лейкоцитів з кровоносних судин в уражені тканини, очевидно, є вирішальним компонентом ініціації нормальної боротьби із захворюванням у вигляді запальних відповідей. Процес, також відомий як рекрутування лейкоцитів, відноситься також до настання і прогресії небезпечного для життя запалення, а також до підживлюючих здоров'я аутоімунних захворювань. Підсумкова патологія при даних захворюваннях виникає через дію захисної імунної системи організму на нормальні тканини. Відповідно, запобігання або блокування рекрутування лейкоцитів в тканині-мішені при запальному і аутоімунному захворюванні повинно бути високоефективним підходом терапевтичного втручання.

Різні класи лейкоцитарних клітин, залучених до клітинних імунних відповідей, включають моноцити, лімфоцити, нейтрофіли, еозинофіли і базофіли. У більшості випадків лімфоцити є класом лейкоцитів, який ініціює, координує і підтримує хронічні запальні відповіді, і, таким чином, вони звичайно є найбільш важливим класом клітин для блокування їх входу в місця запалення. Лімфоцити залучають в тканинні ділянки моноцити, які спільно з лімфоцитами відповідають за велику частину тканинного пошкодження, яке настає при запальному захворюванні. Інфільтрація лімфоцитів і/або моноцитів, як відомо, веде до широкого спектра хронічних аутоімунних захворювань, а також до відторгнення трансплантату органу. Дані захворювання включають, але не обмежуються ними, ревматоїдний артрит, хронічний контактний дерматит, запальне захворювання кишечника, вовчак, системний червоний вовчак, множинний склероз, атеросклероз, псоріаз, саркоїдоз, ідіопатичний фіброз легенів, дерматоміозит, шкірний пемфігоїд (наприклад, pemphigus vulgaris, p. foliaceus, p. erythematosus), гломерулонефрити, васкуліти, гепатит, діабет, відторгнення алотрансплантату і реакція трансплантату проти хазяїна.

Спосіб, за допомогою якого лейкоцити покидають кровоток, акумулюються в місцях запалення і ініціюють захворювання, має, щонайменше, три стадії, які описані як (1) перекатування, (2) активація/стійка адгезія, (3) трансендотеліальна міграція [Springer, T.A., Nature 346:425-433 (1990); Lawrence і Springer, Cell 65:859-873 (1991); Butcher, E.C., Cell 67:1033-1036 (1991)]. Друга стадія опосередковується на молекулярному рівні рецепторами хемоаттрактантів. Рецептори хемоаттрактантів на поверхні лейкоцитів потім зв'язують хемоаттрактантні цитокіни, які секретуються клітинами в місці пошкодження або інфекції. Зв'язування з рецептором активує лейкоцити, збільшує адгезивність молекул адгезії, які опосередковують трансендотеліальну міграцію, стимулює направлену міграцію клітин у напрямі до джерела хемоаттрактантного цитокіна.

Цитокіни, що здійснюють хемотаксис (хемоаттрактанти лейкоцитів/активуючі фактори), відомі також як хемокіни, відомі також як інтеркрини і SIS цитокіни, є групою запальних/імунomodulatory поліпептидних факторів з молекулярною масою 6-15кДа, які секретуються широким спектром клітин, таких як макрофаги, моноцити, еозинофіли, нейтрофіли, фібробласти, ендотеліальні клітини судин, гладком'язові клітини і огрядні клітини, в місцях запалення [огляди Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998) і Rollins, Blood, 90, 909-928 (1997)]. Хемокіни описані також [Oppenheim, J.J. et al., Annu. Rev. Immunol., 9: 617-648 (1991); Schall і Bacon, Curr. Opin. Immunol., 6: 865-873 (1994); Baggiolini, M., et al., i Adv. Immunol., 55: 97-179 (1994)]. Хемокіни володіють здатністю стимулювати направлену клітинну міграцію, процес, відомий як хемотаксис. Кожний хемокін містить чотири цистеїнових залишки (C) і дві внутрішні дисульфідні містки. Хемокіни можуть бути згруповані в дві підродини на основі або двох безпосередньо прилеглих амінокінцевих цистеїнових залишків (сімейство CC), або розділених однією амінокислотою (сімейство CXC). Ці відмінності корелюють з організацією двох підродин в окремі кластери генів. У межах кожного кластера генів хемокіни звичайно характеризуються схожістю послідовностей від 25 до 60%. Хемокіни CXC, такі як інтерлейкін-8 (IL-8), білок-2, що активує нейтрофіли (NAP-2) і білок, стимулюючий ріст меланоми (MGSA), здійснюють

хемотаксис насамперед у відношенні нейтрофілів і Т-лімфоцитів, в той час як хемокіни CC, такі як RANTES, MIP-1A, MIP-1B, білки хемотаксису моноцитів (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4 і MCP-5) і еотаксини (-1 і -2) здійснюють хемотаксис серед інших клітинних типів у відношенні макрофагів, Т-лімфоцитів, еозинофілів, дендритних клітин і базофілів. Існують також хемокіни лімфотактин-1, лімфотактин-2 (обидва хемокіни C) і фрактактін (хемокін CXHC), які не попадають в яку-небудь з головних підродин хемокінів.

MCP-1 (також відомий як MCAF (аббревіатура для фактора хемотаксису і активації макрофагів) або JE) являє собою хемокін CC, що продукується моноцитами/макрофагами, гладком'язовими клітинами, фібробластами і клітинами ендотелію судин, і він викликає клітинну міграцію і клітинну адгезію моноцитів [див., наприклад, Valente, A.J., et al., *Biochemistry*, 1988, 27, 4162; Matsushima, K., et al., *J. Exp. Med.*, 1989, 169, 1485; Yoshimura, T., et al., *J. Immunol.*, 1989, 142, 1956; Rollins, B.J., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988, 85, 3738; Rollins, B.J., et al., *Blood*, 1991, 78, 1112; Jiang, Y., et al., *J. Immunol.*, 1992, 148, 2423; Vaddi, K., et al., *J. Immunol.*, 1994, 153, 4721], Т-лімфоцитів пам'яті [див., наприклад, Carr, M.W., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 3652], Т-лімфоцитів [див., наприклад, Loetscher, P., et al., *FASEB J.*, 1994, 8, 1055] і клітин природних кілерів [див., наприклад, Loetscher, P., et al., *J. Immunol.*, 1996, 156, 322; Allavena, P., et al., *Eur. J. Immunol.*, 1994, 24, 3233], а також опосередковує секрецію гістаміну базофілами [див., наприклад, Alam, R., et al., *J. Clin. Invest.*, 1992, 89, 723; Bischoff, S.C., et al., *J. Exp. Med.*, 1992, 175, 1271; Kuna, P., et al., *J. Exp. Med.*, 1992, 175, 489]. Крім того, повідомлялося про високу експресію MCP-1 при захворюваннях, при яких, як вважається, акумуляція моноцитів/макрофагом або Т-клітин важлива для ініціації або прогресії захворювань, таких як атеросклероз [див., наприклад, Hayes, I.M., et al., *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.*, 1998, 18, 397; Takeya, M. et al., *Hum. Pathol.*, 1993, 24, 534; Yla-Herttuala, S., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 5252; Nelken, N.A., *J. Clin. Invest.*, 1991, 88, 1121], ревматоїдний артрит [див., наприклад, Koch, A.E., et al., *J. Clin. Invest.*, 1992, 90, 772; Akahoshi, T., et al., *Arthritis Rheum.*, 1993, 36, 762; Robinson, E., et al., *Clin. Exp. Immunol.*, 101, 398], нефрит [див., наприклад, Noris, M., et al., *Lab. Invest.*, 1995, 73, 804; Wada, T., et al., *Kidney Int.*, 1996, 49, 761; Gesualdo, L., et al., *Kidney Int.*, 1997, 51, 155], нефропатія [див., наприклад, Saitoh, A., et al., *J. Clin. Lab. Anal.*, 1998, 12, 1; Yokoyama, H., et al., *J. Leukoc. Biol.*, 1998, 63, 493], фіброз легенів, саркоїдоз легенів [див., наприклад, Sugiyama, Y., et al., *Internal Medicine*, 1997, 36, 856], астма [див., наприклад, Karina, M., et al., *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*, 1997, 7, 254; Stephane, T.H., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 156, 1377; Sousa, A.R., et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1994, 10, 142], множинний склероз [див., наприклад, McManus, B., et al., *J. Neuroimmunol.*, 1998, 86, 20], псоріаз [див., наприклад, Gillitzer, R., et al., *J. Invest. Dermatol.*, 1993, 101, 127], запальне захворювання кишечника [див., наприклад, Grimm, M. C, et al., *J. Leukoc. Biol.*, 1996, 59, 804; Reinecker, H. C, et al., *Gastroenterology*, 1995, 106, 40], міокардит [див., наприклад, Seino, Y., et al., *Cytokine*, 1995, 7, 301], ендометріоз [див., наприклад, Jolicœur, B., et al., *Am. J. Pathol.*, 1998, 152, 125], внутрішньочеревинне рубцює зрощення [див., наприклад, Zeyneloglu, H.B., et al., *Human Reproduction*, 1998, 13, 1194], застійна серцева недостатність [див., наприклад, Aurust, P., et al., *Circulation*, 1998, 97, 1136], хронічне захворювання печінки [див., наприклад, Marra, F., et al., *Am. J. Pathol.*, 1998, 152, 423], вірусний менінгіт [див., наприклад, Lahrtz, F., et al., *Eur. J. Immunol.*, 1997, 27, 2484], хвороба Кавасакі [див., наприклад, Wong, M.; et al., *J. Rheumatol.*, 1997, 24, 1179] і сепсис [див., наприклад, Salkowski, C.A.; et al., *Infect. Immun.*, 1998, 66, 3569]. Більш того, антитіло проти MCP-1, як повідомлялося, володіє інгібіторним ефектом або терапевтичним ефектом на тваринних моделях ревматоїдного артриту [див., наприклад, Schimmer, R.C., et al., *J. Immunol.*, 1998, 160, 1466; Schrier, D.J., *J. Leukoc. Biol.*, 1998, 63, 359; Ogata, H., et al., *J. Pathol.*, 1997, 182, 106], множинного склерозу [див., наприклад, Karpus, W.J., et al., *J. Leukoc. Biol.*, 1997, 62, 681], нефриту [див., наприклад, Lloyd, C.M., et al., *J. Exp. Med.*, 1997, 185, 1371; Wada, T., et al., *FASEB J.*, 1996, 10, 1418], астма [див., наприклад, Gonzalo, J.-A., et al., *J. Exp. Med.*, 1998, 188, 157; Lukacs, N. W., *J. Immunol.*, 1997, 158, 4398], атеросклерозу [див., наприклад, Guzman, L.A., et al., *Circulation*, 1993, 88 (suppl.), 1-371], гіперчутливості відставленого типу [див., наприклад, Rand, M.L., et al., *Am. J. Pathol.*, 1996, 148, 855], легеневої гіпертензії [див., наприклад, Kimura, H., et al., *Lab. Invest.*, 1998, 78, 571] і внутрішньочеревинного рубцює зрощення [див., наприклад, Zeyneloglu, H.B., et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, 179, 438]. Пептидний антагоніст MCP-1, MCP-1(9-76), як також повідомлялося, інгібує артрит на мишачій моделі [див. Gong, J.-H., *J. Exp.*, 4ed., 1997, 186, 131], а також дослідження на мишах, дефіцитних по MCP-1, показали, що MCP-1 істотний для рекрутування моноцитів *in vivo* [див. Lu, B., et al., *J. Exp. Med.*, 1998, 187, 601; Gu, L., et al., *Moll. Cell*, 1998, 2, 275].

В опублікованій літературі вказується, що хемокіни, такі як MCP-1 і MIP-1A, залучають моноцити і лімфоцити до місць захворювання і опосередковують їх активацію і, таким чином, як вважається, є безпосередньо залученими до ініціації, прогресії і підтримки захворювань, тісно пов'язаних із залученням моноцитів і лімфоцитів, таких як атеросклероз, рестеноз, ревматоїдний артрит, псоріаз, астма, виразковий коліт, нефрит (нефропатія), множинний склероз, фіброз легенів, міокардит, гепатит, панкреатит, саркоїдоз, хвороба Крона, ендометріоз, застійна серцева недостатність, вірусний менінгіт, ішемічний інсульт, нейропатія, хвороба Кавасакі і сепсис [див., наприклад, Rovin, B. H., et al., *Am. J. Kidney, dis.*, 1998, 31, 1065; Lloyd, C, et al., *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 1998, 7, 281; Conti, P., et al., *Allergy i Asthma Proc*, 1998, 19, 121; Ransohoff, R. M., et al., *Trends Neurosci.*, 1998, 21, 154; MacDermott, R. P., et al., *Inflammatory Bowel diseases*, 1998, 4, 54].

Хемокіни зв'язуються зі специфічними рецепторами клітинної поверхні, що належать до сімейства білків, які містять сім трансмембранних доменів, зв'язаних з G-білками [розглянутих в Horuk, *Trends Pharm. Sci.*, 15,

159-165 (1994)], які називають "рецепторами хемокинів". При зв'язуванні з лігандами, що впізнають їх, рецептори хемокинів передають внутрішньоклітинний сигнал через пов'язані з ними тримерні G-білки, що веде серед інших відповідей до швидкого збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію, змін в формі клітин, збільшеній експресії молекул клітинної адгезії, дегрануляції і стимуляції клітинної міграції.

Гени, що кодують рецептори конкретних хемокинів, клоновані, і в цей час відомо, що дані рецептори є семидоменними трансмембранними рецепторами, зв'язаними з G-білками, які присутні у різних популяцій лейкоцитів. До теперішнього часу ідентифіковано, щонайменше, п'ять рецепторів CXС хемокинів (CXCR1-CXCR5) і вісім рецепторів CC хемокинів (CCR1-CCR8). Наприклад, IL-8 є лігандом CXCR1 і CXCR2, MIP-1A є лігандом для CCR1 і CCR5, і MCP-1 є лігандом для CCR2A і CCR2B [як посилання див., наприклад, Holmes, W.E., et al., Science 1991, 253, 1278-1280; Murphy P.M., et al., Science, 253, 1280-1283; Neote, K. et al, Cell, 1993, 72, 415-425; Charo, I. F., et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 91, 2752-2756; Yamagami, S., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1994, 202, 1156-1162; Combadier. 3., et al., The Journal of Biological Chemistry, 1995, 270. 16491-16494, Power, CA., et al., J. Biol. Chem, 1995. 270, 19495-19500; Samson. M, et al, Biochemistry, 1996, 35, 3362-3367; Murphy, P.M., Annual Review of Immunology, 1994, 12, 592-633]. Повідомлялося, що запалення легенів і утворення гранулеми придушується у мишей, дефіцитних по CCR1 [див. Gao, J.-L., et al, J. Exp. Med, 1997, 185, 1959; Gerard, C, et al., J. Clin. Invest., 1997, 100, 2022], і що рекрутування макрофагів і утворення атеросклеротичного пошкодження знижуються у мишей, дефіцитних по CCR2 [див. Boring, L, et al., Nature, 1998, 394, 894; Kuziel, W. A., et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1997, 94, 12053; Kurihara, T., et al., J. Exp. Med., 1997, 186, 1757; Boring, L., et al., J. Clin. Invest, 1997, 100, 2552].

Відповідно, лікарські засоби, які інгібують зв'язування хемокинів, таких як MCP-1 і/або MIP-1A, зі своїми рецепторами, наприклад, антагоністи рецепторів хемокинів, можуть бути корисні як фармацевтичні агенти, які інгібують дію хемокинів, таких як MCP-1 і/або MIP-1A, на клітині-мішені, але в попередньому рівні техніки не повідомляється про похідні 3-циклоалкіламінопіролідину, що володіють такою фармакологічною дією. Ідентифікація сполук, які модулюють функцію CCR2 і/або CCR5, являє собою відмінний підхід до дизайну лікарських засобів для розробки фармакологічних агентів для лікування запальних станів і захворювань, пов'язаних з активацією CCR2 і/або CCR5, такими як ревматоїдний артрит, вовчак і інші запальні захворювання. У даному винаході запропоновані рішення потреби, що давно є в галузі модуляторів і антагоністів рецепторів хемокинів.

Маючи на увазі вказане вище, метою даного винаходу є забезпечення антагоністів рецепторів хемокинів і модуляторів рецепторів хемокинів для лікування ревматоїдного артрити.

Іншою головною метою винаходу є забезпечення антагоністів рецепторів хемокинів і їх застосування як медичних агентів.

Додатковою метою винаходу є забезпечення модуляторів рецепторів хемокинів і їх застосування як медичних агентів.

Іншою метою даного винаходу є забезпечення похідних 3-циклоалкіламінопіролідину.

Інша мета винаходу відноситься до нових сполук і медичних способів лікування запалення.

Ще однією метою винаходу є забезпечення нових протизапальних і імуномодуляторних біологічно активних сполук і їх фармацевтичних композицій, які діють як антагоністи рецептора CCR2.

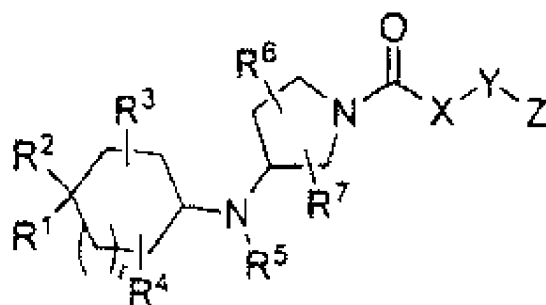
Додатковою метою винаходу є забезпечення похідних 3-циклоалкіламінопіролідину і їх застосування як модуляторів рецепторів хемокинів.

Ще однією метою винаходу є забезпечення похідних 3-циклоалкіламінопіролідину і їх застосування для лікування і профілактики атеросклерозу і рестенозу.

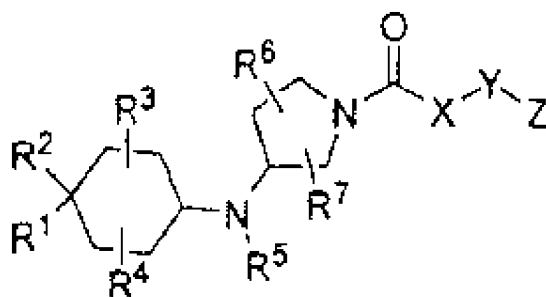
Іншою метою винаходу є забезпечення похідних 3-циклоалкіламінопіролідину і їх застосування як модуляторів рецептора CCR5.

Інші цілі і варіанти здійснення даного винаходу будуть обговорюватися нижче. Однак важливо зазначити, що багато які додаткові варіанти здійснення даного винаходу, не описані в даному описі, можуть бути, проте, включені в суть і об'єм даного винаходу і/або формулу винаходу.

Даний винахід направлений на сполуку формул I і II:



I



II

або їх енантіомери, діастереомери, енантіомерно збагачені суміші, їх рацемічні суміші, проліки, кристалічні форми, некристалічні форми, їх аморфні форми, їх сольвати, їх метаболіти і їх фармацевтично прийнятні солі, де варіанти заступників вказані нижче.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, які включають протизапальні і/або імуномодуляторні сполуки формул I і II, як показано вище, які діють як антагоністи рецептора CCR2, (також відомого як рецептор MCP-1), отже, інгібуючи хемоатрактантний білок-1 моноцитів (MCP-1).

Даний винахід також направлений на фармацевтичні композиції, які включають протизапальні і/або імуномодуляторні сполуки формул I і II, як показано вище, які діють як антагоністи рецептора CCR5, (також відомого як рецептор MCP-1), отже, інгібуючи хемоатрактантний білок-1 моноцитів (MCP-1).

Даний винахід також направлений на сполуки формул I і II, які є модуляторами функції рецептора CCR2 хемокінів і корисні для профілактики або лікування запальних станів і захворювань, таких як ревматоїдний артрит, алергічні захворювання, псоріаз, atopічний дерматит, вовчак і астма.

У даному винаході також описані сполуки формул I і II, які є модуляторами функції рецептора CCR5 хемокінів і придатні для профілактики або лікування запальних станів і захворювань, таких як ревматоїдний артрит, алергічні захворювання, псоріаз, atopічний дерматит, вовчак і астма.

У винаході також запропоновані фармацевтичні композиції, що включають сполуки, вибрані з групи формул I і II, і застосування даних сполук і композицій для профілактики або лікування захворювань, в які залучені рецептори CCR5 хемокінів.

У винаході додатково запропонований спосіб лікування запалення, ревматоїдного артриту, вовчака, системного червоного вовчака, атеросклерозу, рестенозу, імунних порушень і відторгнення трансплантату у потребуючого цього ссавця, що включає введення такому ссавцеві терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що містить сполуки формул I і II в суміші з фармацевтично прийнятним ексципієнтом, розріджувачем або носієм.

У даному винаході додатково запропоновані композиції, що включають сполуки винаходу і фармацевтично прийнятний носій.

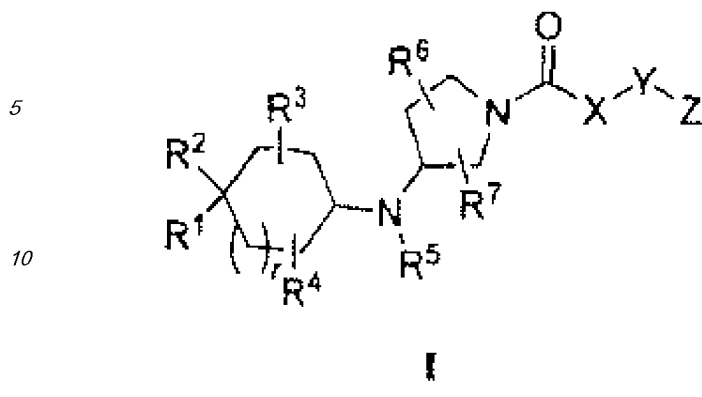
У даному винаході додатково запропоновані способи модуляції активності рецептора хемокінів, що включають контактування вказаного рецептора хемокіну із з'єднанням винаходу.

У даному винаході додатково запропоновані способи лікування захворювання, пов'язаного з експресією або активністю рецептора хемокіну у хворого, що включають введення хворому терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу.

У даному винаході додатково запропоновані сполуки формул I і II для застосування в терапії.

У даному винаході додатково запропоновано застосування сполуки формул I і II для отримання лікарського засобу для лікування захворювання, пов'язаного з експресією або активністю рецептора хемокіну.

Даний винахід відноситься до сполуки формули I:



включаючи її енантимери, діастереомери, енантимерно збагачені суміші, їх рацемічні суміші, проліки, кристалічні форми, некристалічні форми, їх аморфні форми, їх сольвати, їх метаболіти і фармацевтично прийнятні солі, де:

X вибраний з групи, яка складається із зв'язку, арилу, моно- або полізаміщеного арилу, гетероциклу, моно- або полізаміщеного гетероциклу, гетероарилу, моно- або полізаміщеного гетероарилу, карбоциклу, моно- або полізаміщеного карбоциклу і $(CR^8R^9)_n$, де $n=0-5$;

Y являє собою зв'язок або вибраний з групи, яка складається з кисню, сірки, азоту, амідного зв'язку, тіоамідного зв'язку, сульфонаміду, кетону, $-CHON-$, $-CHO-$ алкілу-, $-алкіл-O-$ алкілу, оксиму і сечовини;

Z вибраний з групи, яка складається з карбоциклу, арилу, гетероциклу і гетероарилу, причому кожний має 0-3 замісники R^{10} , де R^{10} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, циклічного алкокси, гетероциклічного алкокси, алкоксіалкілу, циклічного алкоксіалкілу, гетероциклічного алкоксіалкілу, алкілтіоалкілу, циклічного алкілтіоалкілу, гетероциклічного алкілтіоалкілу, тіоалкілу, моно-, ди- або тригалогеналкілу, моно-, ди- або тригалогеналкокси, нітро, аміно, моно- або дизаміщеного аміно, моно- або дизаміщеного аміноалкілу, карбоксилу, етерифікованого карбоксилу, карбоксамідо, моно- або дизаміщеного карбоксамідо, карбамату, моно- або дизаміщеного карбамату, сульфонамід. моно- або дизаміщеного сульфонамід. алкілсульфоншу, циклічного алкілсульфонілу, гетероциклічного алкілсульфонілу, арилсульфонілу, гетероарилсульфонілу, алкілкарбонілу, циклічного алкілкарбонілу, гетероциклічного алкілкарбонілу, арилкарбонілу, гетероарилкарбонілу, тіокарбоксамідо, ціано, R^{10a} -карбоциклу, R^{10a} -гетероциклу, R^{10a} -арилу і R^{10a} -гетероарилу, де R^{10a} являє собою H, галоген, OH, аміно, моно- або дизаміщений аміно, моно-, ди- або тригалогеналкіл, алкокси, моно-, ди- або тригалогеналкокси, карбоксамід, сульфонамід, карбамат, сечовину або ціано;

R^1 незалежно вибраний з групи, яка складається з: карбоциклу, гетероциклу, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, арилалкенілу, гетероарилалкенілу, арилалкінілу, гетероарилалкінілу, ариламинокarbonілу, гетероариламинокarbonілу, арилкарбоксамідо, гетероарилкарбоксамідо, арилуреїдо, гетероарилуреїдо, арилокси, гетероарилокси, арилалкокси, гетероарилалкокси, ариламино і гетероариламино, де вказаний карбоцикл, гетероцикл, арил або гетероарил заміщений 0-3 R^{1a} , де R^{1a} незалежно вибраний з групи, яка складається з: галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, циклічного алкокси, гетероциклічного алкокси, алкоксіалкілу, циклічного алкоксіалкілу, гетероциклічного алкоксіалкілу, алкілтіоалкілу, циклічного алкілтіоалкілу, гетероциклічного алкілтіоалкілу, гідроксіалкілу, моно-, ди- або тригалогеналкілу, моно-, ди- або тригалогеналкокси, нітро, аміно, моно- або дизаміщеного аміно, моно- або дизаміщеного аміноалкілу, амінокарбонілу, моно- або дизаміщеного амінокарбонілу, циклічного амінокарбонілу, аміносульфонілу, моно- або дизаміщеного аміносульфонілу, алкілкарбонілу, циклічного алкілкарбонілу, гетероциклічного алкілкарбонілу, арилкарбонілу, гетероарилкарбонілу, формілу, алкілсульфонілу, циклічного алкілсульфонілу, гетероциклічного алкілсульфонілу, арилсульфонілу, гетероарилсульфонілу, карбонової кислоти, етерифікованої карбонової кислоти, алкілкарбоніламіно, циклічного алкілкарбоніламіно, гетероциклічного алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, ціано, арилалкілу, гетероарилалкілу, арилоксіалкілу, гетероарилоксіалкілу, арилтіоалкілу, гетероарилтіоалкілу, карбамату, моно- або дизаміщеного карбамату, R^{1b} -карбоциклу, R^{1b} -гетероциклу, R^{1b} -арилу і R^{1b} -гетероарилу, де R^{1b} являє собою H, галоген, OH, аміно, моно- або дизаміщений аміно, моно-, ди- або тригалогеналкіл, алкокси, моно-, ди- або тригалогеналкокси, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, аміноалкіл, моно- або дизаміщений аміноалкіл, карбоксамід, сульфонамід, карбамат, сечовину або ціано;

R^2 незалежно вибраний з групи, яка складається з: H, аміно, моно- або дизаміщеного аміно, OH, карбоксилу, етерифікованого карбоксилу, карбоксаміду, N-монозаміщеного карбоксаміду і N,N-дизаміщеного карбоксаміду, ціано, алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, алкокси, тіоалкілу, моно-, ди- або тригалогеналкілу, галогену, арилу і гетероарилу;

необов'язково R^1 і R^2 можуть бути пов'язані один з одним з утворенням спіроциклу;

R^3 і R^4 незалежно вибрані з групи, яка складається з: H, аміно, OH, алкілу, галогеналкілу, дигалогеналкілу, тригалогеналкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, алкокси і тіоалкілу;

необов'язково R^3 і R^4 можуть займати множинні положення в кільці циклоалкілу;

необов'язково R^1 і R^3 можуть бути циклізовані з утворенням карбоциклу або гетероциклу, що має 0-3 замісника R^a , де R^a вибраний з групи, яка складається з галогену, алкілу, алкокси, тіоалкілу, моно-, ди- або тригалогеналкілу, моно-, ди- або тригалогеналкокси, нітро, аміно, карбоксилу, етерифікованого карбоксилу, карбоксамідо, тіокарбоксамідо, ціано, необов'язково моно-, ди- або полізаміщеного арилу або моно-, ди- або полізаміщеного гетероциклу, де вказаний заміщений арил і заміщений гетероцикл заміщені 0-3 R^b , де R^b вибраний з групи, яка складається з галогену, алкілу, алкокси, тіоалкілу, моно-, ди- або тригалогеналкілу, моно-, ди- або тригалогеналкокси, нітро, аміно, карбоксилу, етерифікованого карбоксилу, карбоксамідо, тіокарбоксамідо і ціано;

необов'язково R^3 і R^4 можуть бути циклізовані з утворенням місточної біциклічної системи, що має метиленову або етиленову групу, або гетероатом, вибраний з групи, яка складається з N, O і S;

необов'язково R^3 і R^4 можуть бути циклізовані з утворенням спіроциклу;

R^5 незалежно вибраний з групи, яка складається з водню, алкілу і формілу; і коли R являє собою алкіл, азот необов'язково може бути в формі N-оксиду;

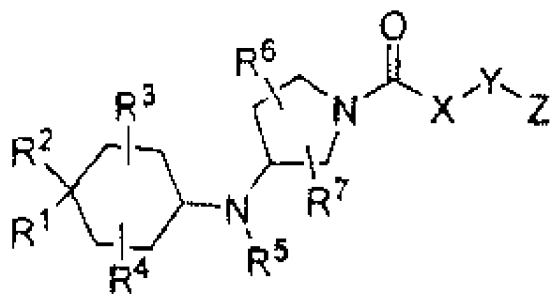
R^6 і R^7 кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з H; C_1 - C_{10} алкілу, де вказаний C_1 - C_{10} алкіл може бути необов'язково перерваний киснем (O), азотом (NH) або сіркою (S); карбоциклу; гетероциклу; алкокси; циклоалкокси; гетероциклоалкокси; моно-, ди- або тригалогеналкілу; моно-, ди- або тригалогеналкокси; арилокси; гетероарилокси; арилалкокси; гетероарилалкокси; арилоксіалкілу; гетероарилоксіалкілу; арилалкоксіалкілу; гетероарилалкоксіалкілу; арилу; гетероарилу; арилалкілу; гетероарилалкілу; гідроксіалкілу; алкоксіалкілу; циклоалкілоксіалкілу; гетероциклоалкілоксіалкілу; аміноалкілу; моно- або дизаміщеного аміноалкілу; ариламиноалкілу; гетероариламіноалкілу; алкілтіоалкілу; циклоалкілтіоалкілу; гетероциклоалкілтіоалкілу; арилтіоалкілу; гетероарилтіоалкілу; алкілсульфоніалкілу; циклоалкілсульфоніалкілу; гетероциклоалкілсульфоніалкілу; арилсульфоніалкілу; гетероарилсульфоніалкілу; амінокарбонілу; моно- або дизаміщеного амінокарбонілу; амінокарбоніалкілу; моно- або дизаміщеного амінокарбоніалкілу; алкілкарбоніалкілу; циклоалкілкарбоніалкілу; гетероциклоалкілкарбоніалкілу; алкілкарбоніламіноалкілу; циклоалкілкарбоніламіноалкілу; гетероциклоалкілкарбоніламіноалкілу; арилкарбоніламіноалкілу; гетероарилкарбоніламіноалкілу; арилсульфоніламіноалкілу і гетероарилсульфоніламіноалкілу;

необов'язково R^6 і R^7 можуть бути циклізовані з утворенням карбоциклу або гетероциклу, або спіроциклу, або спірогетероциклу;

R^8 і R^9 незалежно вибрані з групи, яка складається з H, OH, аміно, алкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, арилу, гетероарилу, алкокси, алкенілу, алкінілу, алкоксіалкілу, моно- або дизаміщеного аміно, карбоциклу і гетероциклу;

необов'язково R^8 і R^9 можуть бути циклізовані з утворенням 3-7-членного карбоциклу або гетероциклу; і $r=0-3$.

У додатковому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки формули II:



II

включаючи її енантіомери, діастереомери, енантімерно збагачені суміші, їх рацемічні суміші, проліки, кристалічні форми, некристалічні форми, їх аморфні форми, їх сольвати, їх метаболіти і фармацевтично прийнятні солі, де варіанти замісників вказані вище.

У деяких варіантах здійснення X може бути вибраний з арилу, моно- або полізаміщеного арилу, гетероциклу, гетероарилу, моно- або полізаміщеного гетероарилу, карбоциклу, моно- або полізаміщеного карбоциклу і $(CR^8R^9)_n$, де $n=0-5$ (наприклад, n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5).

У деяких варіантах здійснення X являє собою зв'язок, гетероцикл, моно- або полізаміщений гетероцикл, гетероарил, моно- або полізаміщений гетероарил або $(CR^8R^9)_n$, де $n=0-3$.

У деяких варіантах здійснення X являє собою гетероцикл, моно- або полізаміщений гетероцикл, гетероарил або моно- або полізаміщений гетероарил.

У деяких варіантах здійснення X являє собою $(CR^8R^9)_n$, де $n=0-3$.

У деяких варіантах здійснення X являє собою CH_2 .

У деяких варіантах здійснення Y являє собою зв'язок або -алкіл-O-алкіл-.

У деяких варіантах здійснення X-Y- являє собою $-(CR^8R^9)_n-NH-CO-$, -алкіл-O-алкіл-, гетероцикл або

гетероарил.

У деяких варіантах здійснення X-Y- являє собою -CH₂-NH-CO-, -CH₂-O-CH₂-, азетидин, піролідин, піперидин, імідазол або 4,5-дигідроізоксазол.

У деяких варіантах здійснення X-Y- являє собою -CH₂-NH-CO-.

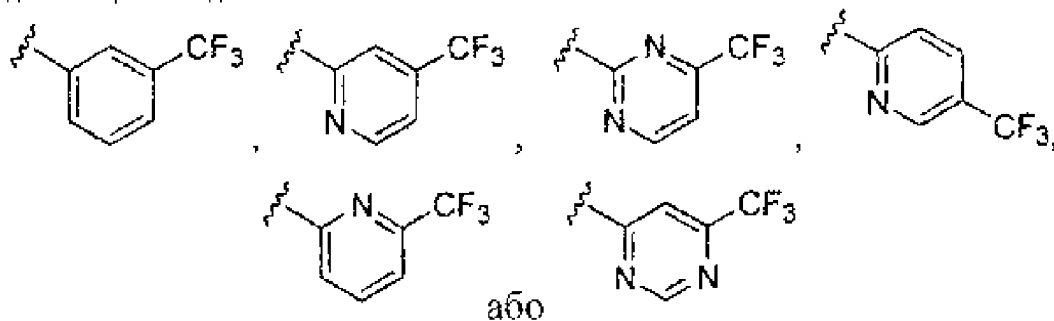
У деяких варіантах здійснення Z являє собою арил або гетероарил, кожний заміщений 0-3 замісниками R¹⁰.

У деяких варіантах здійснення Z являє собою 6-членний арил або 6-членний гетероарил, кожний заміщений 0-3 замісниками R¹⁰.

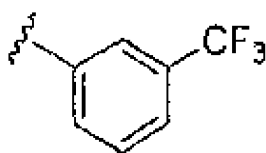
У деяких варіантах здійснення Z являє собою феніл, піридил або шримідиніл, кожний заміщений 0-3 замісниками R¹⁰.

У деяких варіантах здійснення Z являє собою феніл, піридил або піримідиніл, кожний заміщений, щонайменше, одним моно-, ди- або тригалогеналкілом.

У деяких варіантах здійснення Z являє собою:



У деяких варіантах здійснення Z являє собою:



У деяких варіантах здійснення карбоциклічний замісник у R¹ розглядається як такий, що включає, наприклад, циклоалкіл з 3-10 вуглецевими атомами, і біциклічні і поліциклічні місточкові системи, такі як норборнаніл, адамантил і біцикло[2.2.2]октил. Карбоцикл R¹ може бути також додатково заміщений гетероциклом або гетероарильним кільцем, таким як піридил, піролідиніл і всіма такими замісниками, як визначено для X вище.

Конкретні приклади замісників R¹ включають феніл, піридин-2-іл, 4-метилфеніл, 3-метилфеніл, 2-метилфеніл, 4-бромфеніл, 3-бромфеніл, 4-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-трифторметилфеніл, 3-трифторметилфеніл, 2-трифторметилфеніл, 2-метоксифеніл, 3-піридил, 4-піридил, 2-метокси-5-піридил, 2-етокси-5-піридил, 3,4-метилendioксифеніл, 4-фторфеніл, 3-трифторметил-1H-піразол-1-іл, 3-фторфеніл, 4-метоксифеніл, 3-метоксифеніл, піридин-4-іл, піридин-3-іл, 5-метилпіридин-2-іл, 6-метилпіридин-2-іл, хінолін-4-іл, 3-метил-1H-піразол-1-іл, 3,5-диметил-1H-піразол-1-іл, 4-трифторметилфеніл, 3-трифторметилфеніл, 3,4-метилendioксифеніл, 4-ціанофеніл, 4-(метиламінокарбоніл)феніл, 1-оксидопіридин-4-іл, піридин-2-іл, піридин-3-іл, піридин-4-іл, 4-метилпіридин-2-іл, 5-метилпіридин-2-іл, 6-метилпіридин-2-іл, 6-метоксипіридин-2-іл, 6-метоксипіридин-3-іл, 6-метилпіридин-3-іл, 6-етилпіридин-3-іл, 6-ізопропілпіридин-3-іл, 6-циклопропілпіридин-3-іл, 1-оксидопіридин-3-іл, 1-оксидопіридин-2-іл, 3-ціанофеніл, 3-(метиламінокарбоніл)феніл, 4-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл, 5-(морфолін-4-ілкарбоніл)піридин-2-іл, 6-(морфолін-4-ілкарбоніл)піридин-3-іл, 4-(4-метилпіперазин-1-ілкарбоніл)феніл, 6-(азетин-1-іл)піридин-3-іл, 5-ціанопіридин-2-іл, 6-ціанопіридин-3-іл, 5-(метоксиметил)піридин-2-іл, 5-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-2-іл, 5-диметиламінометил, 4-етиламінокарбонілфеніл, 4-ізопропіламінокарбонілфеніл, 4-трет-бутиламінокарбонілфеніл, 4-диметиламінокарбоніл феніл, 4-(азетидин-1-іл)карбоніл феніл, 4-(піролідин-1-іл)карбонілфеніл, 4-(морфолін-4-іл)карбонілфеніл, 4-(диметиламінокарбоніл)-2-метилфеніл, 2-метил-4-(метиламінокарбоніл)феніл, 3-метил-4-(метиламінокарбоніл)феніл, 4-(диметиламінокарбоніл)-3-метилфеніл, 3-метил-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)феніл, 4-(диметиламінокарбоніл)-3-фторфеніл, 4-[(2,2,2-трифторетил)амінокарбоніл]феніл, 3-фтор-4-метиламінокарбоніл-феніл, 4-етиламінокарбоніл-3-фторфеніл, 3-метиламінокарбонілфеніл, 3-диметиламінокарбонілфеніл, 5-диметиламінокарбоніл-2-метоксифеніл, 2-метокси-5-метиламінокарбонілфеніл, 3-(метиламінокарбоніламіно)феніл, 6-(морфолін-4-іл)піридин-3-іл, 6-диметиламінопіридин-3-іл, 6-ізопропіламінопіридин-3-іл, 6-(піролідин-1-іл)піридин-3-іл, 6-циклопропіламінопіридин-3-іл, 6-етоксипіридин-3-іл, 6-(2-фторетокси)піридин-3-іл, 6-(2,2-дифторетокси)піридин-3-іл, 6-(2,2,2-трифторетокси)піридин-3-іл, 4-йодфеніл, 5-(піролідин-1-ілкарбоніл)-2-піридил, 5-(морфолін-4-ілкарбоніл)-2-піридил, 5-диметиламінокарбоніл-2-піридил, 4-метиламінокарбоніламінофеніл, 6-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-3-іл, 4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл, 4-(метоксиметил)феніл, 3-фтор-4-(метоксиметил)феніл, 4-(диметиламіно)феніл, 4-(диметиламіно)-3-фторфеніл, 1H-індазол-5-іл,

- 1-метил-1H-індазол-5-іл, 2-метил-1H-індазол-5-іл, 1,3-тіазол-2-іл, 5-етил-1,3-тіазол-2-іл,
5-(метиламінокарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл, 1,3-тіазол-5-іл, 2-(метоксикарбоніламіно)-1,3-тіазол-5-іл,
2-ізопропіл-1,3-тіазол-5-іл, 5-(піридин-3-іл)-1,3-тіазол-2-іл, 5-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл,
5-амінокарбоніл-1,3-тіазол-2-іл, 5-диметиламінокарбоніл-1,3-тіазол-2-іл,
5-(піролідін-1-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл, 5-аліл-1,3-тіазол-2-іл, 5-пропіл-1,3-тіазол-2-іл,
5-етиламінокарбоніл-1,3-тіазол-2-іл, 5-феніл-1,3-тіазол-2-іл, 5-метил-1,3-тіазол-2-іл,
5-гідроксиметил-1,3-тіазол-2-іл, 5-(1-гідрокси-1-метилетил)-1,3-тіазол-2-іл, 5-метоксиметил-1,3-тіазол-2-іл,
5-(2-піридил)-1,3-тіазол-2-іл, 2-(піролідін-1-іл)-1,3-тіазол-4-іл, 2-(морфолін-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл,
2-метил-1,3-тіазол-5-іл, 2-(1-гідрокси-1-метилетил)-1,3-тіазол-5-іл, 2-(піролідін-1-іл)-1,3-тіазол-5-іл,
2-етокси-1,3-тіазол-5-іл, 2-етил-1,3-тіазол-5-іл, 2-(піролідін-1-ілметил)-1,3-тіазол-5-іл,
2-(морфолін-4-іл)-1,3-тіазол-5-іл, 2-метоксиметил-1,3-тіазол-5-іл, 2-ізобутил-1,3-тіазол-5-іл,
2-етиламінокарбоніл-1,3-тіазол-5-іл, 2-(піролідін-1-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-5-іл,
2-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-5-іл, 2-(3-піридил)-1,3-тіазол-5-іл, 2-(2-піридил)-1,3-тіазол-5-іл,
4-метил-1,3-тіазол-2-іл, 1,3-бензотіазол-2-іл, піримідин-5-іл, піримідин-2-іл, піридазин-4-іл,
піридазин-3-іл, піразин-2-іл, 2-метоксипіримідин-5-іл, 2-етоксипіримідин-5-іл,
2-(2-фторетокси)піримідин-5-іл, 2-метилпіримідин-5-іл, 2-етилпіримідин-5-іл, 2-ізопропілпіримідин-5-іл,
2-циклопропілпіримідин-5-іл, піримідин-4-іл, 4-(піримідин-5-іл)феніл, 4-(1,3-оксазол-2-іл)феніл,
4-(1H-імідазол-1-іл)феніл, 4-(морфолін-4-іл)феніл, 5-(піразин-2-іл)піридин-2-іл,
4-(1-метил-1H-імідазол-5-іл)феніл, 4-(4,6-диметилпіримідин-5-іл)феніл, 6-бромпіридин-3-іл,
5-бромпіридин-2-іл, 4'-(метилсульфоніл)біфеніл-4-іл, 3'-(метилсульфоніл)біфеніл-4-іл,
3'-(метоксикарбоніл)біфеніл-4-іл, 4-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)феніл, 4'-(диметиламіно)біфеніл-4-іл,
4-(піридин-3-іл)феніл, 4-(1H-піразол-4-іл)феніл, 4-(3,3'-біпіридин)-6-іл, 4-(3,4'-біпіридин)-6-іл,
5-(3-ацетилфеніл)піридин-2-іл, 5-[3-(диметиламіно)феніл]піридин-2-іл, 5-[3-(трифторметил)феніл]піридин-2-іл,
5-[4-(метилсульфоніл)феніл]піридин-2-іл, 5-(4-метоксифеніл)піридин-2-іл, 5-(3-метоксифеніл)піридин-2-іл,
5-[3-(амінокарбоніл)феніл]піридин-2-іл, 5-(4-фторфеніл)піридин-2-іл, 5-(3,4-дифторфеніл)піридин-2-іл,
5-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)піридин-2-іл, 5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іл,
5-(1H-піразол-4-іл)піридин-2-іл, 5-(1-бензофуран-2-іл)піридин-2-іл, 5-(1,3-бензодіоксол-5-іл)піридин-2-іл,
5-(2-формілфеніл)піридин-2-іл, 4-(2'-формілбіфеніл)-4-іл, 5-(1,3-оксазол-2-іл)піридин-2-іл,
6-(1,3-оксазол-2-іл)піридин-3-іл, 4-(1,3-тіазол-2-іл)феніл, 5-(1,3-тіазол-2-іл)піридин-2-іл,
6-(1,3-тіазол-2-іл)піридин-3-іл, 6-(1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл, 5-(1H-імідазол-1-іл)піридин-2-іл,
6-фенілпіридин-3-іл, 5-(піримідин-5-іл)піридин-2-іл, 5-(піримідин-2-іл)піридин-2-іл,
5-(3-амінокарбонілфеніл)піридин-2-іл, 4-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)феніл, 4-(1H-імідазол-4-іл)феніл,
5-[2-(гідроксиметил)феніл]піридин-2-іл, 2'-(гідроксиметил)біфеніл-4-іл,
5-[2-[(диметиламіно)метил]феніл]піридин-2-іл, 2'-[(диметиламіно)метил]біфеніл-4-іл, 5-фторметилпіразин-2-іл,
5-дифторметилпіразин-2-іл, 5-метилпіразин-2-іл, 2-метилпіримідин-5-іл, 2-фторметилпіримідин-5-іл,
2-дифторметилпіримідин-5-іл, 2-трифторметилпіримідин-5-іл, 2-циклопропілпіримідин-5-іл, ізотіазол-5-іл,
3-метилізотіазол-5-іл, 3-фторметилізотіазол-5-іл, 4-(диметиламінокарбоніл)феніл, 4-(метиламінокарбоніл)феніл,
4-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл, 4-(піперидин-1-ілкарбоніл)феніл, 3-фтор-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)феніл,
5-(піролідін-1-ілкарбоніл)піридин-2-іл, 5-(диметиламінокарбоніл)піридин-2-іл,
5-(морфолін-4-ілкарбоніл)піридин-2-іл, хінолін-4-іл, 6-метоксипіридин-3-іл, 6-(морфолін-4-іл)піридин-3-іл,
4-(диметиламінометил)феніл, 5-(диметиламінометил)піридин-2-іл, 5-(диметиламінокарбоніл)піридин-2-іл,
4-[гідрокси(піридин-3-іл)метил]феніл, 6-[(гідрокси(піридин-3-іл)метил]піридин-3-іл,
6-(диметиламінокарбоніл)піридин-3-іл, 4-(4-гідроксипіперидин-1-ілкарбоніл)феніл,
4-(4-метоксипіперидин-1-ілкарбоніл)феніл, 5-(4-метоксипіперидин-1-ілкарбоніл)піридин-2-іл,
6-(4-метоксипіперидин-1-ілкарбоніл)піридин-3-іл, фенокси, бензилокси, 2-тієніл,
5-(метоксиметил)-1,3-тіазол-2-іл, 5-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл, 2-ізопропіл-1,3-тіазол-5-іл,
2-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-іл, 5-(метоксиметил)-1,3-тіазол-2-іл, 4-(піримідин-2-іл)феніл,
4-(піримідин-4-іл)феніл і 5-(метоксиметил)піридин-2-іл.
- У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою арил або гетероарил, кожний заміщений 0-3 R^{1a} .
- У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою феніл, піридил, піримідиніл, піридазиніл або тіазоліл, кожний заміщений 0-3 R^{1a} .
- У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою арил або гетероарил, кожний заміщений 0-3 R^{1a} , алкіл, алкокси, алкоксіалкіл, гідроксіалкіл, моно- або дизаміщений аміноалкіл, амінокарбоніл, моно- або дизаміщений амінокарбоніл, циклічний амінокарбоніл, алкілкарбоніл, форміл, карбонову кислоту, карбамат, моно- або дизаміщений карбамат, R^{1b} -арил або R^{1b} -гетероарил.
- У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою арил або гетероарил, кожний заміщений 0-1 R^{1b} -арилом або R^{1b} -гетероарилом.
- У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою арил або гетероарил, кожний заміщений фенілом, піридилом, піримідинілом, оксазолілом, тіазолілом або імідазолілом.
- У деяких варіантах здійснення R^1 являє собою гетероарил, заміщений фенілом, піридилом, піримідинілом, оксазолілом, тіазолілом або імідазолілом.
- У деяких варіантах здійснення група R може бути вибрана з H , аміно, моно-або дизаміщеного аміно, OH , карбоксилу, етерифікованого карбоксилу, карбоксаміду, $N(C_1-C_5)$ монозаміщеного карбоксаміду і $N(C_1-C_5)$, $N(C_1-C_5)$ дизаміщеного карбоксаміду, ціано, (C_1-C_8) алкілу, (C_2-C_8) алкенілу, (C_2-C_8) алкінілу, (C_5-C_7) циклоалкілу,

(C₅-C₇)циклоалкенілу, алкокси, алкоксіалкілу, тіоалкілу, моно-, ди- або тригалогеналкілу, галогену, арилу або гетероарилу.

У деяких варіантах здійснення R² являє собою Н або ОН.

У деяких варіантах здійснення R² являє собою ОН.

У деяких варіантах здійснення R¹ являє собою арил або гетероарил, кожний заміщений 0-1 R^{1b}-арилом або R^{1b}-гетероарилом; і R² являє собою ОН.

У деяких варіантах здійснення замісники груп R³ і R⁴ можуть бути незалежно вибрані з групи, яка складається з: Н, аміно, ОН, (C₁-C₈)алкілу, галоген(C₁-C₅)алкілу, дигалоген(C₁-C₅)алкілу, тригалоген(C₁-C₅)алкілу, (C₂-C₈)алкенілу, (C₂-C₈)алкінілу, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, (C₁-C₅)алкокси і тіо(C₁-C₅)алкілу.

У деяких варіантах здійснення R³ і R⁴ обидва являють собою Н.

У деяких варіантах здійснення замісник R⁵ може бути незалежно вибраний з водню, (C₁-C₈)алкілу, формілу, і коли R⁵ являє собою алкіл, азот може знаходитися необов'язково в формі N-оксиду.

У деяких варіантах здійснення R⁵ являє собою Н.

У деяких варіантах здійснення замісники R⁶ і R⁷, кожний може бути незалежно вибраний з групи, яка складається з Н, C₁-C₁₀алкілу, де вказаний C₁-C₁₀алкіл необов'язково може бути перерваний киснем, азотом або сіркою, карбоциклу, гетероциклу, алкокси, моно-, ди- або тригалогеналкілу, моно-, ди- або тригалогеналкокси, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, арилокси, гетероарилокси, арилалкокси, гетероарилалкокси, арилоксіалкілу, гетероарилоксіалкілу, арилалкоксіалкілу або гетероарилалкоксіалкілу; арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гідроксіалкілу, алкоксіалкілу, циклоалкілоксіалкілу, гетероциклоалкілоксіалкілу, аміноалкілу, моно- або дизаміщеного аміноалкілу, ариламіноалкілу, гетероариламіноалкілу, алкілтіоалкілу, циклоалкілтіоалкілу, гетероциклоалкілтіоалкілу, арилтіоалкілу, гетероарилтіоалкілу, алкілсульфоніалкілу, циклоалкілсульфоніалкілу, гетероциклоалкілсульфоніалкілу, арилсульфоніалкілу, гетероарилсульфоніалкілу, амінокарбонілу, моно- або дизаміщеного амінокарбонілу, амінокарбоніалкілу, моно- або дизаміщеного амінокарбоніалкілу, алкілкарбоніалкілу, циклоалкілкарбоніалкілу, гетероциклоалкілкарбоніалкілу, алкілкарбоніламіноалкілу, циклоалкілкарбоніламіноалкілу, гетероциклоалкілкарбоніламіноалкілу, арилкарбоніламіноалкілу, гетероарилкарбоніламіноалкілу, арилсульфоніламіноалкілу і гетероарилсульфоніламіноалкілу. Конкретні приклади замісників R⁶ і R⁷ є такими, як визначено для R¹ вище.

У деяких варіантах здійснення R⁶ і R⁷ незалежно вибрані з Н, C₁-C₁₀алкілу, гідроксіалкілу і алкоксіалкілу.

У деяких варіантах здійснення один з R⁶ і R⁷ являє собою Н і інший являє собою Н, C₁-C₁₀алкіл, гідроксіалкіл або алкоксіалкіл.

У деяких варіантах здійснення R⁶ і R⁷ обидва являють собою Н.

У деяких варіантах здійснення замісники R⁸ і R⁹ незалежно вибрані з групи, яка складається з Н, ОН, аміно, (C₁-C₈)алкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, арилу, гетероарилу, (C₁-C₈)алкокси, (C₂-C₈)алкенілу, (C₂-C₈)алкінілу, (C₁-C₈)алкоксіалкілу, моно(C₁-C₈)- або ди(C₁-C₈)-заміщеного аміно, карбоциклу і гетероциклу.

Коли R⁸ і R⁹ циклізовані з утворенням 3-7-членного карбоциклу або гетероциклу, такі групи можуть являти собою, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопентил, ізоксазоліл, тіазоліл, дигідрооксазоліл, піридил, піримідил або імідазоліл.

У деяких варіантах здійснення R⁸ і R⁹ обидва являють собою Н.

У деяких варіантах здійснення г дорівнює 0, 1, 2 або 3. В додаткових варіантах здійснення г дорівнює 1.

У деяких варіантах здійснення:

Х являє собою зв'язок, гетероцикл, моно- або полізаміщений гетероцикл, гетероарил, моно- або полізаміщений гетероарил або (CR⁸R⁹)_n, де n=0-3;

Y являє собою зв'язок або алкіл-О-алкіл-;

Z являє собою арил або гетероарил, кожний заміщений 0-3 замісниками R¹⁰;

R¹ являє собою арил або гетероарил, кожний заміщений 0-3 R^{1a};

R² являє собою Н або ОН;

R³ і R⁴ обидва являють собою Н;

R⁵ являє собою водень, алкіл або форміл;

R⁶ і R⁷ являють собою Н, C₁-C₁₀алкіл, гідроксіалкіл або алкоксіалкіл;

R⁸ і R⁹ обидва являють собою Н; і

г дорівнює 1.

У деяких варіантах здійснення:

-X-Y- являє собою (CR⁸R⁹)_n-NH-CO-, -алкіл-О-алкіл-, гетероцикл або гетероарил;

Z являє собою арил або гетероарил, кожний заміщений 0-3 замісниками R¹⁰;

R¹ являє собою арил або гетероарил, колений заміщений 0-3 R^{1a};

R² являє собою Н або ОН;

R³ і R⁴ обидва являють собою Н;

R⁵ являє собою водень;

R⁶ і R⁷ обидва являють собою Н;

R^8 і R^9 обидва являють собою H; і
г дорівнює 1.

У деяких варіантах здійснення:

-X-Y- являє собою $CH_2-NH-CO-$;

Z являє собою феніл, піридил або піримідиніл, колений заміщений, щонайменше, одним моно-, ди- або тригалогеналкілом;

R^1 являє собою арил або гетероарил, кожний заміщений фенілом, піридилом, піримідинілом, оксазолілом, тіазолілом або імідазолілом;

R^2 являє собою OH;

R^3 і R^4 обидва являють собою H;

R^5 являє собою водень;

R^6 і R^7 обидва є H;

R^8 і R^9 обидва являють собою H; і
г дорівнює 1.

У деяких варіантах здійснення:

-X-Y- являє собою $CH_2-NH-CO-$;

Z являє собою феніл, заміщений, щонайменше, одним моно-, ди- або тригалогеналкілом;

R^1 являє собою гетероарил, заміщений піридилом, піримідинілом, оксазолілом, тіазолілом або імідазолілом;

R^2 являє собою OH;

R^3 і R^4 обидва являють собою H;

R^5 являє собою водень;

R^6 і R^7 обидва являють собою H;

R^8 і R^9 обидва являють собою H, і
г дорівнює 1.

У різних місцях опису замісники сполук винаходу розкриті в групах або в рядах. Спеціально мається на увазі, що винахід включає кожну і будь-яку індивідуальну підкомбінацію членів таких груп і рядів. Наприклад, термін " C_{1-6} алкіл" спеціально призначений для індивідуального розкриття метилу, етилу, C_3 алкілу, C_4 алкілу, C_5 алкілу і C_6 алкілу.

Для сполук винаходу, в яких змінна зустрічається більше одного разу, кожна змінна може бути різною частиною, вибраною з групи Маркуша, що визначає змінну. Наприклад, коли структура описується як така, що має дві групи R, які одночасно присутні в одній і тій самій сполучі; дві групи R можуть являти собою різні частини, вибрані з групи Маркуша, що визначає R.

Додатково береться до уваги, що певні ознаки винаходу, які для ясності описані в контексті окремих варіантах здійснення, можуть бути також представлені в поєднанні в одному варіанті здійснення. Навпаки, різні ознаки винаходу, які скорочено описані в контексті одного варіанту здійснення, можуть пропонуватися також окремо або в будь-який відповідній підкомбінації.

Термін "арильні групи" призначений для включення ароматичних карбоциклічних груп, таких як феніл, біфеніл, інденіл, нафтил, а також ароматичних карбоциклів, конденсованих з гетероциклом, таких як бензотієніл, бензофураніл, індоліл, хінолініл, бензотіазол, бензоксазол, бензімідазол, ізохінолініл, ізоіндоліл, бензотриазол, індазол і акридиніл.

Термін "гетероарил" призначений для включення моно- і поліциклічних ароматичних кілець, що містять від 3 до 20, переважно від 4 до 10 атомів в кільці, щонайменше, один з яких являє собою гетероатом, такий як кисень, сірка, фосфор або азот. Приклади таких груп включають фурил, тієніл, піроліл, імідазоліл, триазоліл, тіазоліл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, триазиніл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалиніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензотієніл або бензофурил.

Терміни "циклічний алкіл", "циклоалкіл" і "карбоцикл" використовуються в даному описі взаємозамінно для позначення неароматичних, циклічних вуглеводнів (моно і поліциклічних), таких як циклічні алкільні, алкенільні або алкінільні групи. У деяких варіантах здійснення циклоалкільна група являє собою C_{3-14} , C_{3-10} , C_{3-8} , C_{3-7} , C_{3-6} або C_{3-5} . У деяких варіантах здійснення циклоалкільні частини, кожна має від 3 до 14, від 3 до 10 або від 3 до 7 атомів вуглецю, утворюючих кільце. У деяких варіантах здійснення циклоалкільна група має 0, 1 або 2 подвійних або потрійних зв'язки. Приклади циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл і т. д.. В даному описі циклоалкіл призначений також для включення місточкових циклічних вуглеводнів, таких як адамантильні групи і тому подібне.

Гетероцикли являють собою неароматичні карбоциклічні кільця (моно або поліциклічні), які мають в кільці один або більше гетероатомів, таких як азот, кисень або сірка. У деяких варіантах здійснення кільце може бути трьох, чотирьох, п'яти, шести, семи або восьми-членним. У деяких варіантах здійснення гетероцикл містить 1, 2 або 3 гетероатоми. Гетероцикли можуть бути насиченими або ненасиченими. У деяких варіантах здійснення гетероцикли містять 0, 1 або 2 подвійні або потрійні зв'язки. Утворюючі кільце вуглецеві атоми і гетероатоми можуть також нести оксо або сульфідні замісники (наприклад, CO, CS, SO, SO_2 , NO і т. д.). Приклади гетероциклів включають тетрагідрофураніл, тетрагідротіофеніл, морфоліно, тіоморфоліно, азетидиніл, піролідиніл, піперазиніл, піперидиніл, піран, діоксан і тіазолідиніл.

Додатково, коли гетероарильні або гетероциклічні групи являють собою гетероцикли, що містять азот, вказаний азот може бути модифікований, щоб знаходитися в формі $N \rightarrow O$ (N-оксиди) і такі оксиди призначені

для включення в об'єм даного винаходу. У випадку гетероциклів, що містять сірку, оксиди сірки також призначені для включення в об'єм даного винаходу.

Монозаміщений арил відноситься до арильної групи, що має один замісник. Полізаміщений арил відноситься до арилу, що має 2 або більше замісників (таких як 2-4 замісники). Монозаміщений гетероарил відноситься до гетероарильної групи, що має один замісник. Полізаміщений гетероарил відноситься до гетероарила, що має 2 або більше замісників (таких як 2-4 замісники). Монозаміщений циклоалкіл (або карбоцикл) відноситься до циклоалкільної групи, що має один замісник. Полізаміщений циклоалкіл (або карбоцикл) відноситься до циклоалкілу, що має 2 або більше замісників (таких як 2-4 замісники). Монозаміщений гетероцикл відноситься до гетероциклу, що має один замісник. Полізаміщений гетероцикл відноситься до гетероциклу, що має 2 або більше замісників (таких як 2-4 замісники).

Замісники в арильних групах, арилалкільних групах, гетероарильних групах, гетероарилалкільних групах, карбоциклічних (циклоалкільних) групах і гетероциклічних групах винаходу можуть бути вибрані з групи, яка складається з галогену, алкілу, алкокси, моногалогеналкокси, дигалогеналкокси, тригалогеналкокси, тіоалкілу і моногалогеналкілу, дигалогеналкілу, тригалогеналкілу, нітро, аміно, карбоксилу, етерифікованого карбоксилу, карбоксаміду, тіокарбоксаміду і ціано. Більш конкретно замісники можуть бути також вибрані з групи, яка складається з трифторметилу, C₁₋₄алкілу, галогену, трифторметоксиду, фторметоксиду, дифторметоксиду, C₁₋₅алкокси, C₁₋₅алканоїлу, C₁₋₅алканоїлокси, C₁₋₅алкіламіно, ді(C₁₋₅алкіл)аміно, C₁₋₅алканоїламіно, нітро, карбокси, карбамоїлу, C₁₋₅алкоксикарбонілу, C₁₋₅тіолу, сульфонамідо, карбамоїлC₁₋₅алкілу, N-(C₁₋₅алкіл)карбамоїл C₁₋₅алкілу, N-(C₁₋₅алкіл)₂карбамоїл C₁₋₅алкілу, гідроксидC₁₋₅алкілу і C₁₋₅алкоксидC₁₋₄алкілу.

Терміни "гало" або "галоген" самі по собі або як частина іншого замісника означають, якщо не вказане інше, фтор, хлор, бром або йод. Аналогічно, терміни, такі як "галогеналкіл", призначені для включення моногалогеналкілу і полігалогеналкілу. Наприклад, термін галогеналкіл такий як галоген(C₁-C₄)алкіл, призначений для включення трифторметилу, 2,2,2-трифторетилу, 4-хлорбутилу, 3-бромпропілу і тому подібне.

Термін "алкіл", що використовується самостійно, або як частина, що додається в кінці слова, включає структури з лінійним і розгалуженим ланцюгами, такі як первинні алкільні групи, вторинні алкільні групи і третинні алкільні групи. Дані групи можуть містити до 15, переважно до 8 і більш переважно до 4 вуглецевих атомів. У деяких варіантах здійснення алкільна група являє собою C₁₋₁₀, C₁₋₈, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄ або C₁₋₃. Приклади алкільних радикалів включають групи, такі як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, трет-бутил, ізобутил і втор-бутил. Схоже терміни алкеніл і алкініл відносяться до ненасичених структур з лінійним і розгалуженим ланцюгами, що містять, наприклад, від 2 до 12, переважно від 2 до 6 вуглецевих атомів. У деяких варіантах здійснення алкенільна або алкінільна група являє собою C₂₋₁₀, C₂₋₈, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄ або C₂₋₃. Приклади алкенільних і алкінільних груп включають вініл, 2-пропеніл, кротил, 2-ізопентеніл, 2-(бутадієніл), 2,4-пентадієніл, 3-(1,4-пентадієніл), етиніл, 1- і 3-пропініл, 3-бутиніл і більш високі гомологи і ізомери.

"Аралкіл" або "арилалкіл" призначені для позначення алкільної групи, заміщеною арильною групою. Прикладом арилалкільної групи є бензил. "Арилалкеніл" відноситься до алкенільної групи, заміщеної арилом. "Арилалкініл" відноситься до алкінільної групи, заміщеною арильною групою. "Гетероарилалкеніл" відноситься до алкенільної групи, заміщеної гетероарилом. "Гетероарилалкініл" відноситься до алкінільної групи, заміщеної гетероарилом. "Гетероциклоалкіл" або "гетероциклічний алкіл" призначені для позначення алкільної групи, заміщеної гетероциклом. "Циклоалкіл" або "гетероциклічний алкілалкіл" призначені для позначення алкільної групи, заміщеною циклоалкільною групою. Приклади циклоалкілалкільних груп включають (циклогексил)метил, циклопропілметил і тому подібне.

Терміни "алкокси", "алкіламіно" і "алкілтіо" (або тіоалкокси) використовуються в їх традиційному значенні і відносяться до тих алкільних груп, які приєднані до залишку молекули через атом кисню, аміногрупу або атом сірки, відповідно. Отже, такі терміни, як алкокси і тіоалкіл включають алкільні частини, як вказано вище, приєднані до відповідної функціональної групи.

Інші придатні замісники, які можуть бути використані в багатьох вуглецевих кільцях даного винаходу, такі як циклоаліфатичне, ароматичне, неароматичне гетероциклічне кільце або бензильна група, включають, наприклад, -ОН, галоген (-Br, -Cl, -I і -F) -O(аліфатична група, заміщена аліфатична група, бензил, заміщений бензил, феніл, заміщений феніл, ароматична або заміщена ароматична група), -CN, -NO₂, -COOH, -NH₂, -NH(аліфатична група, заміщена аліфатична група, бензил, заміщений бензил, феніл, заміщений феніл, ароматична або заміщена ароматична група), -N(аліфатична група, заміщена аліфатична група, бензил, заміщений бензил, феніл, заміщений феніл, ароматична або заміщена ароматична група)₂, -COO(аліфатична група, заміщена аліфатична група, бензил, заміщений бензил, феніл, заміщений феніл, ароматична або заміщена ароматична група), -CONH₂, -CONH(аліфатична група, заміщена аліфатична група, бензил, заміщений бензил, феніл, заміщений феніл, ароматична або заміщена ароматична група), -SH, -S(аліфатична група, заміщена аліфатична група, бензил, заміщений бензил, феніл, заміщений феніл, ароматична або заміщена ароматична група) і -NH-C(=NH)-NH₂. Заміщене неароматичне гетероциклічне кільце, бензильна група або ароматична група можуть також мати аліфатичну або заміщену аліфатичну групу як замісник. Заміщена алкільна або аліфатична група може також мати неароматичне гетероциклічне кільце, бензил, заміщений бензил, ароматичну або заміщену ароматичну групу як замісник. Заміщене неароматичне гетероциклічне кільце може також мати =O, =S, =NH або =N(аліфатична, ароматична або заміщена ароматична група) як замісник. Заміщене аліфатичне, заміщене ароматичне, заміщене неароматичне гетероциклічне кільце або заміщена бензильна група можуть мати більше одного замісника.

Для двовалентних частин, таких як X і Y, термін "амідний зв'язок" відноситься до NHCO-; термін "тіамідний зв'язок" відноситься до NHCS-; термін "сульфонамід" відноситься до NHSO₂-; термін "кетон" відноситься до

ОС-; термін "оксим" відноситься до $C(=N-OH)-$ і термін "сечовина" відноситься до $NHCONH-$.

"Циклічний алкокси" відноситься до $-O-$ (циклоалкілу). "Гетероциклічний алкокси" відноситься до $-O-$ (гетероциклу). "Алкокіалкіл" відноситься до алкілу, заміщеному алкокси. "Циклічний алкокіалкіл" відноситься до алкілу, заміщеному $-O-$ (циклоалкілом). "Гетероциклічний алкокіалкіл" відноситься до алкілу, заміщеному $-O-$ (гетероциклом). "Алкілтіоалкіл" відноситься до алкілу, заміщеному тіоалкілом. "Циклічний алкілтіоалкіл" відноситься до алкілу, заміщеному $-S-$ (циклоалкілом). "Гетероциклічний алкілтіоалкіл" відноситься до алкілу, заміщеному $S-$ (гетероциклом). "Моно- або дизаміщений аміно" відноситься до NH_2 , де або один (наприклад, моно), або обидва (наприклад, ди) водні замінені замісником, таким як C_{1-8} алкіл, OH , $CO-(C_{1-4}$ алкіл) і т. д. "Моно- або дизаміщений аміноалкіл" відноситься до алкілу, заміщеному моно або дизаміщеним аміно. "Етерифікований карбоксил" відноситься до $COOH$, де атом водню замінений замісником, таким як C_{1-8} алкіл, карбоцикл, гетероцикл, арил або гетероарил. "Карбоксамідо" відноситься до $CONH_2$. "Моно- або дизаміщений карбоксамід" відноситься до $CONH_2$, де або один (наприклад, моно), або два (наприклад, ди) водні замінені замісником, таким як C_{1-8} алкіл, OH , $CO-(C_{1-4}$ алкіл) і т. д. "Карбамат" відноситься до $CONH_2$ і "моно- або дизаміщений карбамат" відноситься до $CONH_2$, де або один (наприклад, моно), або обидва (наприклад, ди) водні замінені замісником, таким як C_{1-8} алкіл, OH , $CO-(C_{1-4}$ алкіл) і т. д. "Сульфонамід" відноситься до $-SO_2NH_2$ і "моно або дизаміщений сульфонамід" відноситься до $-SO_2NH_2$, де або один (наприклад, моно), або обидва (наприклад, ди) водні замінені замісником, таким як C_{1-8} алкіл, OH , $CO-(C_{1-4}$ алкіл) і т. д. "Алкілсульфоніл" відноситься до $-SO_2-$ (алкілу). "Циклічний алкілсульфоніл" відноситься до $-SO_2-$ (карбоциклу). "Гетероциклічний сульфоніл" відноситься до $-SO_2-$ (гетероциклу). "Арилсульфоніл" відноситься до $-SO_2-$ (арилу). "Гетероарилсульфоніл" відноситься до $-SO_2-$ (гетероарилу). "Алкілкарбоніл" відноситься до $CO-$ (алкілу). "Циклічний алкілкарбоніл" відноситься до $CO-$ (циклоалкілу). "Гетероциклічний алкілкарбоніл" відноситься до $-CO-$ (гетероциклу). "Арилкарбоніл" відноситься до $CO-$ (арилу). "Гетероарилкарбоніл" відноситься до $CO-$ (гетероарилу). "Тіокарбоксамідо" відноситься до $CSNH_2$. "Ариламинокarbonіл" відноситься до $CO-NH-$ (арилу). "Гетероариламинокarbonіл" відноситься до $CO-NH-$ (гетероарилу). "Арилкарбоксамідо" відноситься до $-CO-NH-$ (арилу). "Гетероарилкарбоксамідо" відноситься до $-CO-NH-$ (гетероарилу). "Арилуреїдо" відноситься до уреїдо, заміщеному арилом. "Гетероарилуреїдо" відноситься до уреїдо, заміщеному гетероарилом. "Арилокси" відноситься до $-O-$ (арилу). "Гетероарилокси" відноситься до $-O-$ (гетероарилу). "Ариалкокси" відноситься до алкокси, заміщеному арилом. "Гетероарилалкокси" відноситься до алкокси, заміщеному гетероарилом. "Ариламіно" відноситься до $-NH-$ (арилу). "Гетероариламіно" відноситься до $-NH-$ (гетероарилу). "Гідроксилалкіл" відноситься до алкілу, заміщеному гідроксилом (OH). "Амінокarbonіалкіл" відноситься до алкілу, заміщеному амінокarbonілом. "Моно- або дизаміщений амінокarbonіалкіл" відноситься до алкілу, заміщеному моно- або дизаміщеним амінокarbonілом. "Алкілкарбоніалкіл" відноситься до алкілу, заміщеному алкілкарбонілом. "Циклоалкілкарбоніалкіл" відноситься до алкілу, заміщеному $-CO-$ (циклоалкілом). "Гетероциклоалкілкарбоніалкіл" відноситься до алкілу, заміщеному $-CO-$ (гетероциклом). "Алкілкарбоніламіноалкіл" відноситься до алкілу, заміщеному $-NH-CO-$ (алкілом). "Циклоалкілкарбоніламіноалкіл" відноситься до алкілу, заміщеному $-NH-CO-$ (циклоалкілом). "Гетероциклоалкілкарбоніламіноалкіл" відноситься до алкілу, заміщеному $-NH-CO-$ (гетероциклом). "Арилкарбоніламіноалкіл" відноситься до алкілу, заміщеному $-NH-CO-$ (арилом). "Гетероарилкарбоніламіноалкіл" відноситься до алкілу, заміщеному $-NH-CO-$ (гетероарилом). "Арилсульфоніламіноалкіл" відноситься до алкілу, заміщеному $-NH-SO_2-$ (арилом). "Гетероарилсульфоніламіноалкіл" відноситься до алкілу, заміщеному $NH-SO_2-$ (гетероарилом).

"Спіроцикл" відноситься до циклоалкільної групи, що має серед утворююче її кільце атомів один спільний атом з іншою циклоалкільною або гетероциклічною групою. "Спірогетероцикл" відноситься до гетероциклічної групи, що має серед утворюючих її кільце атомів один спільний атом з іншою циклоалкільною або гетероциклічною групою.

Фраза "необов'язково R^3 і R^4 можуть бути циклізовані з утворенням сполученої містком біциклічної системи, що містить метиленову групу або етиленову групу, або гетероатом, вибраний з групи, яка складається з N , O і S " відноситься до того випадку, коли R^3 і R^4 , що знаходяться у різних атомів, разом утворюють двовалентну місточкову частину, таку як, наприклад, метилен, етилен, NH , O , S , метилен- O , метилен- S або метилен- NH .

Якщо спеціально не вказано, то мається на увазі, що сполуки, представлені вказаною вище формулою, включають фармацевтично прийнятні солі, їх проліки, енантіомери, діастереомери, їх рацемічні суміші, кристалічні форми, некристалічні форми, їх аморфні форми і їх сольвати.

Мається на увазі, що термін "фармацевтично прийнятні солі" включає солі активних сполук, які отримують з відносно нетоксичними кислотами або основами, в залежності від конкретних замісників, що містяться в сполуках, що описуються в даному описі. Коли сполуки даного винаходу містять відносно кислі функціональні групи, адитивні солі основи можуть бути отримані взаємодією нейтральної форми таких сполук з достатньою кількістю бажаної основи або в чистому вигляді, або у придатному інертному розчиннику. Приклади фармацевтично прийнятних адитивних солей основи включають сіль натрію, калію, кальцію, амонію, органічного аміну або магнію, або схожу сіль. Коли сполуки даного винаходу містять відносно основні функціональні групи, адитивні солі кислоти можуть бути отримані взаємодією нейтральної форми таких сполук з достатньою кількістю бажаної кислоти або в чистому вигляді, або у придатному інертному розчиннику. Приклади фармацевтично прийнятних адитивних солей кислоти включають солі, які є похідними неорганічних кислот, таких як хлористоводнева, бромистоводнева, азотна, карбонова, фосфорна, частково нейтралізовані фосфорні кислоти, сірчана кислота, частково нейтралізована сірчана, йодистоводнева або фосфориста кислоти і тому подібне, а також солі, що є похідними відносно нетоксичних органічних кислот, подібних до оцтової, пропіонової,

ізомасляної, малеїнової, маленової, бензойної, янтарної, пробкової, фумарової, мигдалевої, фталевої, бензолсульфонової, п-толілсульфонової, лимонної, винної, метансульфонової і тому подібне. Включені також солі амінокислот, такі як аргінат і тому подібне, і солі органічних кислот, подібні до глюкуронової або галактуринової кислот і тому подібне. Деякі конкретні сполуки даного винаходу можуть містити як основні, так і кислі функціональні групи, що дозволяє перетворювати сполуки в адитивні солі або основи, або кислоти. Перелік відповідних солей міститься в [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa, 1985, p.1418 і Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)], кожна з яких включена в даний опис як посилання у всій своїй повноті.

Нейтральні форми сполук даного винаходу можуть бути регенеровані взаємодією солі з основою або кислотою і виділення вихідної сполуки традиційним способом. Вихідна форма сполуки відрізняється від різних сольових форм за певними фізичними властивостями, такими як розчинність в полярних розчинниках, але в будь-якому іншому відношенні солі еквівалентні вихідній формі сполуки для цілей даного винаходу.

Як відмічалось вище, деякі із сполук даного винаходу містять хіральні або асиметричні вуглецеві атоми (оптичні центри) або подвійні зв'язки; рацемати, діастереомери, геометричні ізомери і індивідуальні оптичні ізомери, всі призначені для включення в об'єм даного винаходу.

Деякі із сполук формули I або II можуть знаходитися в несольватованих формах, а також в сольватованих формах, включаючи гідратовані форми. Звичайно сольватовані форми еквівалентні несольватованим формам і розглядаються як такі, що входять в об'єм даного винаходу. Певні сполуки даного винаходу можуть існувати у множинних кристалічних або аморфних формах. Звичайно всі фізичні форми по суті еквівалентні для застосувань, що розглядаються даним винаходом, і розглядаються як такі, що входять в об'єм даного винаходу.

У доповнення до сольових форм в даному винаході запропоновані сполуки, які можуть знаходитися в формі проліків. Проліками сполук, що описуються в даному описі, є сполуки, які легко зазнають хімічних змін в фізіологічних умовах з утворенням сполук даного винаходу. Крім того, проліки можуть бути перетворені в сполуки даного винаходу з використанням хімічних або біохімічних способів в умовах *ex vivo*. Наприклад, проліки можуть повільно перетворюватися в сполуки даного винаходу при вміщенні в трансдермальний пластр-резервуар з використанням відповідного ферменту або хімічного реагенту. Проліки можуть бути отримані шляхом модифікації функціональних груп, що знаходяться в сполуках, таким чином, що модифікації розщеплюються або шляхом звичайної маніпуляції, або *in vivo* до вихідних сполук. Проліки включають сполуки в яких гідроксильні, аміно, сульфгідрильні або карбоксильні групи пов'язані з будь-якою групою так, що коли їх вводять суб'єкту-ссавцеві, вони розщеплюються з утворенням вільної гідроксильної, аміно, сульфгідрильної або карбоксильної групи, відповідно. Приклади проліків включають, але не обмежуються ними, ацетатні, форміатні і бензоатні похідні спиртових або функціональних аміногруп в сполуках винаходу. Отримання і застосування проліків обговорюється в [T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol.14 of the A.C.S. Symposium Series, і в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987], обидві з яких включені в даний опис як посилання у всій їх повноті.

Сполуки винаходу, включаючи їх солі, гідрати і сольвати, можуть бути отримані з використанням відомих способів органічного синтезу і можуть бути синтезовані відповідно до будь-яких різноманітних можливих шляхів синтезу.

Реакції отримання сполук винаходу можна проводити в придатних розчинниках, які можуть бути легко вибрані фахівцем в галузі органічного синтезу. Придатні розчинники можуть бути по суті інертними до вихідних речовин (реагентами), проміжним сполукам або продуктам при температурах, при яких проводять реакції, наприклад, температурах, які можуть варіюватися від температури замерзання розчинника до температури кипіння розчинника. Дану реакцію можна провести в одному розчиннику або в суміші з більш ніж одного розчинника. У залежності від конкретної стадії реакції можуть бути вибрані відповідні розчинники для конкретної стадії реакції.

Отримання сполук винаходу може включати захист і зняття захисту різних хімічних груп. Потреба в захисті і знятті захисту і вибір відповідних захисних груп можуть бути легко визначені фахівцем в даній галузі. Хімію захисних груп можна знайти, [наприклад, в T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999)], яка включена в даний опис як посилання у всій своїй повноті.

Реакції можна відстежувати відповідно до будь-якого придатного способу, відомого в даній галузі. Наприклад, утворення продукту можна відстежувати з використанням засобів спектроскопії, таких як спектроскопія магнітного резонансу (наприклад, ^1H або ^{13}C), інфрачервона спектроскопія, спектрофотометрія (наприклад, в "УФ-видимій області") або мас-спектрометрія, або з використанням хроматографії, такої як високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) або тонкошарова хроматографія.

Множина 4,4-дизаміщених похідних циклогексанону може бути синтезована з використанням методик, описаних на схемах 1. Сполуки формули 1-2 можуть бути отримані доданням арилMgX або ArX/BuLi до 1,4-циклогександіону 1-1. Альтернативно, сполуки формули 1-2 можуть бути отримані обробкою моноетиленкеталю 1,4-циклогександіону 1-3 арилMgX, ArX/BuLi або тетраметилпіперидином гетероарилН/літієм з подальшим перетворенням кеталю 1-4 в кетон з використанням кислоти, такої як HCl, у водному розчині.

U A 8 2 9 1 7 C 2

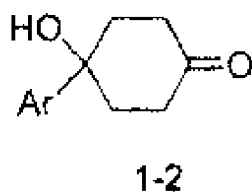
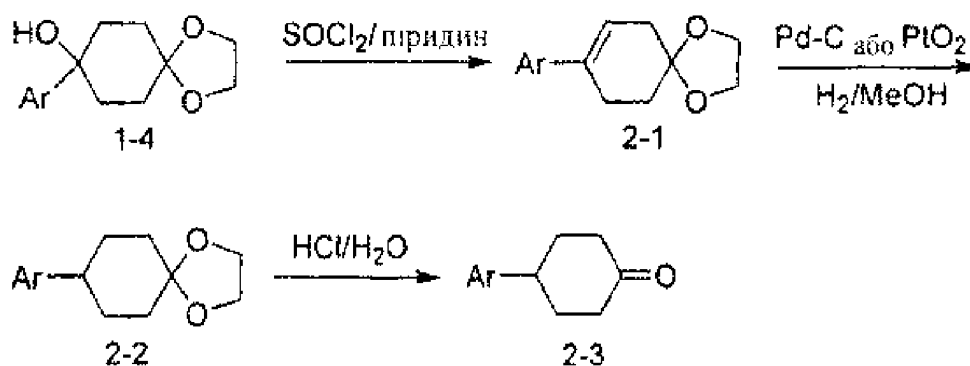
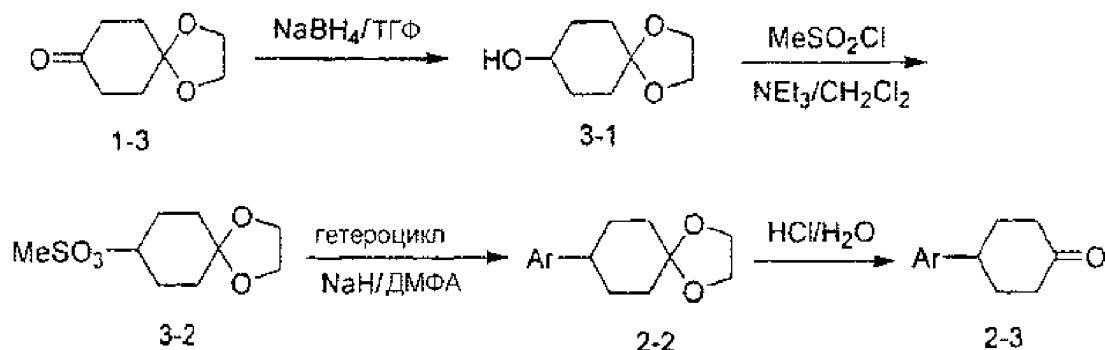


Схема 2



65

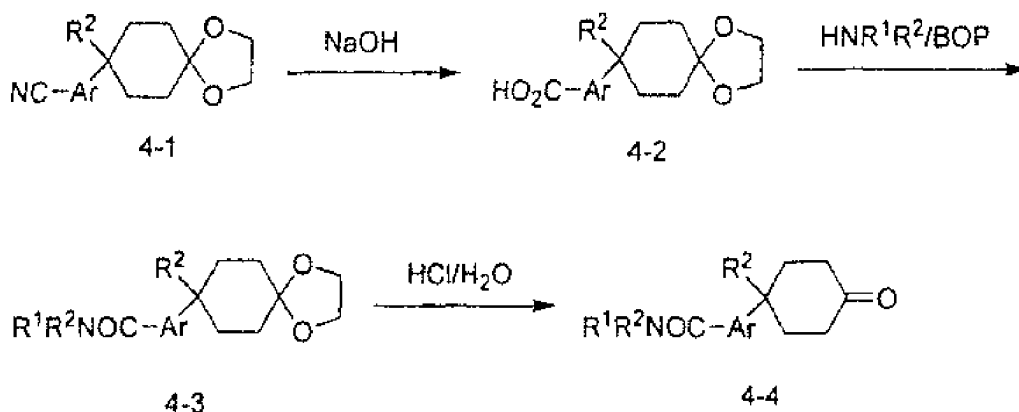
Схема 3



Ar=заміщений піразол, імідазол, триазол або тетразол.

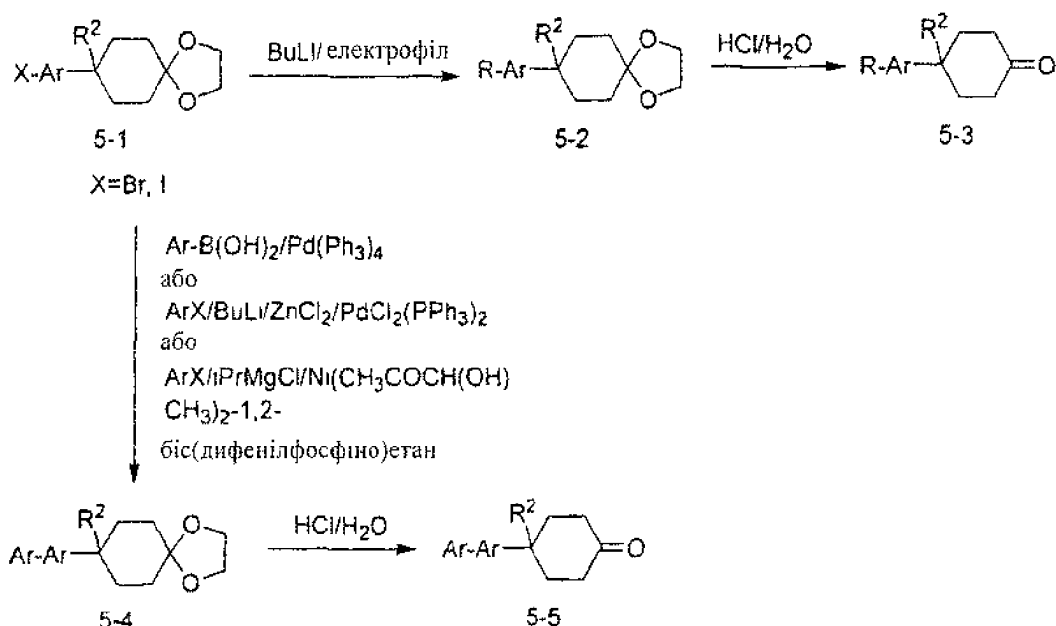
Введення замісника в ароматичне кільце кетонів формули 1-2 або 2-3 може бути здійснене, виходячи з кетальної проміжної сполуки 1-4 або 2-2, із застосуванням способів, описаних на схемах 4-8. Коли ароматичне кільце в 1-4 або 2-2 несе ціаногрупу, кеталь 4-1 піддають гідролізу з використанням основи, такої як гідроксид натрію або калію, з отриманням карбонової кислоти 4-2. Поеднання 4-2 з аміном з використанням агента поєднання, такого як BOP, дає амід 4-3. Обробка 4-3 кислотою, такою як HCl, дає кетони формули 4-4.

Схема 4



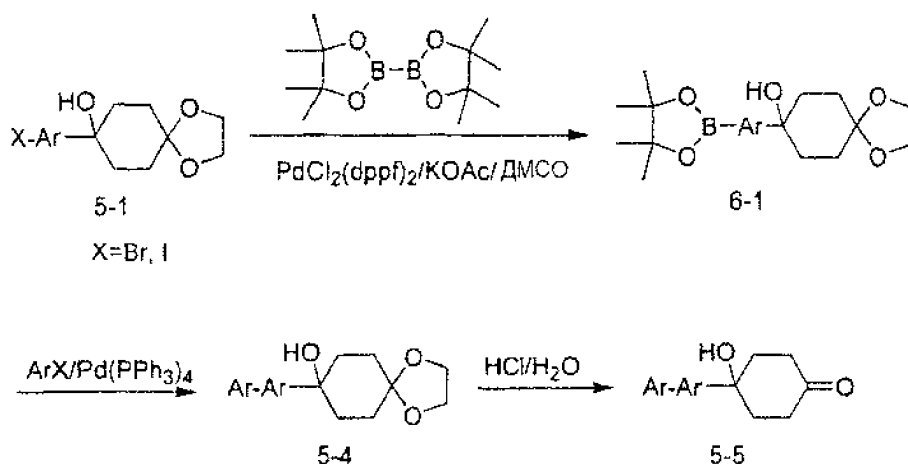
Коли ароматичне кільце кетального проміжного продукту 1-4 або 2-2 несе галоген, такий як бром або йод, галоген може бути перетворений в замісникові з використанням методик, представлених на схемі 5. Обробка 5-1 бутиллітієм з подальшим гасінням електрофілом, таким як алкілгалогенід, альдегід, кетон, хлорформіат або карбонат, дає R-заміщений кеталь 5-2. Поеднання Сузукі 5-1 з бороною кислотою AR^b(OH)₂ (Ar=арил або гетероарил) або поєднання 5-1 з ArZnCl, який може бути отриманий in situ обробкою ArX (X=Br, I) бутиллітієм з подальшим гасінням хлоридом цинку, або обробкою 5-1 iPrMgCl з подальшим поєднанням з ArX (X=Br, I) в присутності каталізатора, такого як Ni(CH₃COCH(OH)CH₃)₂-1,2-біс(дифенілфосфіно)етан, дає Ar-заміщену кетальну проміжну сполуку 5-4. Обробка 5-2 і 5-4 кислотою дає їх відповідні кетони 5-3 і 5-5.

Схема 5



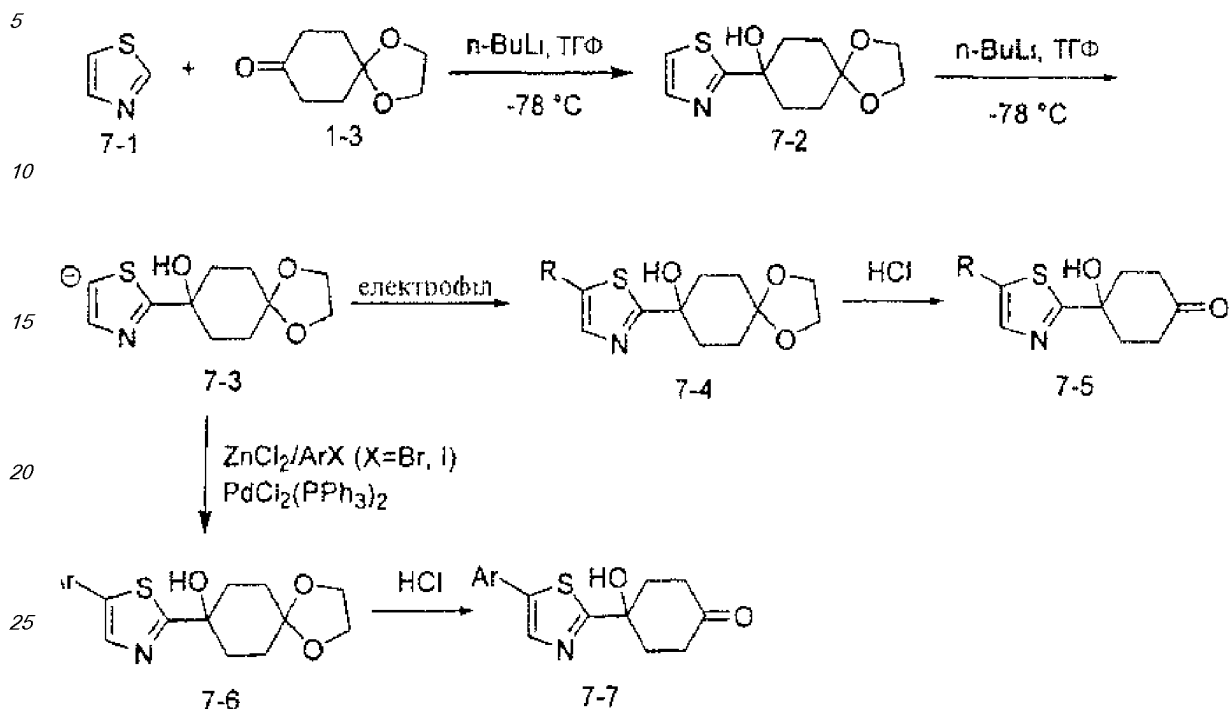
Альтернативно, кетони формули 5-5 можуть бути отримані з використанням методик, представлених на схемі 6. Після перетворення сполуки 5-1 в складний ефір боронової кислоти, отриманий складний ефір боронової кислоти 6-1 поєднують з ArX (X=Br, I) з використанням палладієвого каталізатора, такого як Pd(PPh₃)₄ з отриманням Ar-заміщеного кеталю 5-4, з якого отримують кетони формули 5-5 обробкою кислотою, такою як HCl.

Схема 6



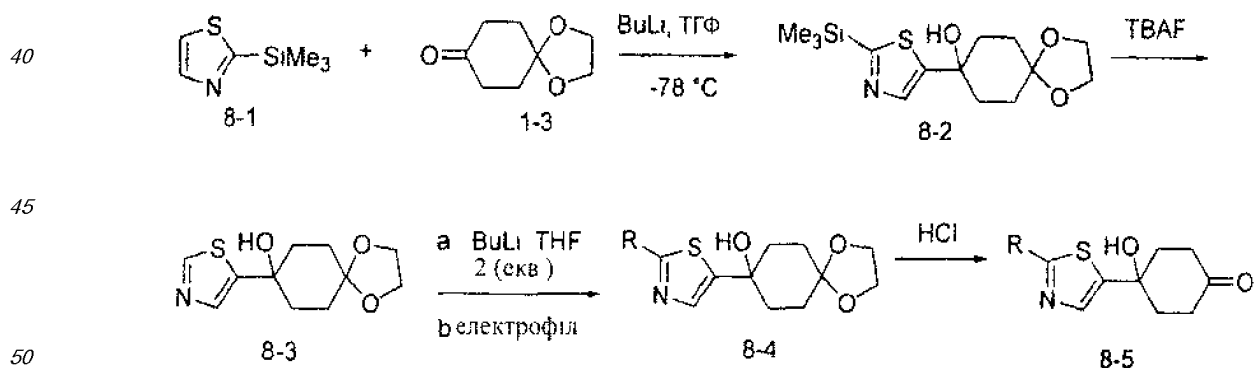
Коли група Ar в кетонах формули 1-2 або 2-3 являє собою залишок 2-тіазолу, введення замісника в положення 5 тіазолу може бути здійснене з використанням послідовності, зображеної на схемі 7. Обробка тіазолу 7-1 бутиллітєм з подальшим гасінням моноетиленкеталем 1,4-циклогександіону 1-3 дає третинний спирт 7-2. Обробка спирту 7-2 бутиллітєм з подальшим гасінням аніону 7-3 електрофілом, таким як галогеналкіл, альдегід, кетон, хлорформіат або карбонат, дає кеталь 7-4 із замісником R в положенні 5 тіазолу. Альтернативно, аніон 7-3 може бути погашений хлоридом цинку, і отриману проміжну сполуку поєднують з ArX (X=Br, I) з використанням палладієвого каталізатора, такого як PdCl₂(PPh₃)₂, з отриманням кеталю 7-6 із залишком Ar в положенні 5 тіазолу. Кеталі 7-4 і 7-6 потім перетворюють у відповідні кетони формули 7-5 і 7-7 обробкою кислотою, такою як HCl.

Схема 7



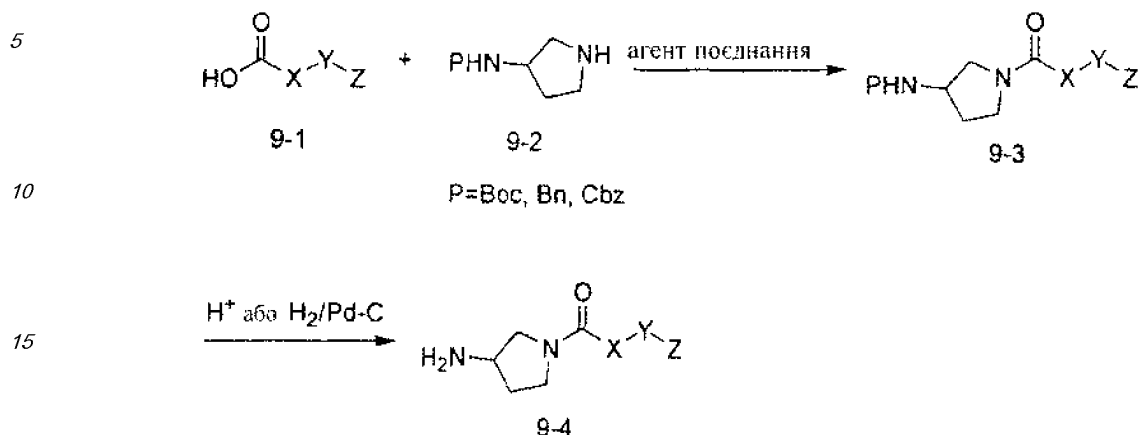
30 Коли група Ar в кетонах формули 1-2 або 2-3 являє собою залишок 5-тіазолу, введення замісника в положення 2 тіазолу може бути здійснене з використанням послідовності, зображеної на схемі 7. Літіювання захищеного 2-триметилсилілом тіазолу 8-1 з подальшим гасінням 1-3 дає проміжну сполуку 8-2. Після видалення триметилсилілової групи з використанням TBAF літіювання 8-3 з подальшим гасінням електрофілом, таким як галогеналкіл, альдегід, кетон, ізоціанат, хлорформіат або карбонат, дає 5-R-заміщене похідне тіазолу 8-4. Обробка сполуки 8-4 кислотою, такою як HCl, дає кетон формули 8-5.

Схема 8



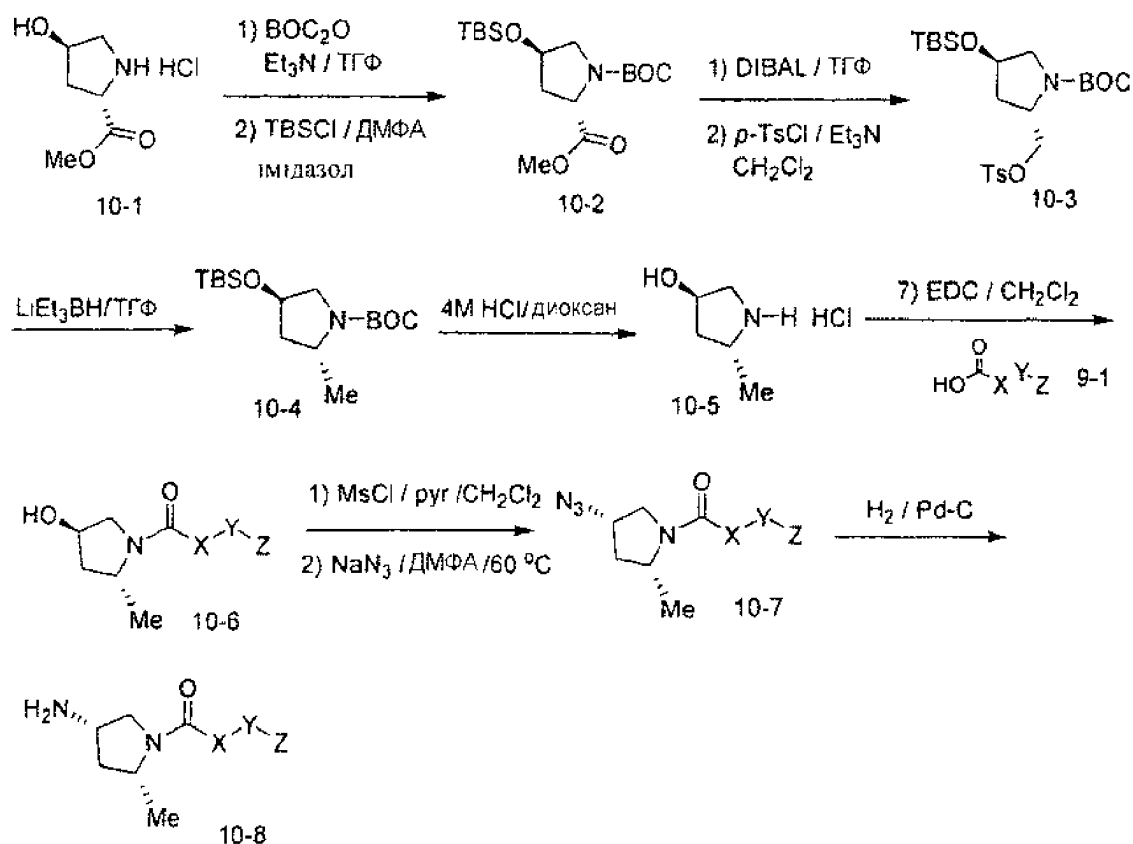
55 Множина 3-амінопіролідинових проміжних сполук може бути отримана, як показано на схемах 6-17. Поєднання карбонової кислоти формули 9-1 з комерційно доступними похідним піролідину формули 9-2 з використанням агента поєднання, такого як BOP, дає амід 9-3. Видалення захисної групи P (P=Вос, бензил або Cbz) з використанням кислоти, такої як ТФО або HCl, або гідруванням з використанням паладієвого каталізатора дає піролідинові проміжні сполуки формули 9-4.

Схема 9



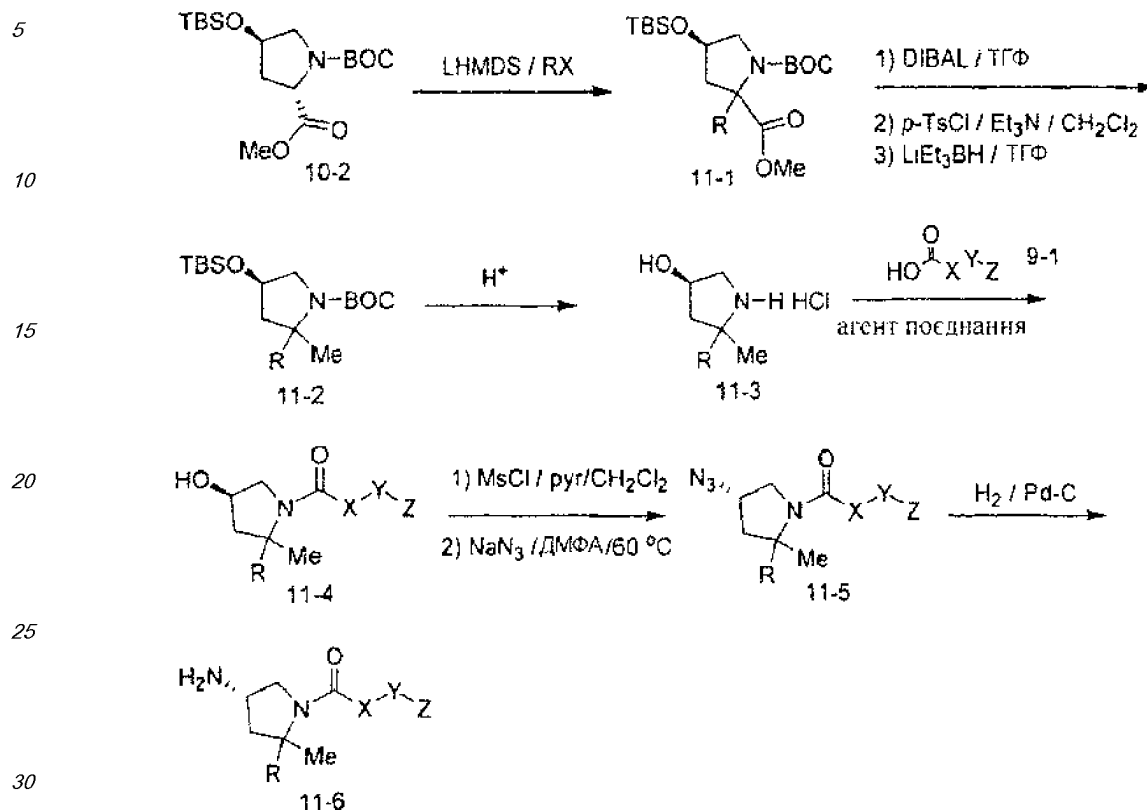
4-аміно-2-метипіролідинові похідні формули 10-8 можуть бути отримані з використанням послідовності, описаної на схемі 10. Після захисту аміну з використанням Boc і захисту гідроксиду з використанням TBS метилового ефіру транс-4-гідрокси-L-проліну 10-1 складний ефір 10-2 відновлюють до спирту і отриманий спирт перетворюють в тозилат. Видалення тозилатної групи в сполучі 10-3 може бути досягнуте відновленням з використанням триетилборгідриду літію (LiEt_3BH). Отриману проміжну сполуку 10-4 піддають зняттю захисту з використанням кислоти, такої як HCl , для видалення груп Boc і TBS. Після поєднання отриманого аміну 10-5 з карбоною кислотою формули 9-1 з використанням агента поєднання, такого як EDC, за перетворення гідроксиду в мезилат йде заміщення азидом натрію. Отриману азидну групу потім відновлюють до аміну гідруванням з отриманням піролідинових проміжних сполук формули 10-8.

Схема 10



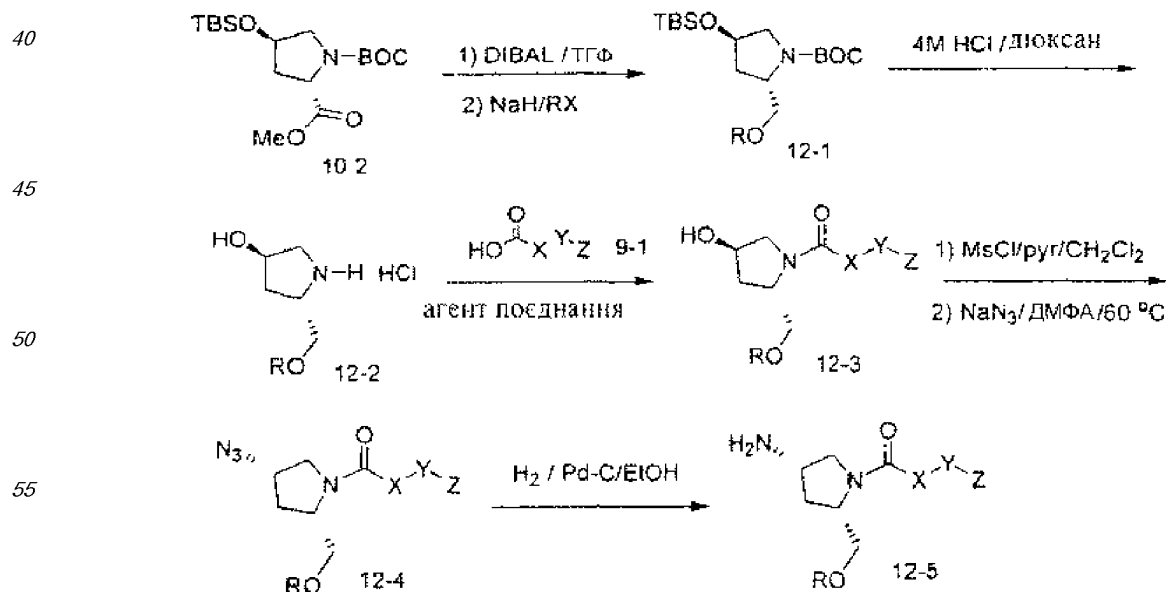
4-Амінопіролідинові похідні формули 11-6 можуть бути отримані згідно з схемою 11. Алкілювання проміжного продукту 10-2 галогеналкілом (RX) з використанням LHMDS дає R-заміщену проміжну сполуку 11-1. Після відновлення складного ефіру до спирту з використанням гідриду діізобутилалюмінію (DIBAL) спирт перетворюють в тозилат і отриманий тозилат відновлюють з використанням LiEt_3BH з отриманням сполуки 11-2. Проміжну сполуку 11-2 потім перетворюють в сполуку формули 11-6 способом, аналогічно представленому на схемі 10.

Схема 11



4-Амінопіролідинові похідні формули 12-5 можуть бути синтезовані із застосуванням способу, показаного на схемі 12. Проміжну сполуку 10-2 відновлюють до спирту з використанням відновлювального агента, такого як DIBAL, і отриманий спирт алкілюють галогеналкілом (RX) з використанням гідриду натрію з отриманням проміжної сполуки 12-1. З використанням методик, аналогічно представленим на схемі 10, отримують сполуку формули 12-5 з проміжної сполуки 12-1.

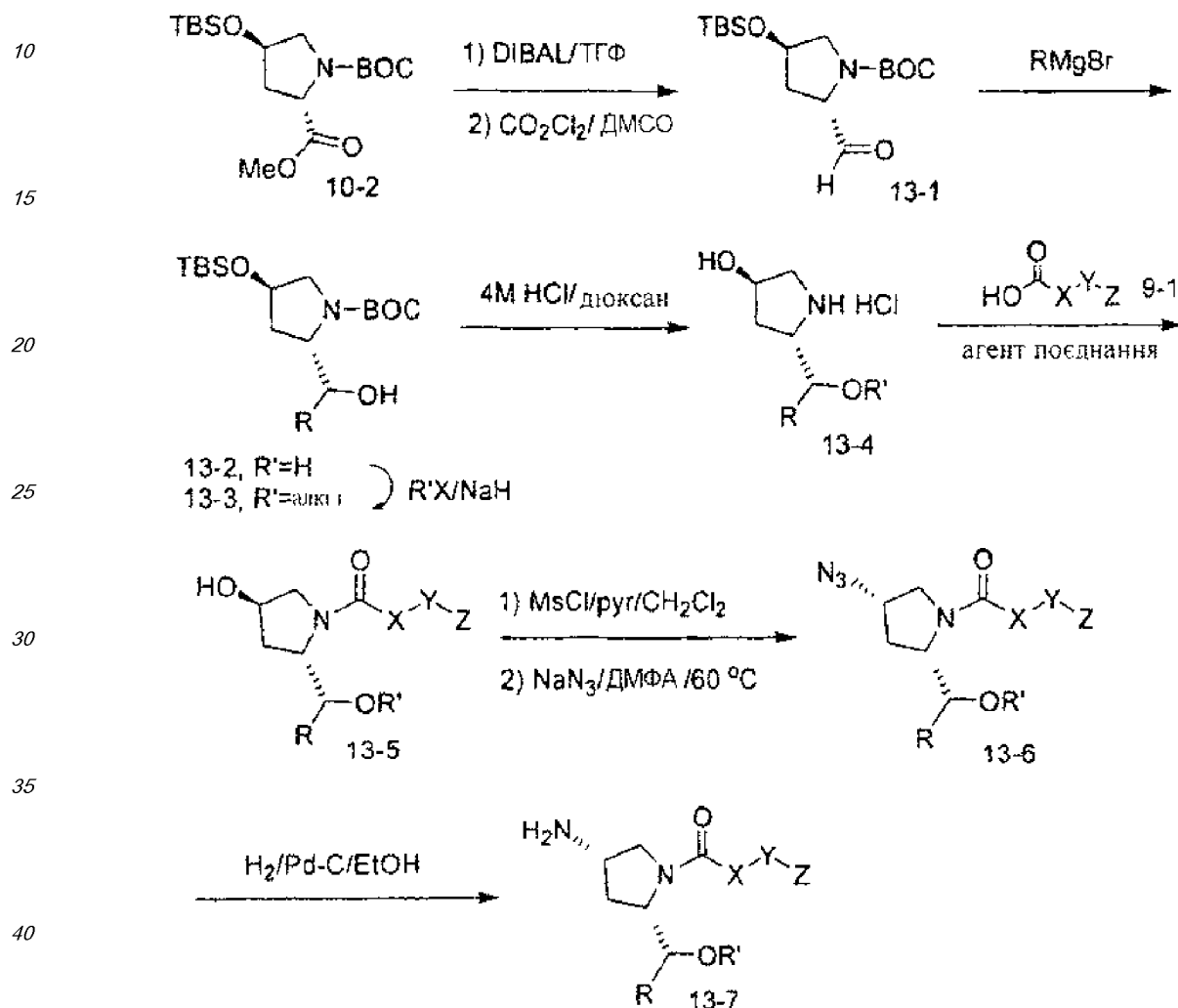
Схема 12



4-Амінопіролідинові похідні формули 13-7 можуть бути отримані згідно з схемою 13. Проміжну сполуку 10-2 відновлюють до спирту з використанням відновлювального агента, такого як DIBAL, і отриманий спирт окисляють до альдегіду з використанням окислювального агента, такого як при окисненні по Скручу. Додання реактиву Гріньяра RMgX до альдегіду 13-1 супроводжується алкілюванням отриманого спирту галогеналкілом (RX) з

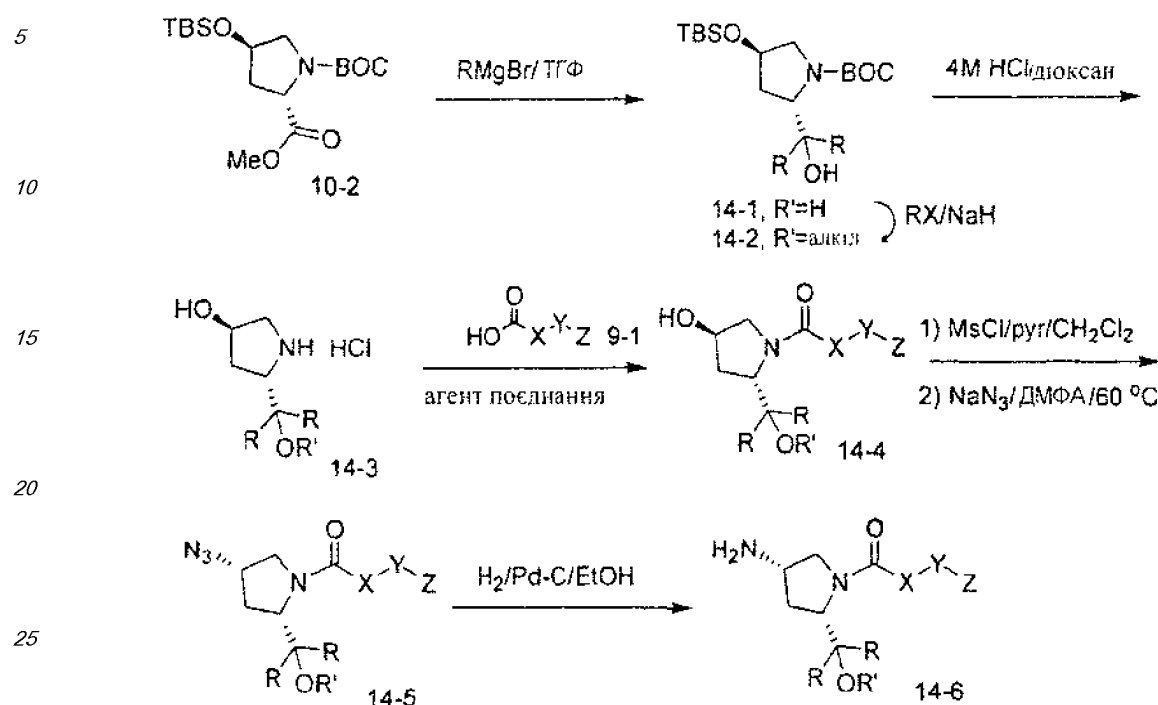
використанням гідриду натрію. Після видалення захисних груп Boc і TBS в сполуці 13-2 або 13-3 з використанням кислоти, такої як HCl, отриманий амін 13-4 конденсують з карбоною кислотою формули 9-1. Мезилування по 4-гідроксилу піролідину з подальшою заміною отриманого мезилату азидом натрію і відновленням азидогрупи гідуванням дає сполуку формули 13-7.

Схема 13



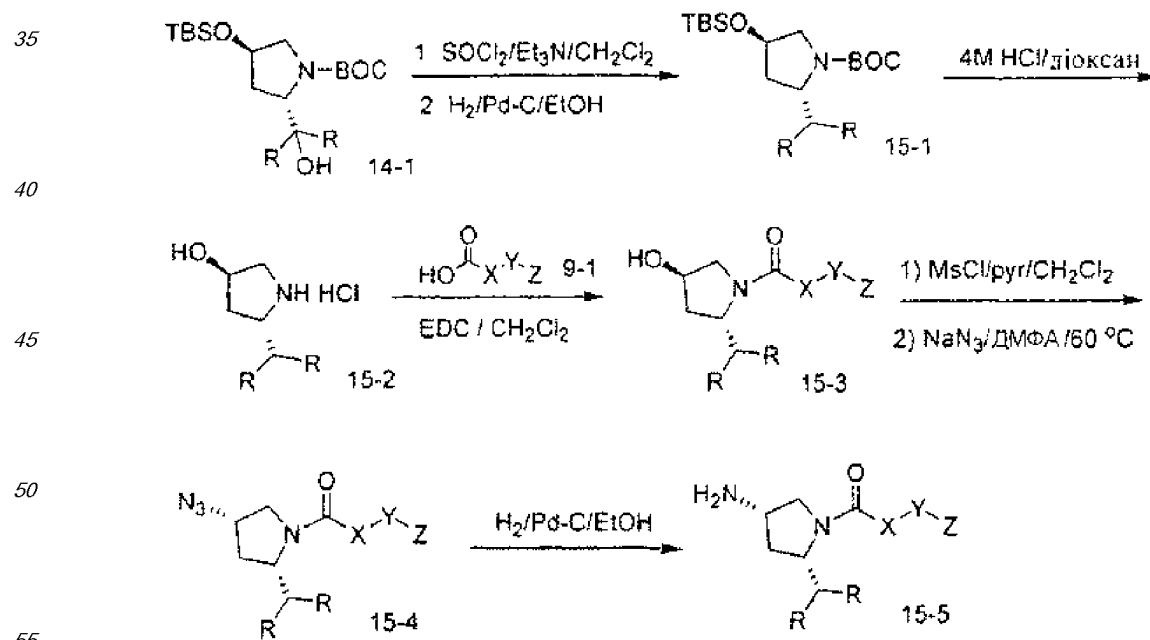
4-Амінопіролідинові похідні формули 14-6 можуть бути синтезовані з використанням методики, представленої на схемі 14. Після подвійного приєднання реактиву Гріньяра RMgX до проміжної сполуки 10-2 отриманий третинний спирт 14-1 піддають алкілуванню галогеналкілом (R'X) з отриманням 14-2. Проміжні сполуки 14-1 і 14-2 потім перетворюють в сполуку формули 14-6 способом, аналогічно представленим на схемі 13.

Схема 14



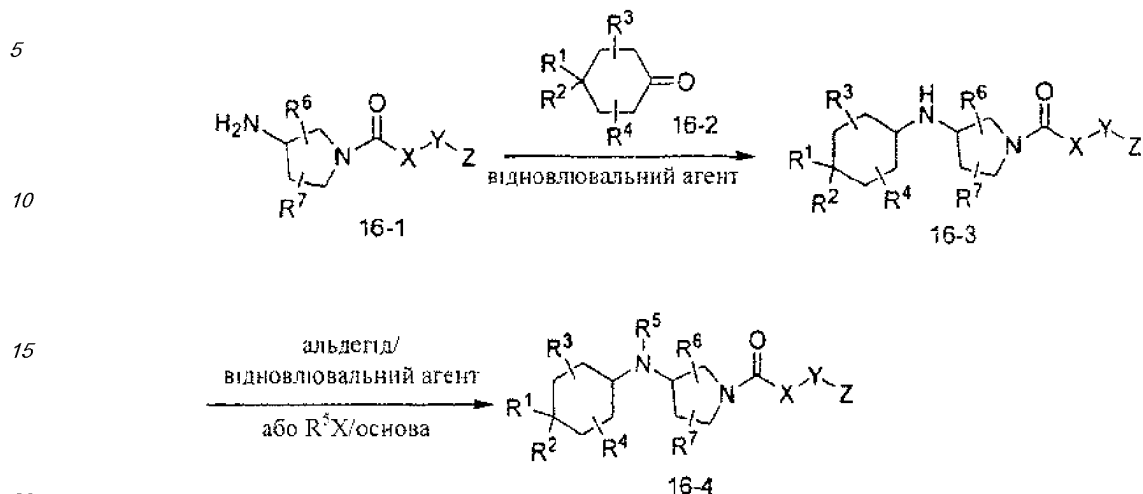
Синтез 4-амінопіролідинових похідних формули 15-5 представлений на схемі 15. Після дегідрування проміжної сполуки 14-1 з подальшим відновленням олефіну гідратуванням отриману проміжну сполуку 15-1 перетворюють в сполуку формули 15-5 способом, аналогічно представленому на схемі 10.

Схема 15



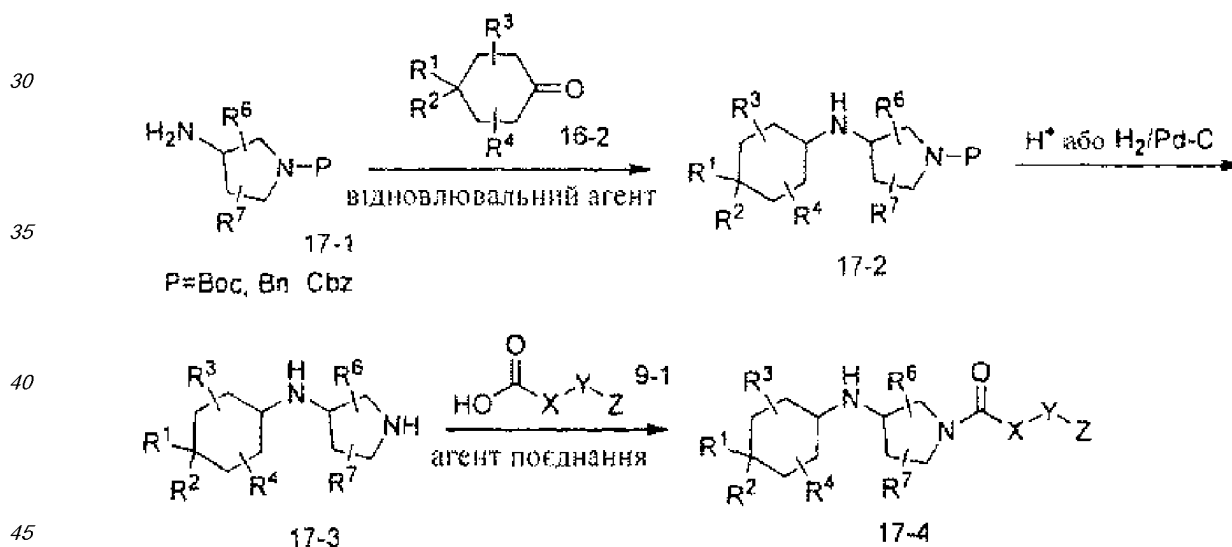
Сполуки формули I можуть бути отримані приєднанням амінопіролідинових похідних формули 16-1 до кетонів формули 16-2 шляхом відновного амінування з використанням відновлювального агента, такого як триацетоборгідрид натрію або гідратуванням з подальшою обробкою отриманого повторного аміну 16-3 за допомогою відновного амінування альдегідом, або шляхом алкілування галогеналкілом (RX).

Схема 16



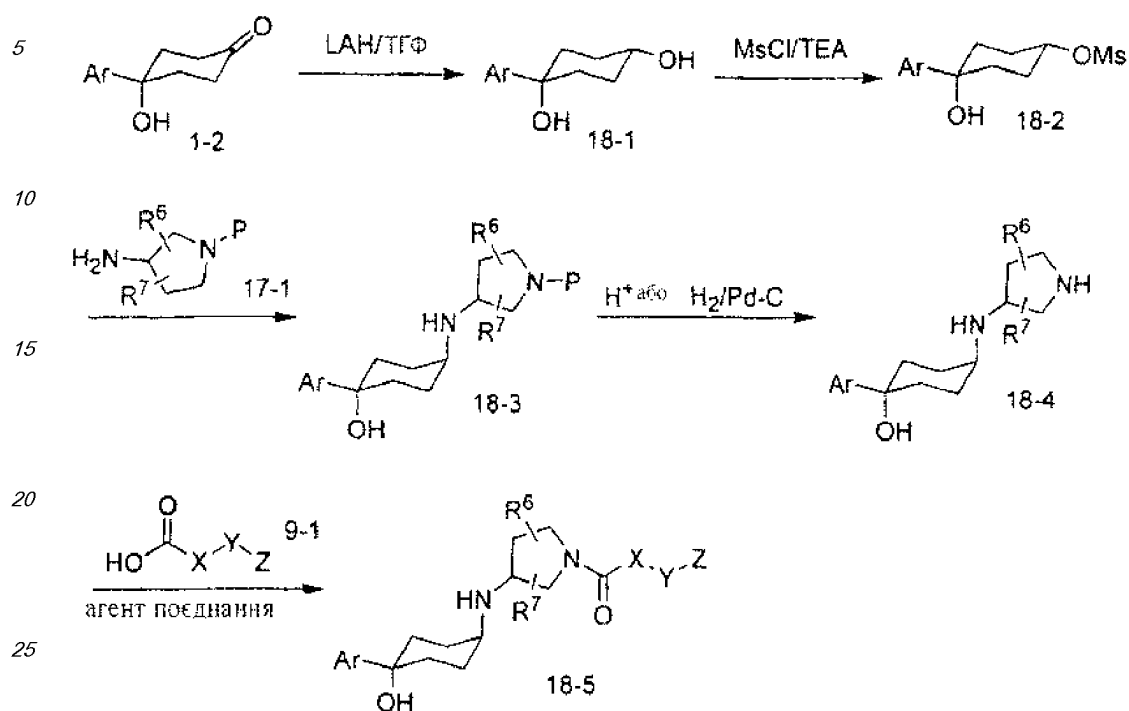
Альтернативно, сполуки формули I можуть бути отримані з використанням послідовності, представленої на схемі 17. Відновне амінування амінопіролідинових похідних формули 17-1 кетонів формули 16-2 дає вторинний амін 17-2. Після видалення захисної групи P (P=Boc, бензил або Cbz) з використанням кислоти або за допомогою гідратування з використанням каталізатора, такого як Pd-C, отриманий амін 17-3 конденсує з карбоною кислотою формули 9-1 з отриманням сполук формули 17-4.

Схема 17



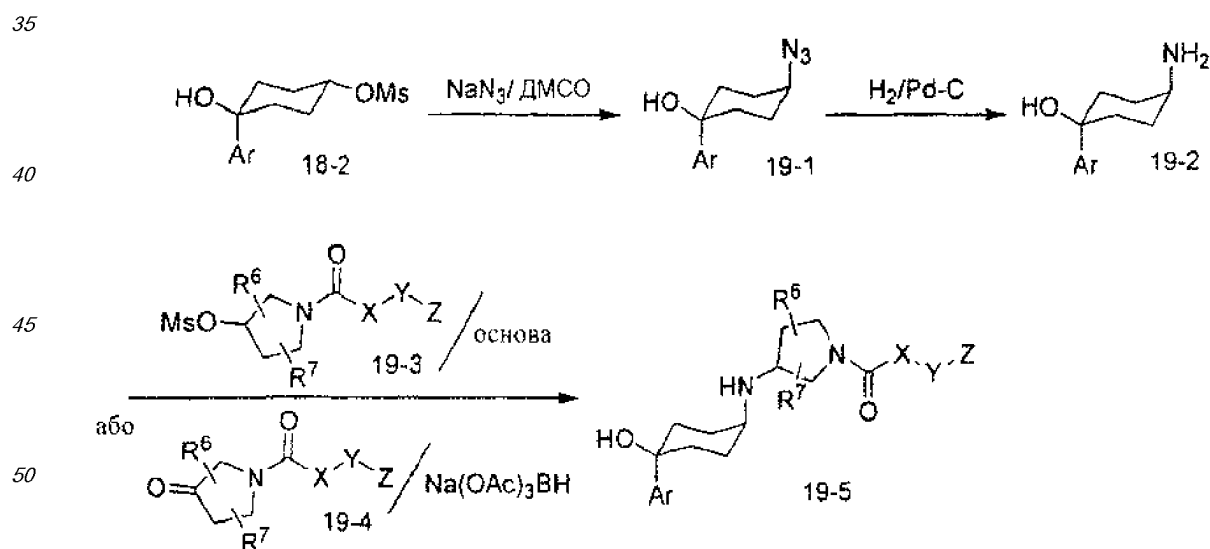
Альтернативно, сполуки формули I можуть бути отримані з використанням послідовності, описаної на схемі 18. Відновлення циклогексанону 1-2 відновлювальним агентом, таким як алюмогідрид літію, дає цис діол 18-1. Після перетворення вторинного спирту в мезилат отриманий мезилат 18-2 замінюють амінопіролідиновим похідним формули 17-1 з отриманням транс 4-аміно-1-циклогексанольного похідного формули 18-3. Видалення захисної групи з використанням кислоти або за допомогою гідратування з подальшим поєднанням отриманого аміну з карбоною кислотою формули 9-1 дає сполуку формули 18-5.

Схема 18



Альтернативно, сполуки формули I можуть бути синтезовані згідно з схемою 19. Заміна мезилату 18-2 азидом натрію дає азидну проміжну сполуку 19-1, яку відновлюють до аміну гідруванням з використанням каталізатора, такого як Pd-C. Заміна мезилату формули 19-3 отриманим аміном 19-2 або відновне амінування 19-2 кетонів формули 19-4 дає сполуку формули 19-5.

Схема 19



Сполуки даного винаходу є модуляторами рецептора MCP-1, наприклад, антагоністами, і здатні інгібувати зв'язування MCP-1 з його рецептором. Несподівано виявилось, що сполуки блокують міграцію Т-клітин in vitro і надають сильну дію на рекрутування клітин запалення на множині моделей запальних захворювань. Отже, сполуки формули I є корисними як агенти для лікування запальних захворювань, особливо тих, які асоційовані з акумуляцією лімфоцитів і/або моноцитів, таких як артрит, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, невропатичний біль, атеросклероз і відторгнення трансплантату. Крім того, ці сполуки можуть бути корисні для лікування порушень алергічної гіперчутливості, таких як астма і алергічний риніт, що характеризуються активацією базофілів і рекрутуванням еозинофілів, а також для лікування рестенозу і хронічних або гострих імунних порушень.

Модуляція активності хемокінового рецептора, як це використано в контексті даного винаходу, має на увазі включення антагонізму, агонізму, часткового антагонізму і/або часткового агонізму активності, асоційованої з конкретним хемокіновим рецептором, переважно рецептором CCR2 Термін "композиція", що використовується в даному описі, призначений для включення продукту, який включає описані інгредієнти в описаних кількостях, а

також будь-якого продукту, який утворюється прямо або непрямо з поєднання описаних інгредієнтів в описаних кількостях. "Фармацевтично прийнятний" означає, що носій, розріджувач або ексципієнт повинен бути сумісний з іншими інгредієнтами складу і не бути шкідливим для їх реципієнта.

Сполуки формули I даного винаходу і їх композиції корисні для модуляції активності хемокинового рецептора, особливо CCR2. Відповідно, сполуками даного винаходу є сполуки, які інгібують, щонайменше, одну функцію або властивість білка ссавців CCR2, наприклад, білка CCR2 людини. Здатність сполуки інгібувати таку функцію може бути продемонстрована при аналізі зв'язування (наприклад, зв'язування ліганду або зв'язування з промотором), аналізі проведення сигналу (наприклад, активації G-білка ссавців, індукції швидкого і короткочасного збільшення концентрації вільного кальцію в цитозолі) і/або аналізі клітинної відповіді (наприклад, стимуляції хемотаксису, екзоцитозу або секреції медіаторів запалення лейкоцитами).

Винахід ілюструється наступними прикладами, які жодним чином не призначені для його обмеження.

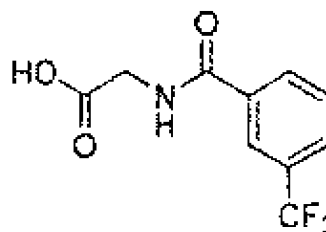
Приклади

Реактиви і розчинники, що використовуються нижче, можуть бути отримані з комерційних джерел, таких як Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis., USA). Результати мас-спектрометрії представлені у вигляді відношення маси до заряду з подальшою вказівкою на вигляд кожного іона (в дужках). У таблицях представлена єдина величина t_R для M+H (або, якщо це відмічене, M-H) іону, що містить найбільш поширені ізотопи атомів U в всіх випадках характер розподілу ізотопів відповідає очікуваній формулі

Приклад 1

Стадія А

Стадія А

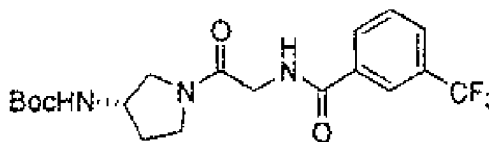


(3-Трифторметилбензоїламіно)оцтова кислота.

До розчину гліцину (15,014г, 0,20моль) в MeCN (400мл) і 2M NaOH (250мл), що швидко перемішується, при 0°C повільно додавали розчин 3-(трифторметил)бензоїлхлориду (41,714г, 0,20моль) в 75мл MeCN протягом 30хв. Каламутний жовтий розчин перемішували при 0°C протягом 30хв. Реакційну суміш підкисляли з використанням 3M HCl до pH=3 з подальшим видаленням MeCN на роторному випарнику. Отриману суміш потім екстрагували EtOAc (400мл×3). Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували і концентрували з отриманням ясно-жовтої твердої речовини (48,53г), яку розтирали з толуолом (500мл). Після фільтрування твердий продукт промивали холодним толуолом до знебарвлення фільтрату. Після сушіння у високому вакуумі протягом вихідних днів отримували білий порошковий продукт: 44,60г (90%). MS(M+H⁺)=248,1. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 12,70 (сшир.с, 1H), 9,17 (м, 1H), 8,20 (дд, 2H), 7,94 (дд, 1H), 7,78 (м, 1H), 3,97 (д, 2H).

Стадія В

Стадія В

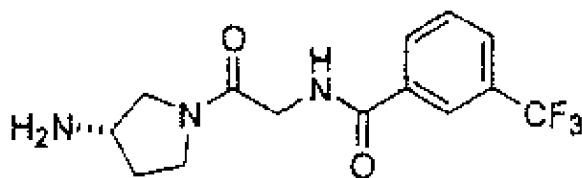


трет-бутил[(3S)-1-({[3-(трифторметил)бензоїл]аміно}ацетил)піролідин-3-іл]карбамат.

До розчину карбонової кислоти (2,7г, 11ммоль) зі стадії А і трет-бутил-(3S)піролідин-3-ілкарбамату (2,0г, 11ммоль) в ДМФА (30мл), охолоджене на крижаній бані, додавали BOP (5г, 11ммоль) і потім триетиламін (3мл, 22ммоль). Суміші давали нагрітися до температури і перемішували протягом ночі. Додавали етилацетат (150мл). Отриманий розчин промивали NaHCO₃ і насиченим розчином солі, кожним три рази, сушили над MgSO₄ і концентрували. Хроматографія на силікагелі при елююванні EtOAc давала 4,4г (96%) бажаного продукту. MS(M-Boc+H)⁺ 316.

Стадія С

Стадія С

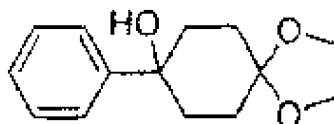


N-{2-[(3S)-3-Амінопіролідін-1-іл]-2-оксоетил}-3-(трифторметил)бензамід.

Вказаний вище продукт (4,2г) розчиняли в суміші 4н HCl/діоксан (30мл). Після перемішування протягом 1 години при кімнатній температурі розчин концентрували з отриманням 4,0г вказаної в заголовку сполуки. МС(M+H)⁺ 316.

Стадія D

Стадія D

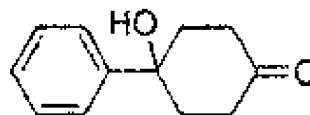


8-Феніл-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-ол.

До розчину 1,4-циклогексанонмоноетиленкеталю (8,1г, 50ммоль) в ТГФ (20мл) при 10°C додавали 1М розчин фенілмагнійброміду в ТГФ (70мл, 70ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин перед гасінням насиченим розчином NH₄Cl. Розчин екстрагували EtOAc 3 рази. Об'єднану органічну фазу промивали насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄ і концентрували. Хроматографія на силікагелі при елююванні сумішшю 40% EtOAc/гексани давала 9,5г (81%) бажаного продукту. МС(M+H)⁺ 234.

Стадія E

Стадія E

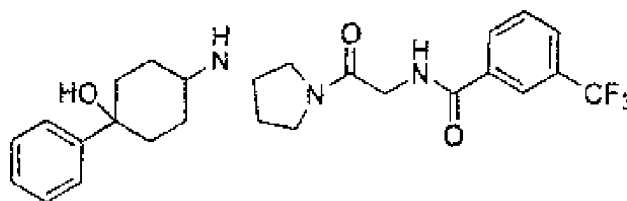


4-Гідрокси-4-фенілциклогексанон.

Вказаний вище продукт розчиняли в ТГФ (50мл). До нього додавали суміш 10% HCl/H₂O (50мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і екстрагували EtOAc три рази. Об'єднані екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄ і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. МС(M+H)⁺ 191.

Стадія F

Стадія F



N-(2-((3S)-3-[(4-Гідрокси-4-фенілциклогексил)аміно]піролідін-1-іл)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід.

До розчину піролідинового проміжного продукту зі стадії С (0,3г, 0,85ммоль) і кетону зі стадії E (0,16г, 0,85ммоль) в ТГФ (5мл) додавали Na(OAc)₃BH (0,35г, 2,5ммоль) і потім триетиламін (0,2мл, 1,5ммоль). Реакцію проводили при кімнатній температурі протягом ночі і гасили додаванням насиченого розчину NaHCO₃. Отриманий розчин екстрагували EtOAc, шар EtOAc сушили над MgSO₄ і концентрували. Розділення на силікагелі при елююванні сумішшю від 10% до 30% MeOH/EtOAc давало цис (швидко рухома пляма) і транс (повільно рухома пляма) ізомери вказаної в заголовку сполуки. МС(M+H)⁺ 490,0.

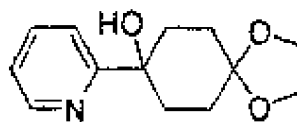
Приклад 2

Стадія А

Стадія А

5

10



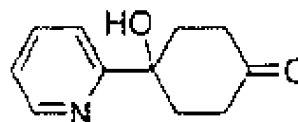
8-Піридин-2-іл-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-ол.

До розчину 2-бромпіридину (14г, 88,6ммоль) в безводному ефірі (300мл), охолодженого при 78°C, повільно додавали розчин 2,5М н-бутиллітію (36мл). Після додавання перемішування продовжували при 78 °С протягом 1 години. Потім повільно додавали розчин 1,4-циклогександіонмоноетиленкеталю (15г, 96ммоль) в безводному ефірі (300мл). Після завершення додавання суміші давали нагрітися до 0 °С і перемішування продовжували протягом 1 години. Реакцію гасили доданням водного розчину (100мл) хлориду амонію (4,5г). Органічну фазу відділяли, і водну фазу екстрагували метилехлоридом 4 рази. Об'єднані органічні фази сушили над $MgSO_4$ і концентрували. Кристалізація з EtOAc давала 7г бажаного продукту. Маточну рідину очищали на силікагелі при елюванні сумішшю 10% MeOH/EtOAc з отриманням 3г бажаного продукту. $MS(M+H)^+ 236,0$.

Стадія В

Стадія В

25



30

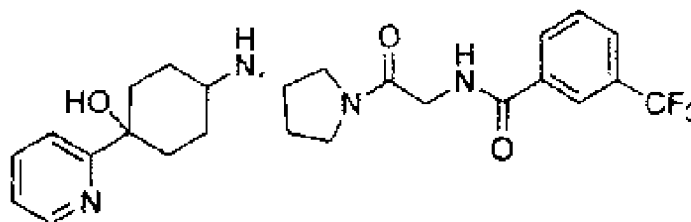
4-Гідрокси-4-(піридин-2-іл)циклогексанон.

Вказаний вище продукт розчиняли в ТГФ (30мл) і 3Н розчині HCl у воді (30мл). Суміш перемішували при 50°C протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури до розчину додавали $NaHCO_3$ при перемішванні до припинення утворення пухирців. Органічну фазу відділяли і водний шар екстрагували EtOAc три рази. Об'єднану органічну фазу сушили над $MgSO_4$ і концентрували. Залишок розтирали з EtOAc з отриманням 5,5г вказаної в заголовку сполуки $MS(M+H)^+ 192$.

Стадія С

Стадія С

40



45

50

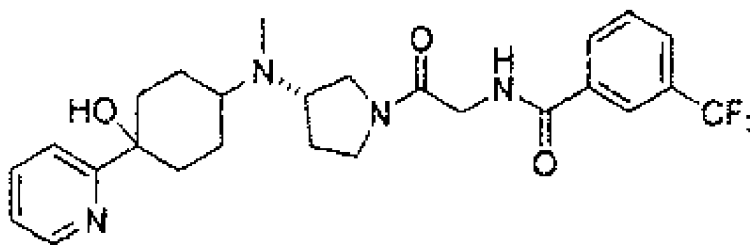
N-(2-((3S)-3-((4-Гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил)аміно)піролідін-1-іл)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бенз амід.

Вказану в заголовку сполуку отримували відновним амінуванням кетону, отриманого вище, похідним піролідину, отриманим на стадії С прикладу 1, з використанням методики, аналогічно описаної для стадії F, приклад 1. $MS(M+H)^+ 491$.

55

Приклад 3

60



65

N-(2-((3S)-3-((4-Гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексилметил)аміно)піролідін-1-іл)-2-оксоетил)-3-(трифторметил

бензамід.

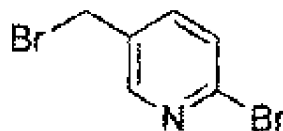
До розчину

N-(2-((3S)-3-[(4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил)аміно]піролідин-1-іл)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід у (49мг, 0,1ммоль) і формальдегіду (0,3мл, 37% водний розчин) в ТГФ (2мл) додавали Na(OAc)₃BH (64мг, 0,3ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакцію гасили додаванням насиченого розчину NaHCO₃. Отриманий розчин екстрагували EtOAc, шар EtOAc сушили (MgSO₄) і концентрували. Очищення препаративною ВЕРХ давало вказану в заголовку сполуку у вигляді солі ТФО. MS(M+H)⁺ 505.

Приклад 4

Стадія А

Стадія А

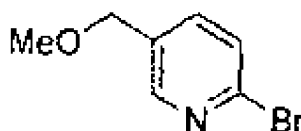


2-Бром-5-бромметилпіридин.

2-Бром-5-метилпіридин (5,00г, 29,1ммоль) і N-бромсукцинімід (5,22г, 29,3ммоль) розчиняли в чотирехлористому вуглеці (40мл) в атмосфері азоту. Додавали бензоїлпероксид (0,35г, 1,4ммоль) і суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом чотирьох годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і промивали NaHCO₃/H₂O. Суміш адсорбували на силікагель і потім хроматографували при елююванні градієнтом від гексану до суміші 10% етилацетат/гексан. Очищені фракції об'єднували і концентрували з отриманням бажаного монобромованого продукту у вигляді блідо-жовтої твердої речовини, 3,60г (49%). PX/MS (M+H)⁺ m/z=249,8, 251,8,253,8.

Стадія В

Стадія В

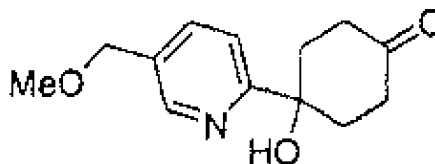


2-Бром-5-(метоксиметил)піридин.

2-Бром-5-бромметилпіридин, 4 (3,58г, 14,3ммоль) розчиняли в метанолі (20мл) в атмосфері азоту. Додавали метоксид натрію (0,89г, 15,7ммоль, 95%) і суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 3 години, метанол видаляли на роторному випарнику, і залишок розчиняли в дихлорметані і промивали водою. Органічний екстракт адсорбували на силікагель і хроматографували. Колонку елюювали градієнтом від гексану до суміші 20% етилацетат/гексан. Очищені фракції об'єднували і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла, 2,62г (90%). PX/MS (M+H)⁺ m/z=202,0.

Стадія С

Стадія С



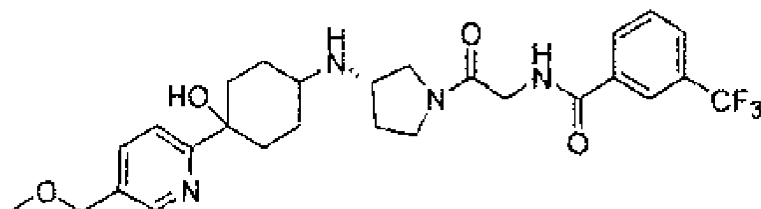
4-Гідрокси-4-[5-(метоксиметил)піридин-2-іл]циклогексанон.

Розчин 2-бром-5-(метоксиметил)піридину (2,61г, 12,9ммоль) розчиняли в безводному ТГФ (40мл) в атмосфері азоту і охолоджували до 78°C. По краплях додавали n-бутиллітій (6,20мл, 15,5ммоль, 2,5М в гексані) протягом 10 хвилин з утворенням чорного розчину. Через 15 хвилин по краплях додавали розчин 1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-ону (2,21г, 14,1ммоль) в ТГФ протягом 2 хвилин, і суміш поступово нагрівали до

кімнатної температури протягом 3 годин. ТШХ (суміш 50% етилацетат/гексан) і РХ/МС показали повне перетворення. Додавали водну НСІ (14мл, 6,0М), суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі і потім нейтралізували $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$. Суміш екстрагували 3 рази етилацетатом, об'єднані екстракти адсорбували на силікагелі і хроматографували. Колонку елюювали градієнтом від гексану до суміші 40% етилацетат/гексан Очищені фракції об'єднували і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини, 1,00г (33%). РХ/МС $(\text{M}+\text{H})^+$ $m/z=236,1$

Стадія D

Стадія D



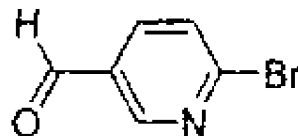
N-{2-[(3S)-3-((4-Гідрокси-4-[5-(метоксиметил)піридин-2-іл]циклогексил)аміно)піролідін-1-іл]-2-оксоетил}-3-(трифторметил)бензамід.

Вказану в заголовку сполуку отримували з кетону зі стадії С з використанням методики, аналогічно описаній в прикладі 1. МС $(\text{M}+\text{H})^+$ 535.

Приклад 5

Стадія А

Стадія А

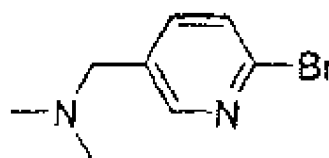


6-Бром-піридин-3-карбальдегід.

2,5-Дибромпіридин 9,48г (40ммоль) розчиняли в 60мл ТГФ і 150мл безводного ефіру. Після охолодження розчину до 78°C повільно по краплях додавали 16мл н-бутиллітію (2,5М, 40ммоль) за допомогою шприца протягом 30хв. Після перемішування при 78 °С протягом 30 хвилин додавали N,N-диметилформамід (3,5г, 48ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом двох годин і потім гасили доданням 10мл води. Суміш екстрагували двічі EtOAc. Об'єднані екстракти сушили і концентрували. Після колонкової флеш-хроматографії з використанням 30-40% EtOAc в гексані отримували 2,80г білої твердої речовини (вихід 28%), МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ 186,0, 188,0.

Стадія В

Стадія В



1-(6-Бромпіридин-3-іл)-N,N-диметилметанамід.

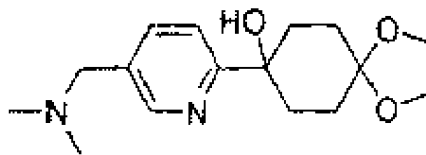
До розчину тетраізопропоксиду титану (6,4г, 22ммоль) і 2,0М диметиламіну в метанолі (22мл, 44ммоль) додавали 6-бром-піридин-3-карбальдегід (2,10г, 11ммоль) в 20мл метанолу. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5 годин додавали боргідрид натрію (0,43г, 11ммоль) і суміш перемішували протягом ночі. Реакцію гасили доданням 10мл води і екстрагували двічі EtOAc. Об'єднані екстракти сушили і концентрували. Після колонкової флеш-хроматографії з використанням 20-40% метанолу в EtOAc і 0,5% NH_4OH отримували 1,15г масла (вихід 47%), МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ 214,0, 216,0.

Стадія С

Стадія С

5

10



8-{5-[(Диметиламіно)метил]піридин-2-іл}-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол.

15

1-(6-Бромпіридин-3-іл)-N,N-диметилметанамін (1,15г, 5,4ммоль) розчиняли в 30мл ТГФ і 80мл безводного ефіру. Після охолодження розчину до 78 °С повільно по краплях додавали за допомогою шприца 2,60мл н-бутиллітію (2,5М, 6,40ммоль) протягом 10хв. Після перемішування при 78 °С протягом 30 хвилин додавали 1,4-циклогександіонмоноетиленкеталь (1,01г, 6,4ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури протягом двох годин і потім гасили доданням 10мл води. Суміш екстрагували двічі EtOAc. Об'єднані екстракти сушили і концентрували. Після колонкової флеш-хроматографії з використанням 20-40% метанолу в EtOAc і 0,5% NH₄OH отримували 0,85г масла (вихід 54%), МС: (М+Н)⁺ 293,2.

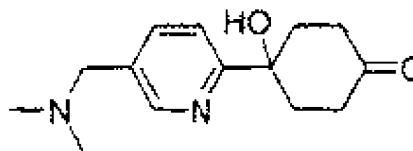
20

Стадія D

Стадія D

25

30



4-{5-[(Диметиламіно)метил]піридин-2-іл}-4-гідроксициклогексанон.

35

8-{5-[(Диметиламіно)метил]піридин-2-іл}-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол (0,85 г, 2,9ммоль) розчиняли в 10мл ТГФ і додавали 10мл 2н розчину HCl. Після перемішування протягом двох годин реакційну суміш нейтралізували до pH~8-9 доданням насиченого водного розчину NaHCO₃ і екстрагували двічі EtOAc. Об'єднані екстракти сушили і концентрували з отриманням 0,37г білої твердої речовини (вихід 51%), МС: (М+Н)⁺ 249,2.

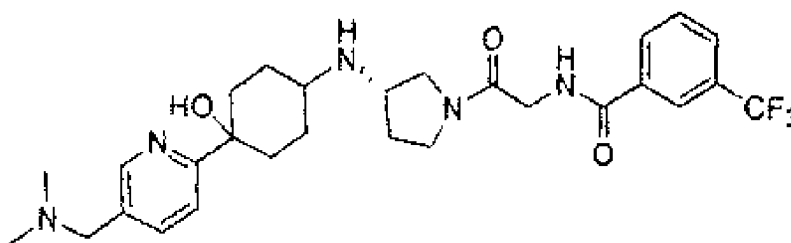
Стадія E

40

Стадія E

45

50



N-(2-((3S)-3-((4-{5-[(Диметиламіно)метил]піридин-2-іл}-4-гідроксициклогексил)аміно)піролідін-1-іл)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід.

55

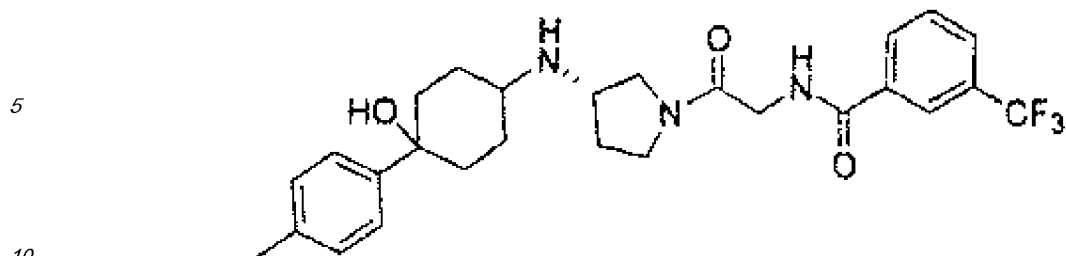
Вказану в заголовку сполуку отримували з вказаного вище кетону відповідно до методики, описаної в прикладі 1. МС(М+Н)⁺ 548.

Наступні сполуки прикладів 6-13 отримували аналогічно попередньому прикладу 5.

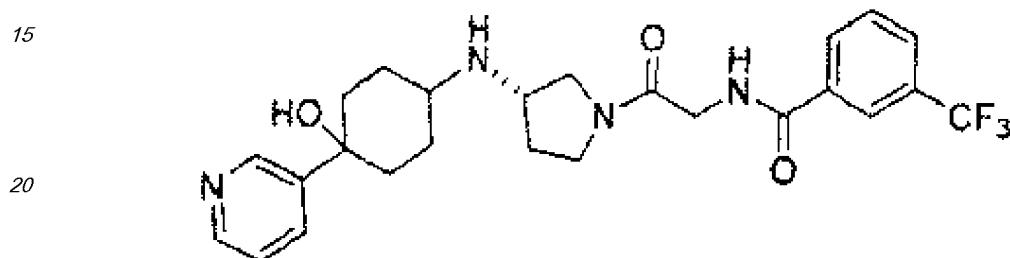
Приклад 6

60

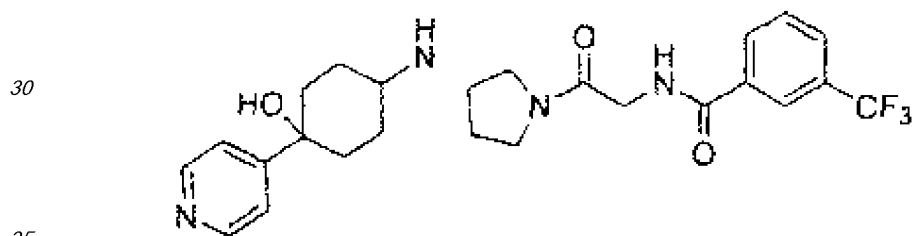
65



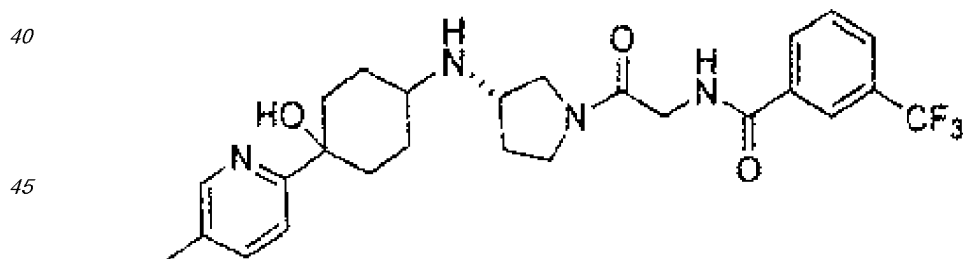
10 N-[2-((3S)-3-[[4-Гідрокси-4-(4-метилфеніл)циклогексил]аміно]піролідін-1-іл)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід. $MS(M+H)^+$ 504.
Приклад 7



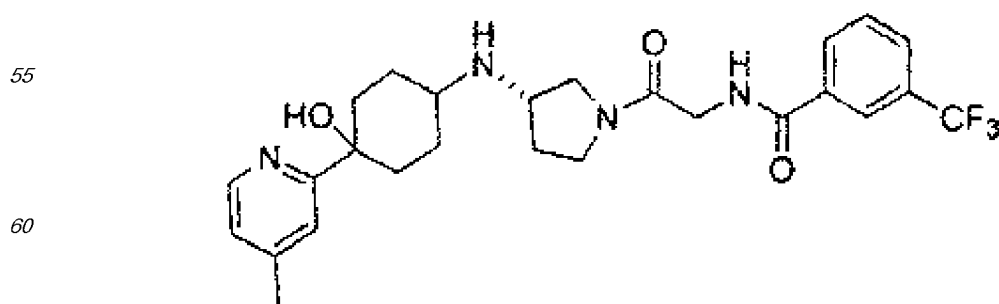
25 N-[2-((3S)-3-[[4-Гідрокси-4-(піридин-3-іл)циклогексил]аміно]піролідін-1-іл)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід. $MS(M+H)^+$ 491.
Приклад 8



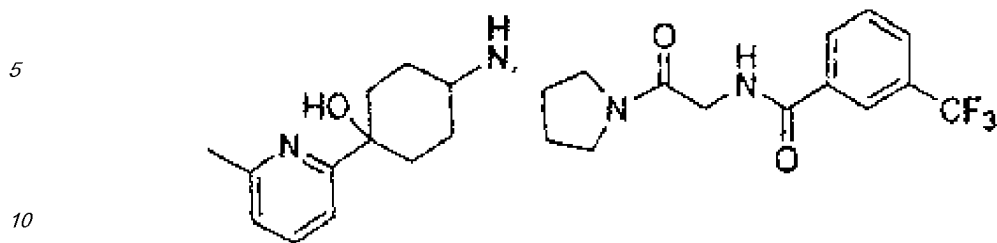
40 N-[2-((3S)-3-[[4-Гідрокси-4-(піридин-4-іл)циклогексил]аміно]піролідін-1-іл)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід. $MS(M+H)^+$ 491.
Приклад 9



55 N-[2-((3S)-3-[[4-Гідрокси-4-(5-метилпіридин-2-іл)циклогексил]аміно]піролідін-1-іл)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід. $MS(M+H)^+$ 505.
Приклад 10

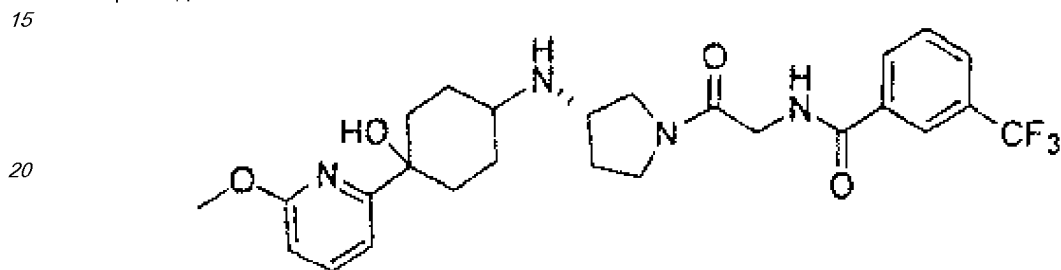


N-[2-((3S)-3-[[4-Гідрокси-4-(4-метилпіридин-2-іл)циклогексил]аміно]піролідін-1-іл)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід. $MS(M+H)^+$ 505.



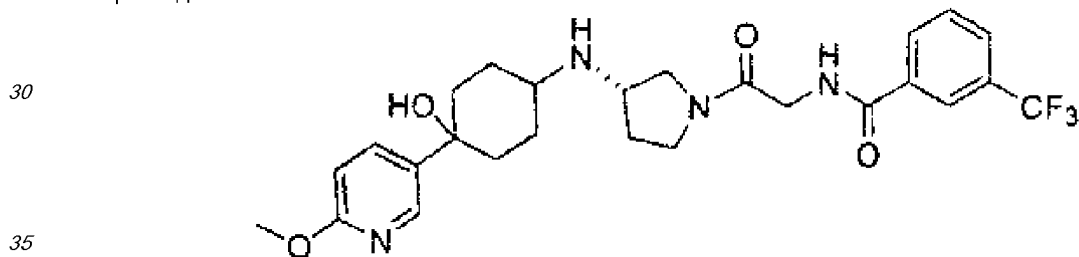
N-[2-((3S)-3-[[4-Гідрокси-4-(6-метилпіридин-2-іл)циклогексил]аміно]піролідін-1-іл)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід. МС(M+H)⁺ 505.

Приклад 12



N-[2-((3S)-3-[[4-Гідрокси-4-(6-метоксипіридин-2-іл)циклогексил]аміно]піролідін-1-іл)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід. МС(M+H)⁺ 521.

Приклад 13



N-[2-((3S)-3-[[4-Гідрокси-4-(6-метоксипіридин-3-іл)циклогексил]аміно]піролідін-1-іл)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід. МС(M+H)⁺ 521.

Приклад 14

Стадія А

Стадія А



8-(1,3-Тіазол-2-іл)-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-ол.

Розчин н-бутиллітію (8,1мл 1,6М розчину в гексані, 12,92ммоль) додавали до тіазолу (1,0г, 11,75ммоль) в ТГФ (10мл) при -78°C при перемішуванні в атмосфері N₂. Після перемішування при -78°C протягом 1 години до розчину літійованої сполуки за допомогою шприца додавали розчин 1,4-циклогександіонмоноетиленкеталю (1,84г, 11,75ммоль) в ТГФ (10мл) і перемішували протягом 3 годин при -78°C. Додавали воду (5мл), реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і екстрагували EtOAc (3x). Об'єднані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували, концентрували у вакуумі і хроматографували з отриманням 2,531г 8-(1,3-тіазол-2-іл)-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-олу з виходом 89%. МС(EI) (M+H)⁺=242,2.

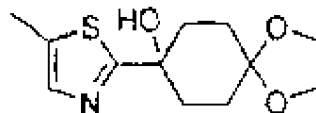
Стадія В

60

65

Стадія В

5



10

8-(5-Метил-1,3-тіазол-2-іл)-1,4-діокаспіро[4.5]декан-8-ол.

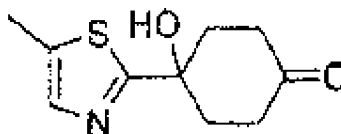
Розчин н-бутиллітію (5,70мл 1,6М розчину в гексані, 9,12ммоль) додавали до 8-(1,3-тіазол-2-іл)-1,4-діокаспіро[4.5]декан-8-олу (1,00г, 4,14ммоль) в ТГФ (10мл) при -78°C при перемішуванні в атмосфері N₂. Після перемішування при -78°C протягом 1 години до розчину літійованої сполуки за допомогою шприца при -78°C додавали метилйодид (0,71мл, 9,12ммоль). Реакційній суміші давали повільно нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Додавали воду і EtOAc. Водний шар екстрагували EtOAc (3x). Об'єднані органічні шари промивали насиченим NaCl, сушили (MgSO₄), концентрували і піддавали флеш-хроматографії з використанням суміші 20% EtOAc/гексан з отриманням 0,77г вказаної в заголовку сполуки з виходом 71%. MS(EI) (M+H)⁺=256,1.

20

Стадія С

Стадія С

25



30

4-Гідрокси-4-(5-метил-1,3-тіазол-2-іл)циклогексанон.

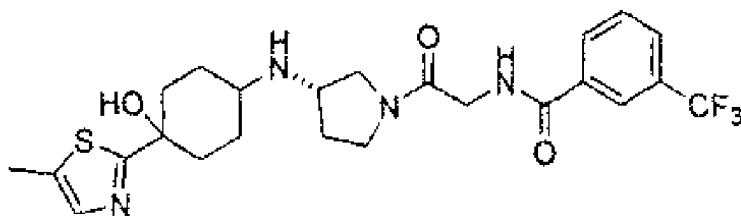
Розчин 8-(5-Метил-1,3-тіазол-2-іл)-1,4-діокаспіро[4.5]декан-8-олу (1,0г, 4,14ммоль) в 20мл суміші ТГФ/3н HCl (1:1) перемішували протягом 1 години при 50°C. Після охолодження до кімнатної температури суміш обробляли Na₂CO₃ до pH8 і екстрагували EtOAc (3x). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином NaCl, сушили (MgSO₄) і концентрували з отриманням 0,82г 4-гідрокси-4-(5-метил-1,3-тіазол-2-іл)циклогексанону з виходом 99%. MS(EI) (M+H)⁺=212,2.

35

Стадія D

Стадія D

40



45

50

3-(Трифторметил)-N-[2-((3S)-3-[[4-гідрокси-4-(5-метил-1,3-тіазол-2-іл)циклогексил]аміно]піролідін-1-іл)-2-оксоетил]бензамід.

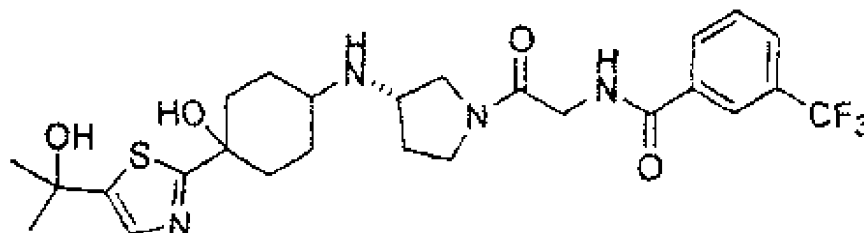
Вказану в заголовку сполуку отримували з кетону зі стадії С з використанням методики, аналогічно описаній в прикладі 1. MS(EI) (M+H)⁺ 511,1.

55

Наступні сполуки прикладів 15-16 отримували аналогічно прикладу 14.

Приклад 15

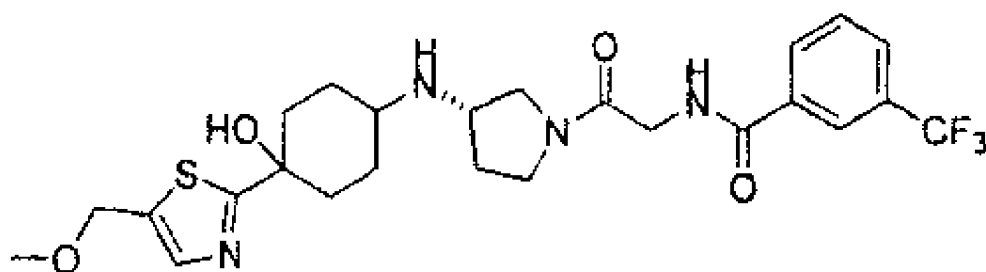
60



65

3-(Триформетил)-N-{2-[(3S)-3-({4-гідрокси-4-[5-(1-гідрокси-1-метилетил)-1,3-тіазол-2-іл]циклогексил)аміно]піролідин-1-іл]-2-оксоетил}бензамід. МС(EI): (M+H)⁺ 555,2.

Приклад 16

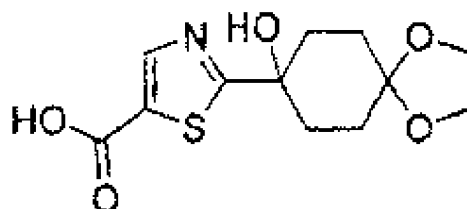


3-(Триформетил)-N-{2-[(3S)-3-({4-гідрокси-4-[5-(метоксиметил)-1,3-тіазол-2-іл]циклогексил)аміно]піролідин-1-іл]-2-оксоетил}бензамід. МС(EI): (M+H)⁺ 541,1.

Приклад 17

Стадія А

Стадія А



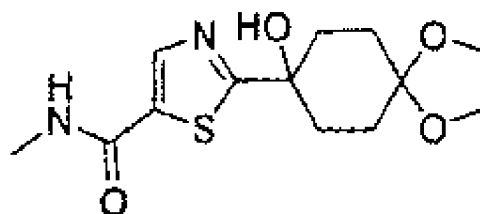
2-(8-Гідрокси-1,4-діоксаспіро[4.5]дец-8-ил)-1,3-тіазол-4-карбонова кислота.

Розчин н-бутиллітію (17,1мл 1,6М розчину в гексані, 27,35ммоль) додавали до 8-(1,3-тіазол-2-іл)-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-олу (3,00г, 12,43ммоль) в ТГФ (50мл) при -78°C при перемішуванні в атмосфері N₂. Після перемішування при -78 °C протягом 1 години до розчину літійованої сполуки додавали сухий лід (10г, 227ммоль) і перемішували протягом 2 годин при -78°C. Додавали воду, і розчин нагрівали до кімнатної температури. Суміш потім обробляли 1н HCl до pH від 3 до 4 і екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином NaCl, сушили (MgSO₄), концентрували і хроматографували (від EtOAc до суміші 1% AcOH/EtOAc) з отриманням 3,23г

2-(8-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4.5]дец-8-ил)-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти. МС(EI) (M+H)⁺=286,0.

Стадія В

Стадія В



2-(8-Гідрокси-1,4-діоксаспіро[4.5]дец-8-ил)-N-метил-1,3-тіазол-4-карбоксамід.

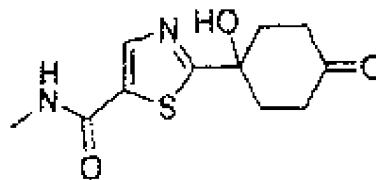
До розчину 2-(8-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4.5]дец-8-ил)-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти (0,30г, 1,05ммоль) і метиламіну (2М в ТГФ, 2мл, 4ммоль) , що перемішується в CH₂Cl₂ (10мл), додавали Et₃N (0,5мл, 3,6ммоль) і потім EDC (0,242г, 1,262ммоль) і HOBt (0,193г, 1,26ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали насиченим Na₂CO₃ і насиченим розчином солі. Органічний шар сушили (MgSO₄), концентрували і піддавали флеш-хроматографії (суміш 50% EtOAc/гексани) з отриманням 0,16г вказаної в заголовку сполуки з виходом 50%. МС(EI) (M+H)⁺=299,0.

Стадія С

Стадія С

5

10



2-(1-Гідрокси-4-оксоциклогексил)-N-метил-1,3-тіазол-4-карбоксамід.

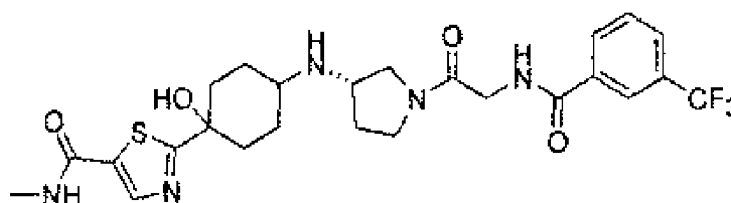
Вказану в заголовку сполуку отримували перетворенням кеталю зі стадії В в кетон з використанням способу, аналогічно описаному для стадії С прикладу 14. МС(ЕІ) (М+Н)⁺=255,0.

Стадія D

Стадія D

20

25



2-(1-Гідрокси-4-((3S)-1-((3-(трифторметил)бензоїл)аміно)ацетил)піролідін-3-іл)аміно}циклогексил)-N-метил-1,3-тіазол-5-карбоксамід.

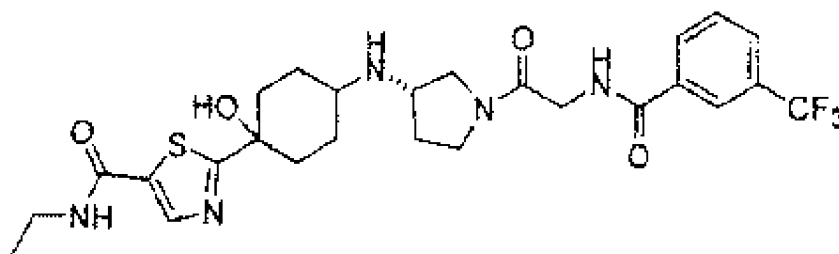
Вказану в заголовку сполуку отримували з кетону зі стадії С з використанням способу, описаного в прикладі 1. МС(ЕІ): (М+Н)⁺ 553.

Наступні сполуки прикладів 18-19 отримували способом, аналогічно прикладу 17.

Приклад 18

35

40



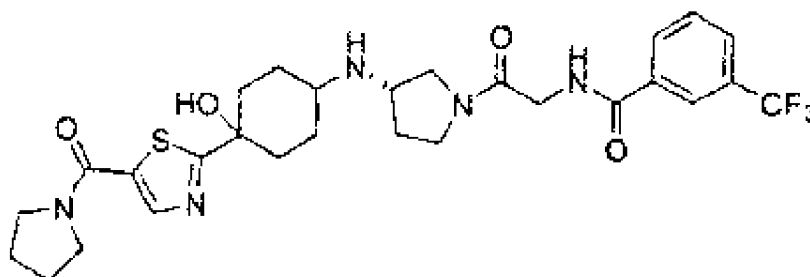
N-Етил-2-(1-гідрокси-4-((3S)-1-((3-(трифторметил)бензоїл)аміно)ацетил)піролідін-3-іл)аміно}циклогексил)-1,3-тіазол-5-карбоксамід. МС(ЕІ): (М+Н)⁺ 567,1.

Приклад 19

45

50

55



N-(2-[(3S)-3-((4-Гідрокси-4-[5-(піролідін-1-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл]циклогексил)аміно)піролідін-1-іл]-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід. МС(ЕІ): (М+Н)⁺ 594,1.

Приклад 20

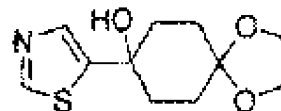
Стадія А

60

65

Стадія А

5



10 8-(1,3-Тіазол-5-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол.

2-TMS-тіазол (2,5г, 15,89ммоль) додавали до розчину н-бутиллітію (11,9мл 1,6М розчини в гексані, 19,07ммоль) в ТГФ (20мл) при -78°C при перемішуванні в атмосфері N₂. Після перемішування при -78 °C протягом 0,5 годин до розчину літійованої сполуки додавали розчин 1,4-циклогександіонмоноетиленкеталю (2,48г, 15,89ммоль) в ТГФ (20мл) за допомогою шприца і перемішували протягом 1 години при -78°C. Додавали

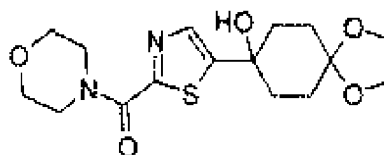
15 воду (5мл) і EtOAc, реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували і кристалізували з EtOAc з отриманням 3,4г 8-(1,3-тіазол-5-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-олу з виходом 90%. МС(EI) (M+H)⁺=242,1.

Стадія В

20

Стадія В

25



4-Гідрокси-4-[2-(морфолін-4-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-5-іл]циклогексанон.

Розчин н-бутиллітію (2,90мл 1,6М в гексані, 4,64ммоль) додавали до

30 8-(1,3-тіазол-5-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-олу (1,00г, 4,10ммоль) в ТГФ (20мл) при -78°C в атмосфері N₂. Після перемішування при -78 °C протягом 1 години до розчину літійованої сполуки додавали 4-морфолінкарбонілхлорид (0,93г, 6,15ммоль) за допомогою шприца і перемішували протягом 2 годин при -78°C. Додавали воду (5мл) і реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли

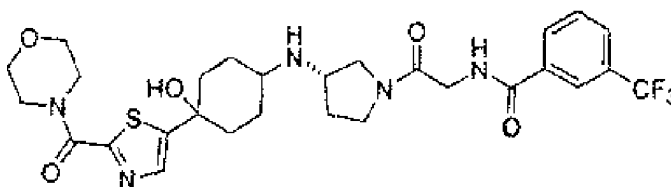
35 водою і EtOAc. Водний шар екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі, сушили (Na₂SO₄) і концентрували з отриманням кетальної проміжної сполуки. Потім проміжну сполуку обробляли 20мл суміші ТГФ/1н HCl (1:1) протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційний розчин доводили до pH10 з використанням Na₂CO₃ і екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі, сушили (Na₂SO₄), концентрували і піддавали флеш-хроматографії з використанням суміші 20% EtOAc/гексани з отриманням 309мг вказаної в заголовку сполуки. МС(EI) (M+H)⁺=311,0.

40

Стадія С

Стадія С

45



50

3-(Трифторметил)-N-{2-[(3S)-3-{4-гідрокси-4-[2-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-іл]циклогексил}аміно)піролідін

-1-іл]-2-оксоетил}бензамід.

Вказану в заголовку сполуку отримували з кетону зі стадії В з використанням способів, аналогічно описаним

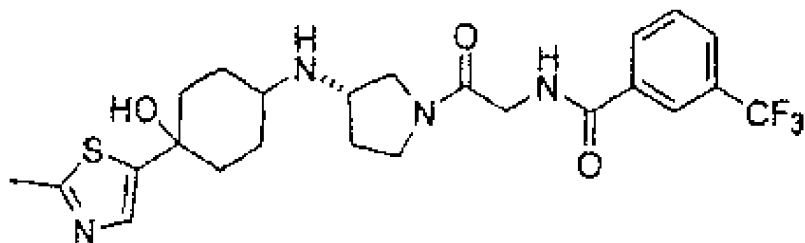
55 в прикладі 14. МС(EI): (M+H)⁺ 541,1.

Наступні сполуки прикладів 21-23 отримували способом, аналогічно прикладу 20.

Приклад 21

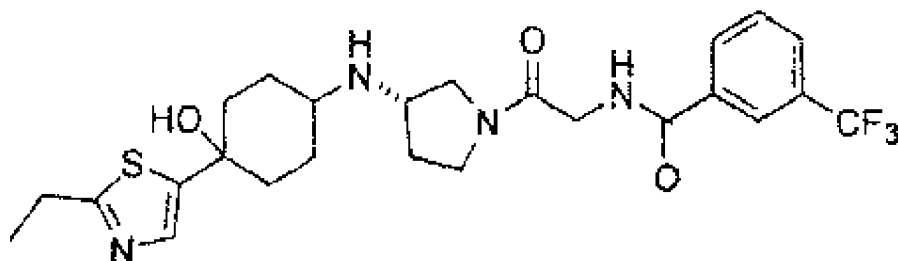
60

65



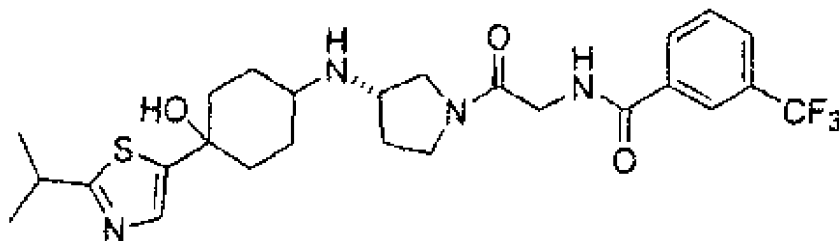
3-(Трифторметил)-N-[2-((3S)-3-{[4-гідрокси-4-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)циклогексил]аміно}піролідин-1-іл)-2-оксоетил]бензамід. МС(EI): (M+H)⁺ 511,1.

Приклад 22



3-(Трифторметил)-N-[2-((3S)-3-{[4-(2-етил-1,3-тіазол-5-іл)-4-гідроксициклогексил]аміно}піролідин-1-іл)-2-оксоетил]бензамід. МС(EI): (M+H)⁺ 525,2.

Приклад 23

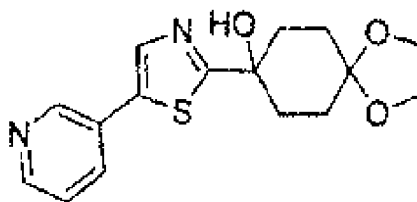


N-[2-((3S)-3-{[4-Гідрокси-4-(2-ізопропіл-1,3-тіазол-5-іл)циклогексил]міно}піролідин-1-іл)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід. МС(EI): (M+H)⁺ 539,2.

Приклад 24

Стадія А

Стадія А

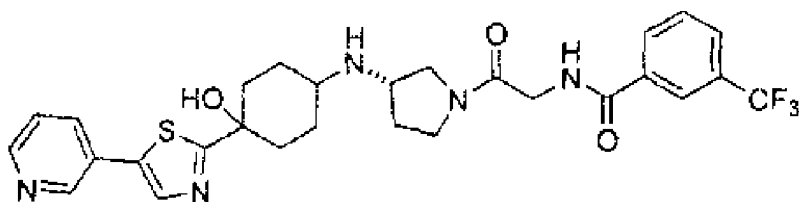


8-(5-Піридин-3-іл-1,3-тіазол-2-іл)-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-ол.

Розчин н-бутиллітію (7,8мл 1,6М розчину в гексані, 12,45ммоль) додавали до 8-(1,3-тіазол-5-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-олу (1,0г, 4,15ммоль) в ТГФ (20мл) при -78°C при перемішуванні в атмосфері N₂. Після перемішування при -78 °C протягом 0,5 годин додавали 12,5мл 0,5М розчину ZnCl₂ (6,23ммоль) в ТГФ. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 годин і додавали суміш 3-бромпіридину (0,40мл, 4,15ммоль) і PdCl₂(PPh₃)₂ (0,11г, 0,16ммоль) в 5мл ТГФ за допомогою шприца. Після кип'ятіння із зворотним холодильником протягом ночі реакцію гасили 10мл насиченого розчину NH₄Cl. Водний шар екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували, концентрували у вакуумі і хроматографували з отриманням 0,68г вказаної в заголовку сполуки з виходом 52%. МС(EI) обчислено: (M+H)⁺=319,1; знайдено: 319,1.

Стадія В

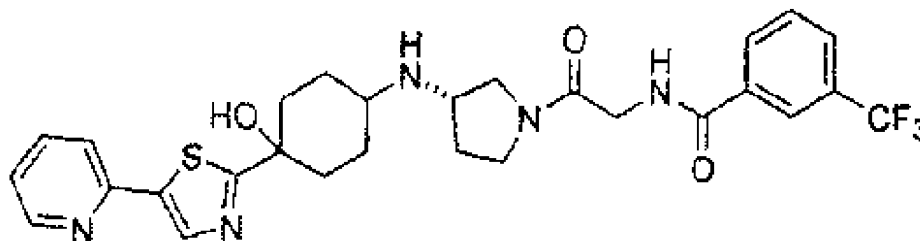
Стадія В



N-[2-(3S)-3-([4-(4-Гідрокси-4-(5-піридин-3-іл-1,3-тіазол-2-іл)циклогексил]метил)піролідин-1-іл)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід.

Вказану в заголовку сполуку отримували з кеталю зі стадії А відповідно до способів, описаних в прикладі 14. МС(ЕІ): (М+Н)⁺ 574,2.

Приклад 25



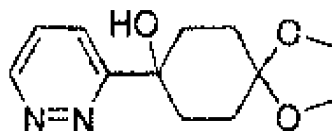
N-[2-((3S)-1-[4-(4-Гідрокси-4-(5-піридин-2-іл-1,3-тіазол-2-іл)циклогексил]піролідин-3-іл)аміно)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід.

Вказану в заголовку сполуку отримували відповідно до способів, описаних в прикладі 24. МС(ЕІ): (М+Н)⁺ 574,2.

Приклад 26

Стадія А

Стадія А

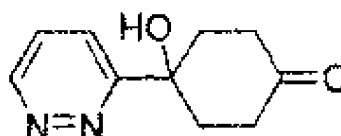


8-Піридазин-3-іл-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-ол.

До розчину піридазину (17,7ммоль, 1,28мл) в ТГФ (60мл) додавали 2,2,6,6-тетраметилпіперидин літію (71ммоль, 10г) при 78⁰С. Реакційну суміш потім перемішували протягом 6хв. і додавали 1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-он (71ммоль, 11г). Реакційну суміш перемішували протягом 5 годин при 78⁰С і в цей момент реакцію гасили з використанням розчину етанолу, хлористоводневої кислоти і ТГФ (30мл, 1:1:1). Отриманий розчин екстрагували EtOAc. Органічні шари об'єднували, сушили над MgSO₄ і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією з отриманням бажаного спирту (44%, 1,84г). МС(М+Н)⁺ 237,1.

Стадія В

Стадія В

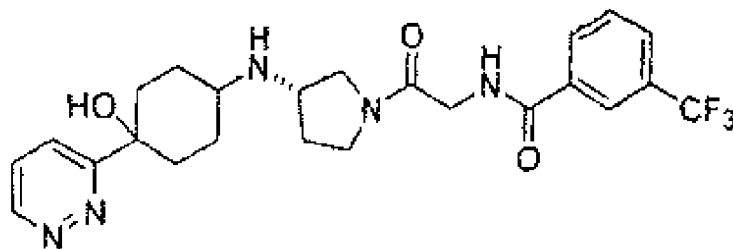


4-Гідрокси-4-піридазин-3-ілциклогексанон.

До продукту стадії А (7,79ммоль, 1,84г) в ТГФ (15мл) додавали HCl (45ммоль, 15мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі і потім гасили з використанням Na₂CO₃. Розчин потім екстрагували EtOAc (3×100мл). Органічні шари об'єднували, сушили і концентрували у вакуумі з отриманням бажаного кетону (780мг, 52%). МС(М+Н)⁺ 193,1.)

Стадія С

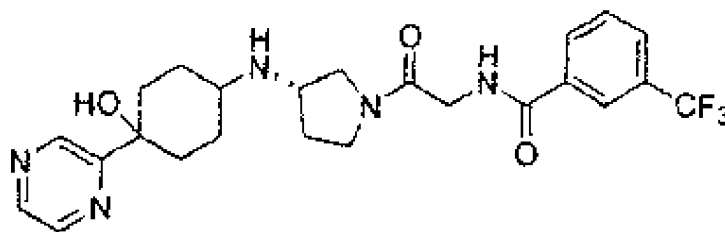
Стадія С



N-(2-((3S)-3-[(4-Гідрокси-4-піридазин-3-іл)циклогексил]аміно)піролідін-1-іл)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід.

Вказану в заголовку сполуку отримували з кетону зі стадії В з використанням способу, аналогічно описаному в прикладі 1. МС(M+H)⁺ 492,2.

Приклад 27



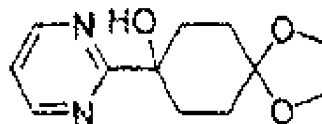
N-(2-((3S)-3-[(4-Гідрокси-4-піридазин-2-іл)циклогексил]аміно)піролідін-1-іл)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід.

Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічно описаному в прикладі 26. МС(M+H)⁺ 492,2.

Приклад 28

Стадія А

Стадія А

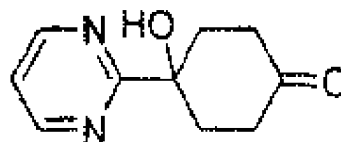


8-Піримідин-2-іл-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-ол (1a).

До розчину 2-бромпіримідину (0,20г, 1,258ммоль) в безводному метиленхлориді (3,0мл) по краплях додавали 1,6М н-бутиллітію в гексані (0,86мл) при -78°C. Реакційну суміш перемішували протягом 29хв. при -78°C і по краплях додавали 1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-он (0,196г, 1,26ммоль) в CH₂Cl₂ (3мл). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 50хв. і гасили водним розчином NH₄Cl. Після нагрівання до кімнатної температури суміш екстрагували CH₂Cl₂ три рази. Об'єднані екстракти сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням 0,50г неочищеного продукту. Очищення колонковою хроматографією на силікагелі при елююванні 0(50% EtOAc в гексанах давало 0,159г (54%) бажаного продукту у вигляді світлої коричнювато-жовтої твердої речовини. МС(M+H)⁺ 237,2.

Стадія В

Стадія В



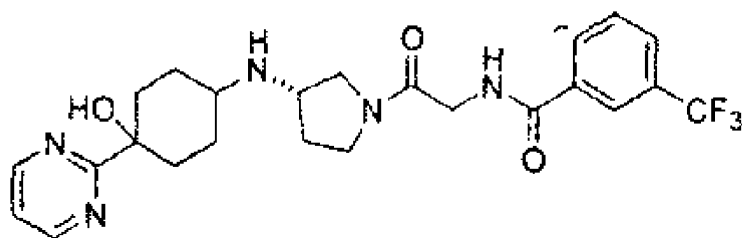
4-Гідрокси-4-піримідин-2-ілциклогексанон.

До продукту зі стадії А (190ммоль, 44г) в ТГФ (200мл) додавали розчин HCl (300ммоль, 100мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 днів, потім реакційну суміш промивали діетиловим ефіром. Водний шар потім гасили з використанням NaOH (50%) до отримання рН11. Водний шар екстрагували EtOAc (6(300мл). Органічні

шари об'єднували, сушили над MgSO_4 і концентрували у вакуумі. Реакційну суміш очищали флеш-хроматографією з отриманням бажаного кетону (18г, 49%). $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ 193,1$.)

Стадія С

Стадія С



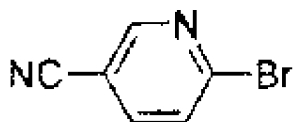
N-(2-((3S)-3-((4-Гідрокси-4-піримідин-2-іл)циклогексил)аміно)піролідин-1-іл)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід.

Вказану в заголовку сполуку отримували з кетону зі стадії В з використанням способу, аналогічно описаному в прикладі 1. $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ 492,2$.

Приклад 29

Стадія А

Стадія А

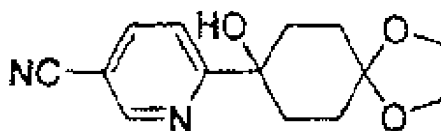


6-Бромнікотинонітрил.

6-Хлорнікотинонітрил (13,8г, 100ммоль) нагрівали при 145°C в триброміді фосфору (150мл) протягом 32 годин. Після охолодження суміш концентрували у вакуумі. До залишку додавали трибромід фосфору (150мл), і суміш нагрівали при 145°C протягом ще 32 годин. Після охолодження суміш концентрували у вакуумі і додавали суміш лід-вода (500мл). Для нейтралізації суміші додавали бікарбонат натрію і продукт екстрагували етилацетатом ($3 \times 250\text{мл}$). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі і сушили над сульфатом магнію. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок хроматографували (суміш гексани-етилацетат) з отриманням 14,9г (81%) 6-бромнікотинонітрилу у вигляді білої твердої речовини: ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,66 (д, $J=11,0\text{Гц}$, 1H), 7,80 (дд, $J=3,1$, $11,0\text{Гц}$, 1H), 8,67 (д, $J=3,1\text{Гц}$, 1H); $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ m/z=183,0$, $185,0$.)

Стадія В

Стадія В



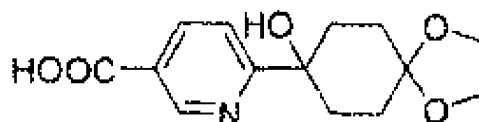
6-(8-Гідрокси-1,4-діокаспіро[4.5]дец-8-ил)нікотинонітрил.

Розчин 6-бромнікотинонітрилу (2г, 11ммоль) в 50мл безводного ТГФ і 15мл безводного гексану в атмосфері аргону охолоджували до -100°C на бані рідкий азот- Et_2O . По краплях додавали н-бутиллітій (7,5мл, 11ммоль, 1,6М розчин в гексані) так, щоб внутрішня температура не перевищувала 95°C . Оранжевий розчин перемішували протягом ще 10хв. при температурі від 100°C до -95°C і потім обробляли по краплях протягом 10хв. розчином 1,4-циклогександіону моноетиленкеталю (1,8г, 11ммоль) в 55мл безводного ТГФ, знову ретельно підтримуючи температуру нижче 95°C . Реакційну суміш перемішували протягом 10хв. при температурі від 100°C до 95°C , давали нагрітися до 20°C і виливали в крижану воду (400мл). Органічний шар відділяли і водний шар екстрагували два рази Et_2O (200мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над MgSO_4 і упарювали з отриманням 2,8г білої кристалічної речовини. Розтирання з Et_2O давало 1,9г (вихід 67%) білих кристалів: MS : $(\text{M}+\text{H})^+ 261$.

Стадія С

Стадія С

5



10

6-(8-Гідрокси-1,4-діоксаспіро[4.5]дец-8-ил)нікотинова кислота.

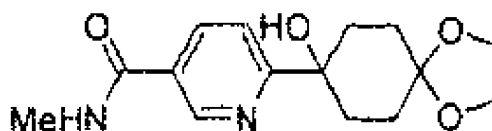
Суміш 6-(8-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4.5]дец-8-ил)нікотиніонітрилу (1,9г, 7,3ммоль) в 50мл 2-метоксietанолу і 50мл 2,5н NaOH нагрівали на паровій бані протягом 15 годин. Розчин охолоджували на крижаній бані, доводили рН до 7-8 з використанням концентрованої HCl і упарювали досуха. Додавали воду (375мл), і рН доводили до 2 з використанням HCl. Жовтувато-коричневу тверду речовину відфільтровували і промивали водою з отриманням 1,92г (6,9ммоль, вихід 94%) 6-(8-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4.5]дец-8-ил)нікотинової кислоти: МС: (M+H)⁺ 280.

15

Стадія D

Стадія D

20



25

6-(8-Гідрокси-1,4-діоксаспіро[4.5]дец-8-ил)-N-метилнікотинамід.

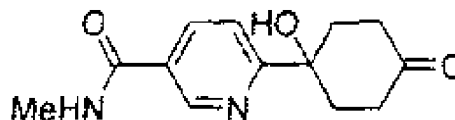
6-(8-Гідрокси-1,4-діоксаспіро[4.5]дец-8-ил)нікотинову кислоту (560мг, 2ммоль), метиламін (1,2мл, 2,0М розчин в ТГФ), реактив BOR (1,07г, 2,4ммоль) і 0,8мл (6ммоль) триетиламіну розчиняли в 15мл ДМФА при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Прямая хроматографія на силікагелі (чиста флеш-хроматографія) сумішшю 50% етилацетат-гексан давала 410мг (70%) бажаного продукту, 6-(8-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4.5]дец-8-ил)-N-метилнікотинамід: МС: (M+H)⁺ 293.

30

Стадія E

35

Стадія E



40

6-(1-Гідрокси-4-оксоциклогексил)-N-метилнікотинамід.

6-(8-Гідрокси-1,4-діоксаспіро[4.5]дец-8-ил)-N-метилнікотинамід (410мг, 1,4ммоль) розчиняли в суміші розчинників з 7мл ТГФ і 7мл водного розчину 1н HCl при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім перемішували при 60°C протягом 1 години. Розчин охолоджували до кімнатної температури, доводили до рН7-8 насиченим водним розчином NaHCO₃. Органічний шар відділяли, і водний шар екстрагували два рази ЕА (20мл×2). Об'єднані органічні екстракти сушили над MgSO₄ і упарювали з отриманням маслянистого залишку. Хроматографія на силікагелі (чиста флеш-хроматографія) сумішшю 40% етилацетат-гексан давала 410мг (90%) бажаного продукту, 6-(1-гідрокси-4-оксоциклогексил)-N-метилнікотинамід: МС: (M+H)⁺ 249.

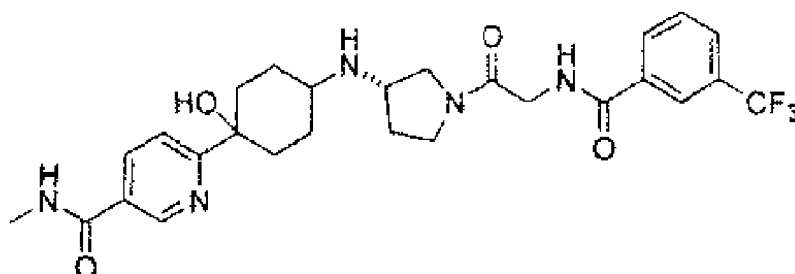
45

Стадія F

50

Стадія F

55



60

65

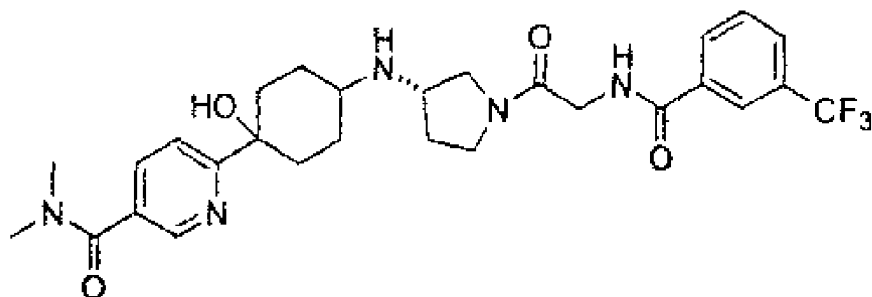
6-(1-Гідрокси-4-((3S)-1-((3-(трифторметил)бензоїл)аміно)ацетил)піролідін-3-іл)аміно}циклогексил)-N-метил

нікотинамід.

6-(1-Гідрокси-4-оксоциклогексил)-N-метилнікотинамід (100мг, 0,4ммоль) і 126мг (0,4ммоль) N-{2-[(3S)-3-амінопіролідін-1-іл]-2-оксоетил}-3-(трифторметил)бензаміду розчиняли в 10,0мл метиленхлориду. До розчину додавали 170мг (0,8ммоль) триацетоксиборгідриду натрію. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Пряма хроматографія на силікагелі давала 48мг (23%) кінцевого бажаного продукту (верхня пляма при ТШХ і перший пік при ВЕРХ). МС: (M+H)⁺ 547.

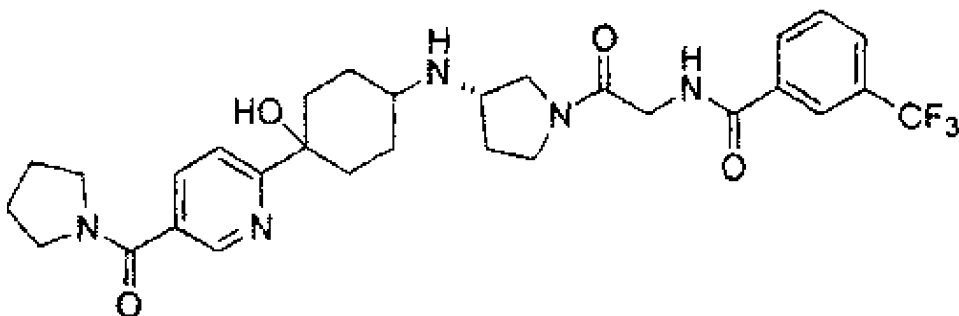
Наступні сполуки прикладів 30-31 отримували способом, аналогічно прикладу 29.

Приклад 30



6-(1-Гідрокси-4-[(3S)-1-({3-(трифторметил)бензоїл}аміно)ацетил]піролідін-3-іл)аміно}циклогексил)-N,N-диметилнікотинамід. МС(M+H)⁺ 562.

Приклад 31

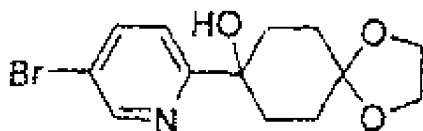


N-{2-[(3S)-3-({4-Гідрокси-4-[5-(піролідін-1-ілкарбоніл)піридин-2-іл]циклогексил}аміно)піролідін-1-іл]-2-оксоетил}-3-(трифторметил)бензамід МС(M+H)⁺ 588.

Приклад 32

Стадія А

Стадія А



8-(5-Бромпіридин-2-іл)-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-ол.

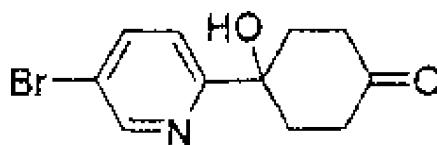
До розчину 2,5-дибромпіридину (4,10г, 17ммоль) в безводному толуолі (250мл) при -78°C по краплях додавали n-BuLi (1,6М, 12мл). Після перемішували при 78°C протягом 2,5 годин в реакційну суміш додавали розчин 1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-ону (2,73г, 17ммоль) в метиленхлориді (25мл), отриману суміш перемішували протягом ще однієї години і давали повільно нагрітися до кімнатної температури. Реакційну суміш виливали у водний NaHCO₃ (200мл) і потім екстрагували EtOAc (2x50мл). Органічні екстракти об'єднували, промивали сольовим розчином (2x50мл), сушили над MgSO₄ і концентрували у вакуумі. Отриману тверду речовину розтирали з ефіром, і тверду речовину виділяли фільтруванням. Ефірний розчин концентрували і тверду речовину хроматографували на силікагелі, при елююванні сумішшю гексан/етилацетат (від 2 до 1) з отриманням блідо-жовтої твердої речовини. Маса об'єднаних твердих речовин: 4,26 м. РХ-МС: 316,10/314,10 (M+H⁺, 100%). ¹H ЯМР: δ 8,6 (с, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,38 (д, 1H), 4,6 (с, 1H), 4,0 (м, 4H), 2,2 (м, 4H), 1,7 (м, 4H).

Стадія В

Стадія В

5

10



4-(5-Бромпіридин-2-іл)-4-гідроксициклогексанон.

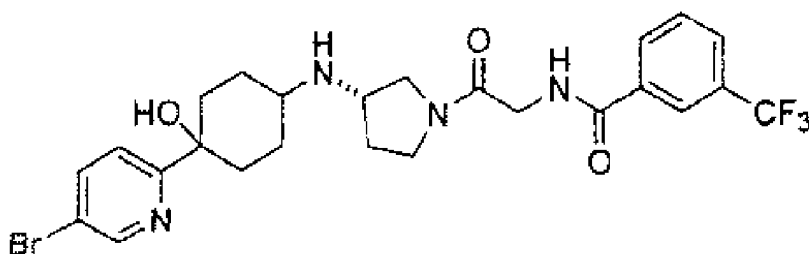
Вказану в заголовку сполуку отримували обробкою кеталю зі стадії А HCl у воді відповідно до методики, описаної в стадії В прикладу 2. МС(M+H)⁺ 271.

15 Стадія С

Стадія С

20

25



30

N-[2-((3S)-3-[4-(5-Бромпіридин-2-іл)-4-гідроксициклогексил]аміно)піролідін-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифтормети-
л)бензамід.

35

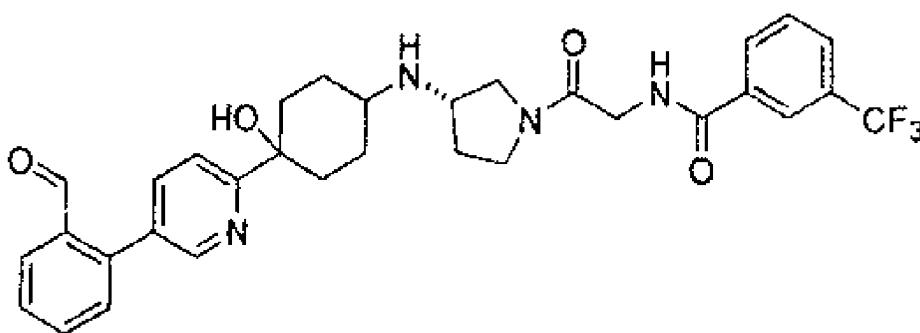
В 1-горлу круглодонну колбу, завантажену ізопропанолом (6мл), додавали 4-(5-бромпіридин-2-іл)-4-гідроксициклогексанон (497,6мг, 1,85ммоль), гідрохлорид N-2-[(3S)-3-амінопіролідін-1-іл]-2-оксоетил-3-(трифторметил)бензаміду (651мг, 1,85ммоль) і триетиламін (0,851мл, 6,11ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 30 хвилин при 25 °С. Потім додавали триацетоборгідрид натрію (619мг, 2,78ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували і залишок хроматографували на SiO₂ при елююванні сумішшю ацетон/метанол (від 100% до 90%/10%) з отриманням двох фракцій, F1 (404мг) і F2 (368мг) із загальним виходом 73%. РХ-МС: (M+H)⁺ 571,1/569,1 для обох ізомерів. Ізомер 1 ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 8,65 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,14 (д, 1H), 8,03 (дт, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,69 (м, 2H), 4,23 (дд, 1H), 4,16 (с, 1H), 4,10 (м, 2H), 3,90 (м, 2H), 3,70 (м, 2H), 3,60 (дд, 1H), 3,52 (м, 2H), 2,55 (м, 1H), 2,42 (м, 2H), 2,22 (м, 3H), 1,80 (м, 4H).

40

Приклад 33

45

50



55

N-[2-[(3S)-3-((2-Формілфеніл)піридин-2-іл)-4-гідроксициклогексил]аміно)піролідін-1-іл]-2-оксоетил]-3-
-(трифторметил)бензамід.

Розчин

60

N-[2-((3S)-3-[4-(5-бромпіридин-2-іл)-4-гідроксициклогексил]аміно)піролідін-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бе-
нзаміду (30,0мг, 0,0527ммоль) і (2-формілфеніл)боронової кислоти (8,6мг, 0,052ммоль) в ДМФА (0,60мл) і
водному карбонаті натрію (2М, 0,198мл) дегазували N₂ протягом 5 хвилин. Потім в атмосфері N₂ додавали
комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфин)фероцен]дихлорпаладію(II) в дихлорметані (1:1) (2,2мг, 0,0026ммоль).
Реакційну суміш дегазували N₂ протягом ще 5 хвилин і потім пробірку запаювали. Реакційну суміш нагрівали в
мікрохвильовій печі при 130°C протягом 5 хвилин. Після охолодження реакційну суміш фільтрували через
невеликий шар силікагелю і промивали CH₃CN. Отриманий розчин підкисляли ТФО до pH 1~2, потім піддавали
очищенню препаративною ВЕРХ. Відповідні фракції ліофілізували з отриманням продукту (23мг, 53%) у вигляді
білого порошку. МС: (M+H)⁺ 595.

65

5



15

20

біс(трифторацетату)

Приклад 35

25

30



40

45

50

55

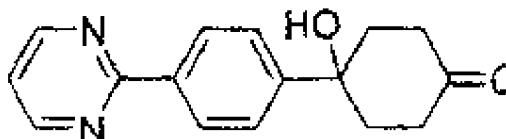


-46-

EtOAc, гасили водою, промивали насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі при елюванні сумішшю гексан/EtOAc (2/1) з отриманням бажаної сполуки (270мг, 69%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: 313,1, (М+Н, 100%). ^1H МР (CDCl_3): 5 8,86 (д, 2Н), 8,46 (дд, 2Н), 7,71 (дд, 2Н), 7,24 (т, 1Н), 4,05 (д, 4Н), 2,30 (дт, 2Н), 2,18 (дт, 2Н), 1,90 (м, 2Н), 1,78 (м, 2Н).

Стадія С

Стадія С

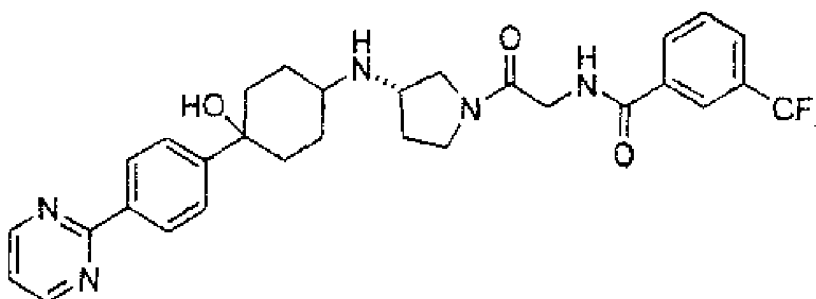


4-Гідрокси-4-(4-піримідин-2-ілфеніл)циклогексанон.

Вказану в заголовку сполуку отримували обробкою кеталю зі стадії В з використанням HCl у воді відповідно до методики, описаної для стадії В прикладу 2 МС(М+Н) $^+$ 269.

Стадія D

Стадія D

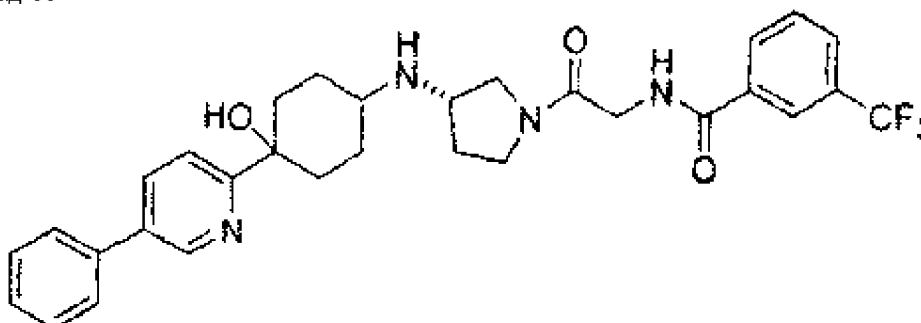


Біс(трифторацетат)N-[2-((3S)-3-[4-Гідрокси-4-(4-піримідин-2-ілфеніл)циклогексил]амінопіролідін-1-іл)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду (сіль).

В 1-горлу круглодонну посудину, що містить метиленхлорид (1мл), додавали 4-гідрокси-4-(4-піримідин-2-ілфеніл)циклогексанон (50,0мг, 0,186ммоль), гідрохлорид М-2-[(3S)-3-амінопіролідін-1-іл]-2-оксоетил-3-(трифторметил)бензаміду (65,5мг, 0,186ммоль) і триетиламін (85,7 мкл, 0,615ммоль). Отриману суміш перемішували при 25°C протягом 30 хвилин і частинами додавали триацетоксиборгідрид натрію (62,4мг, 0,28ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували. Залишок хроматографували на SiO_2 при елюванні сумішшю ацетон/метанол (від 100% до 90%/10%) з отриманням двох фракцій, які додатково роздільно очищали РХ-МС, з отриманням F1 (24,2мг) і F2 (25,9мг) у вигляді білого порошку із загальним виходом 34%. РХ-МС: 568,2 (М+Н, 100%) для обох ізомерів.

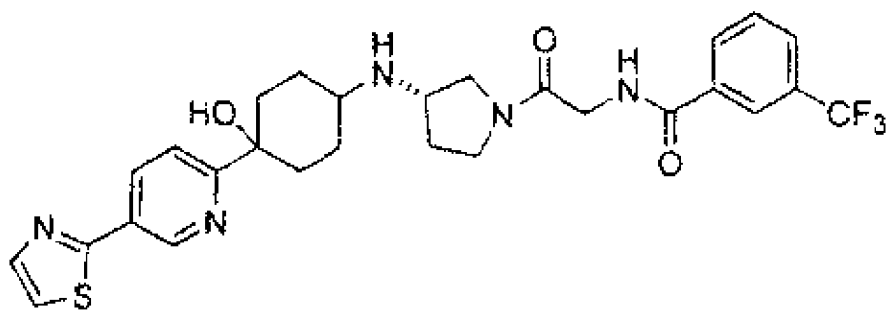
Наступні сполуки прикладів 36-37 отримували аналогічним чином.

Приклад 36



N-[2-((3S)-3-[4-Гідрокси-4-(5-фенілпіридин-2-іл)циклогексил]аміно)піролідін-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід. МС(М+Н) $^+$ 567.

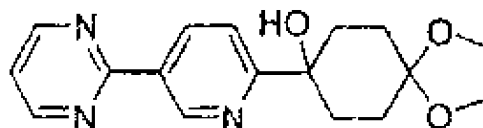
Приклад 37



N-{2-[(3S)-3-((4-Гідрокси-4-[5-(1,3-тіазол-2-іл)піридин-2-іл)циклогексил]аміно)піролідин-1-іл]-2-оксоетил}-3-(трифторметил)бензамід. МС(M+H)⁺ 574.

Приклад 38
Стадія А

Стадія А



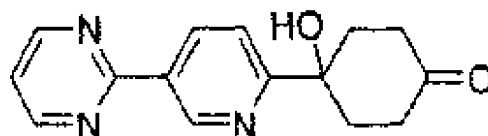
8-(5-Піримідин-2-іл)піридин-2-іл)-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-ол.

Розчин 8-(5-бромпіридин-2-іл)-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-олу (168,5г, 0,5363моль) в ТГФ (2000мл) дегазували азотом протягом 30 хвилин. До вказаного вище розчину по краплях протягом 70хв. при кімнатній температурі додавали 2,0М розчин ізопропілмагнійхлориду в ТГФ (563мл). Реакційну суміш (ясно-коричнюватого кольору) перемішували протягом 180 хвилин при 25°C.

В іншу посудину завантажували ТГФ (500мл), який дегазували азотом протягом 10хв. У нього додавали ацетилацетонат нікелю (6,9г, 0,027моль) і 1,2-біс(дифенілфосфін)етан (11г, 0,027моль) в атмосфері азоту і через 10 хвилин 2-йодпіримідин (113г, 0,536моль). Після перемішування протягом 30 хвилин при 25°C отриману ясно-зелену суспензію переносили до вказаного вище розчину. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, і ВЕРХ було виявлено, що реакція завершена. РХ-МС: знайдено (M+H) 314,20 для бажаного продукту. Реакційну суміш безпосередньо використали для наступної реакції.

Стадія В

Стадія В



4-Гідрокси-4-(5-піримідин-2-іл)піридин-2-іл)циклогексанон.

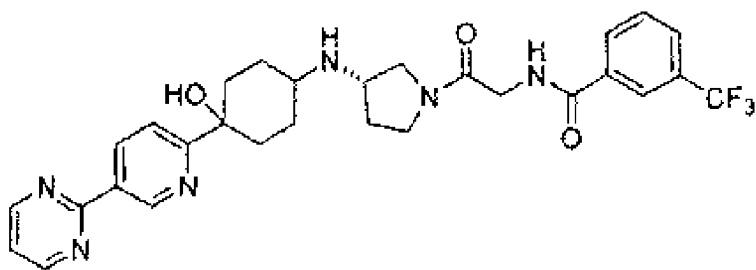
Приблизно половину ТГФ в реакційній суміші зі стадії А видаляли упарюванням при зниженому тиску. До реакційної суміші, що залишилася, додавали 4,00М розчин HCl у воді (900мл). Після перемішування протягом 1 години суміш розбавляли 1000мл води і нейтралізували з використанням твердого Na₂CO₃ до pH8~9. Велика кількість жовтої твердої речовини випадала в осад. Тверду речовину відфільтровували і промивали етилацетатом, що містить 1% водний NH₄OH (приблизно 2000мл) доти, поки бажаний продукт не переставав виявлятися ТШХ. Фільтрат піддавали розподілу, і водний шар екстрагували етилацетатом (1200мл x3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію і концентрували до половини об'єму. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровували і розчиняли в дихлорметані (600мл). Отриманий розчин кип'ятили із зворотним холодильником протягом 30 хвилин і фільтрували. Фільтрат охолоджували на крижаній бані. Тверду речовину, що випала в осад, виділяли фільтруванням з отриманням 30г чистого продукту. Маточні розчини двох кристалізацій об'єднували і упарювали. Залишок збирали ацетонітрилом (500мл). Отриманий розчин кип'ятили із зворотним холодильником до повного розчинення твердої речовини. Після відфільтровування нерозчинних речовин фільтрат давали відстоятися при кімнатній температурі, і тверда речовина випадала в осад. Тверду речовину відфільтровували і суспендували в дихлорметані (700мл). Після кип'ятіння із зворотним холодильником розчин фільтрували, упарювали до половини об'єму і охолоджували на крижаній бані. Ясно-коричнювату тверду речовину, що випала в осад, виділяли фільтруванням з отриманням другої порції твердої речовини (58г). МС(M+H) 270,2.

Стадія С

Стадія С

5

10



15

N-[2-((3S)-3-[[4-Гідрокси-4-(5-піримідин-2-ілпіридин-2-іл)циклогексил]аміно]піролідин-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід.

20

До розчину гідрохлориду N-{2-[(3S)-3-амінопіролідин-1-іл]-2-оксоетил}-3-(трифторметил)бензаміду (22,10г, 47,1ммоль) і 4-гідрокси-4-(5-піримідин-2-ілпіридин-2-іл)циклогексанону (12,7г, 47,1ммоль) в ізобутиловому спирті (80,0мл) додавали триетиламін (19,7мл, 141ммоль). Реакційну суміш охолоджували на крижаній бані і перемішували протягом 30 хвилин. До неї частинами додавали триацетоксидборгідрид натрію (11,0г, 51,8ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 годин розчинник видаляли упарюванням при зниженому тиску. Додавали насичений водний розчин NaHCO_3 і розчин екстрагували етилацетатом (150x3). Об'єднані екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю етилацетат (1% водний розчин Na_4OH)/метанол (від 95/5 до 80/20). Відповідні фракції об'єднували і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку (17,77г). $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+$ 569.

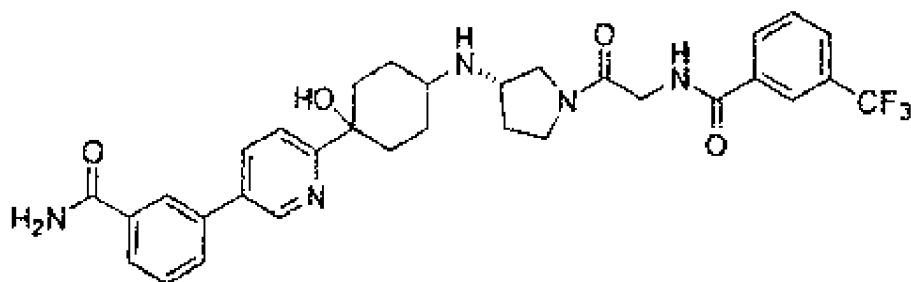
25

Наступні сполуки прикладів отримували аналогічним чином.

Приклад 39

30

35



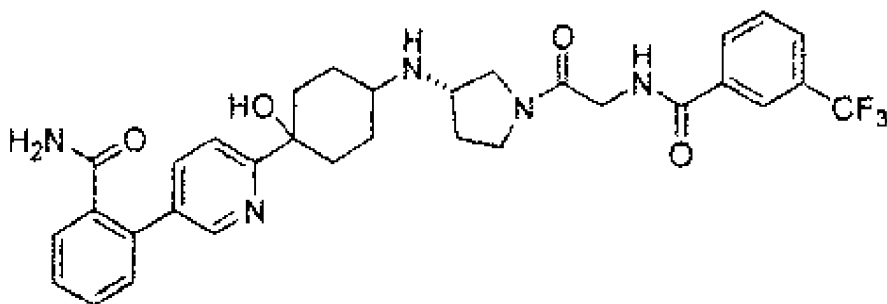
40

N-[2-((3S)-3-[[4-{5-[3-(Амінокарбоніл)феніл]піридин-2-іл}-4-гідроксициклогексил]аміно]піролідин-1-іл]-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід. $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+$ 610.

Приклад 40

45

50



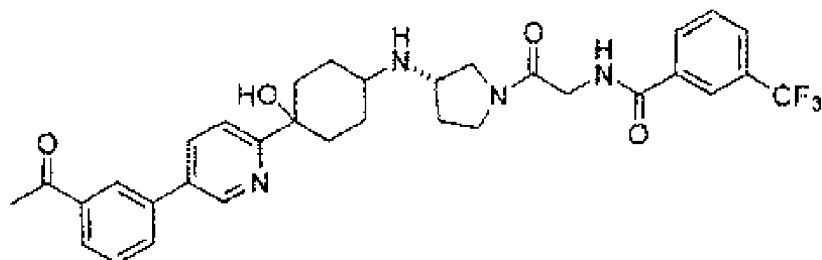
55

N-[2-((3S)-3-[[4-{5-[2-(Амінокарбоніл)феніл]піридин-2-іл}-4-гідроксициклогексил]аміно]піролідин-1-іл]-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід. $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+$ 610.

Приклад 41

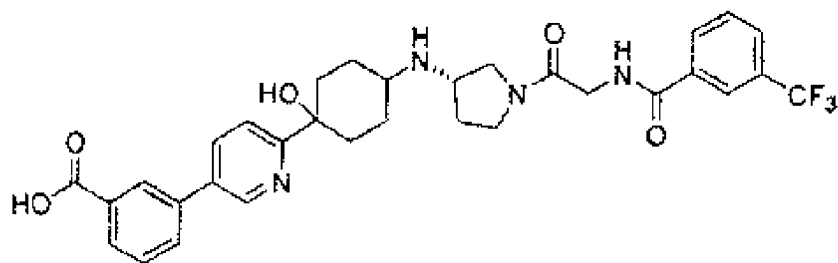
60

65



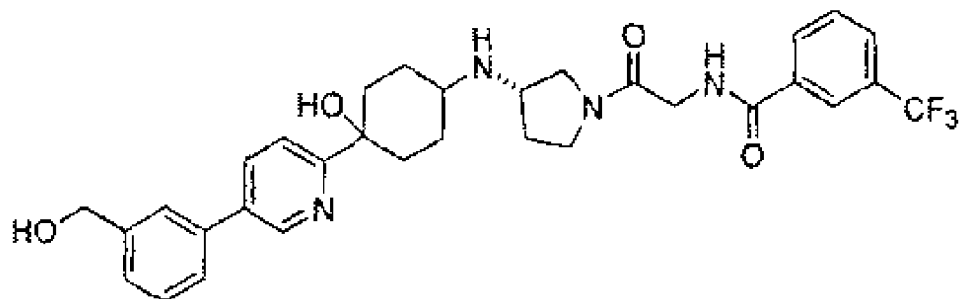
N-{2-[(3S)-3-{[4-[5-(3-Ацетилфеніл)піридин-2-іл]-4-гідроксициклогексил]аміно}піролідин-1-іл]-2-оксоетил}-3-(трифторметил)бензамід. МС(М+Н)⁺ 609.

Приклад 42



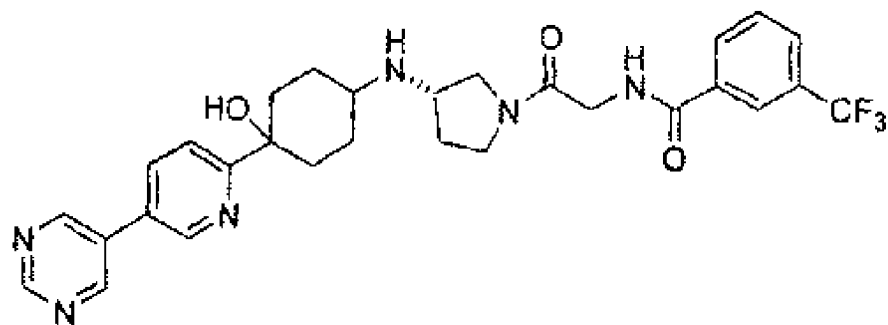
3-[6-(1-Гідрокси-4-{[(3S)-1-({[3-(трифторметил)бензоїл]аміно}ацетил)піролідин-3-іл]аміно}циклогексил)піридин-3-іл]бензойна кислота. МС(М+Н)⁺ 611.

Приклад 43



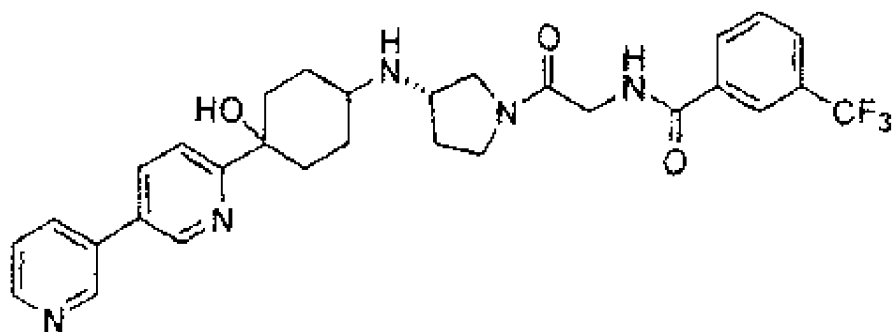
N-2-[(3S)-3-{[4-Гідрокси-4-[5-[3-(гідроксиметил)феніл]піридин-2-іл]циклогексил]аміно}піролідин-1-іл]-2-оксоетил}-3-(трифторметил)бензамід. МС(М+Н)⁺ 597.

Приклад 44



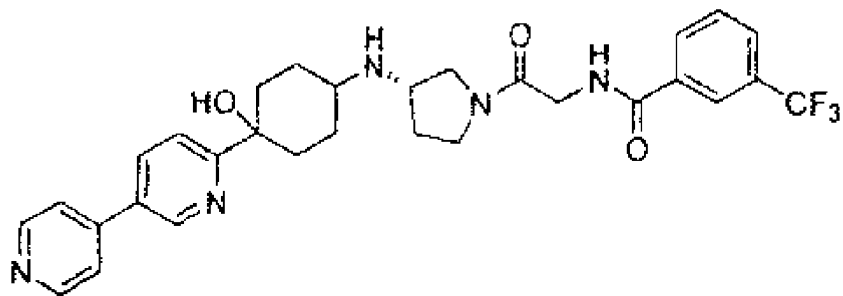
N-2-[(3S)-3-{[4-Гідрокси-4-(5-піримідин-5-ілпіридин-2-іл)циклогексил]аміно}піролідин-1-іл]-2-оксоетил}-3-(трифторметил)бензамід. МС(М+Н)⁺ 569.

Приклад 45



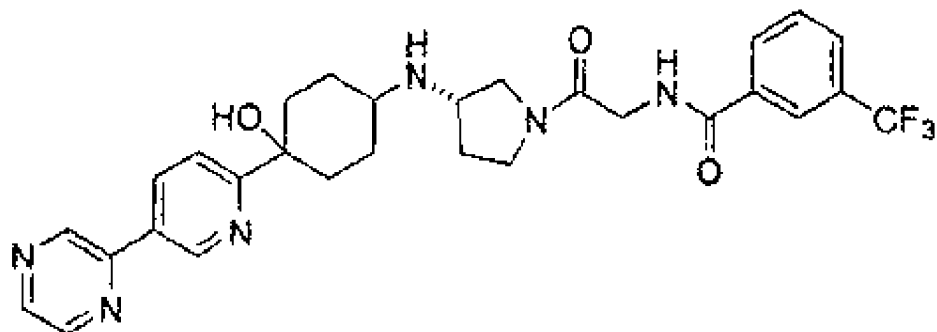
N-2-[(3S)-3-{[4-(3,3'-Біпіридин-6-іл)-4-гідроксициклогексил]аміно}піролідин-1-іл]-2-оксоетил}-3-(трифторметил)бензамід. МС(М+Н)⁺ 568.

Приклад 46



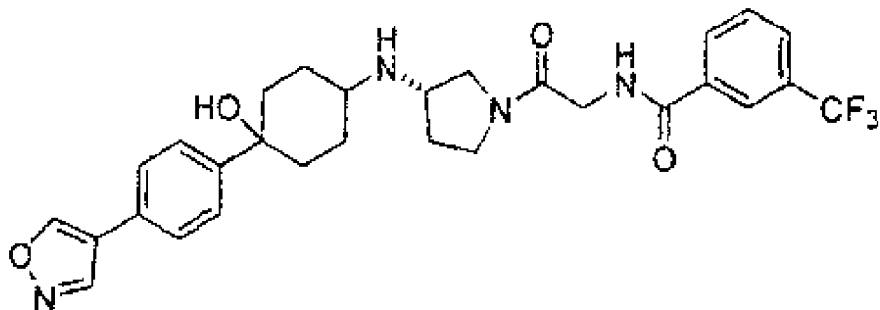
N-[2-((3S)-3-((4-(3,4'-Біпіридин-6-іл)-4-гідроксициклогексил)аміно)піролідін-1-іл)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід. МС(М+Н)⁺ 568.

Приклад 47



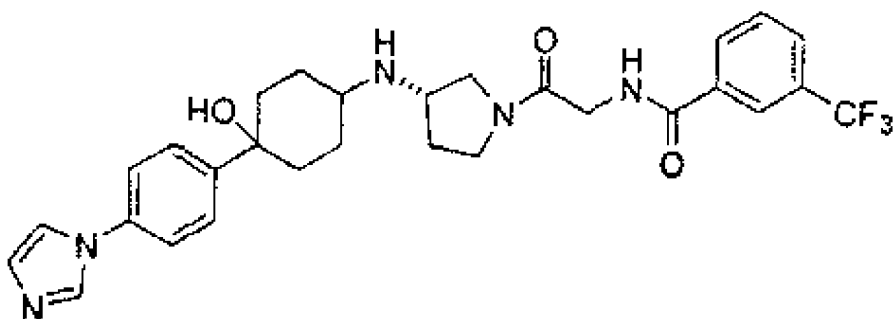
N-[2-((3S)-3-((4-Гідрокси-4-(5-піразин-2-ілпіридин-2-іл)циклогексил)аміно)піролідін-1-іл)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід. MS (M+H)⁺ 569.

Приклад 48



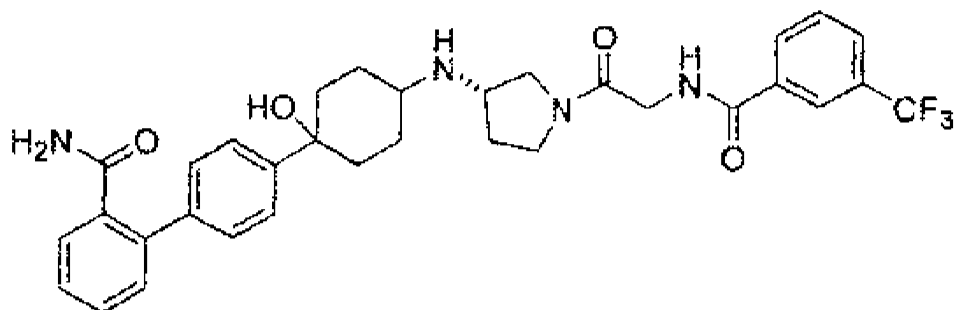
N-[2-((3S)-3-((4-Гідрокси-4-(4-ізоксазол-4-ілфеніл)циклогексил)аміно)піролідін-1-іл)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід. МС(М+Н)⁺ 557.

Приклад 49

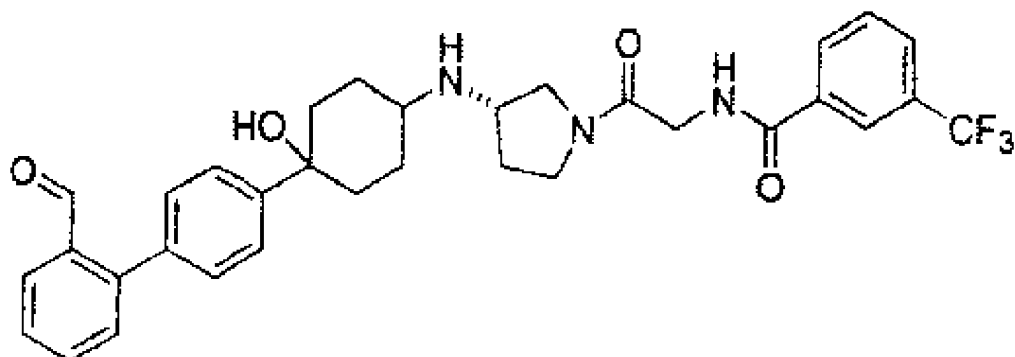


N-[2-((3S)-3-((4-Гідрокси-4-(4-(1H-імідазол-1-іл)феніл)циклогексил)аміно)піролідін-1-іл)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід. МС(М+Н)⁺ 556.

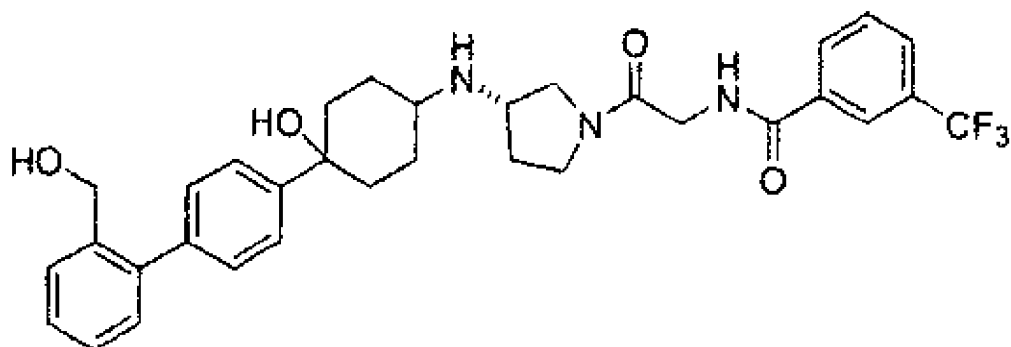
Приклад 50



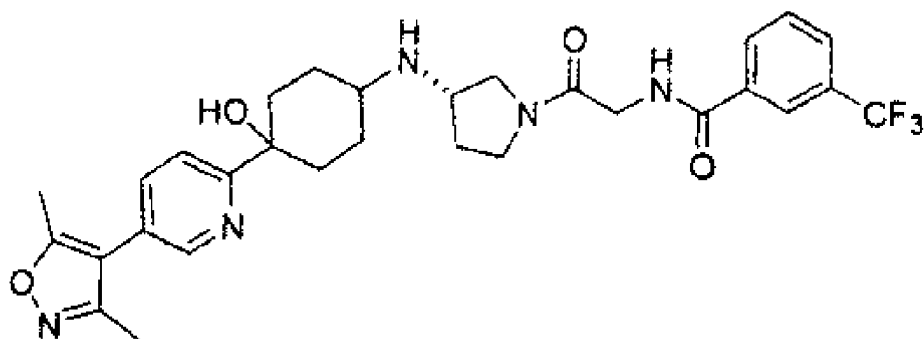
4'-(1-Гідрокси-4-[[3-(3-(трифторметил)бензоїл)аміно]ацетил]піролідін-3-іл)аміно]циклогексил)біфеніл-2-карбоксамід. МС(М+Н)⁺ 609.
Приклад 51



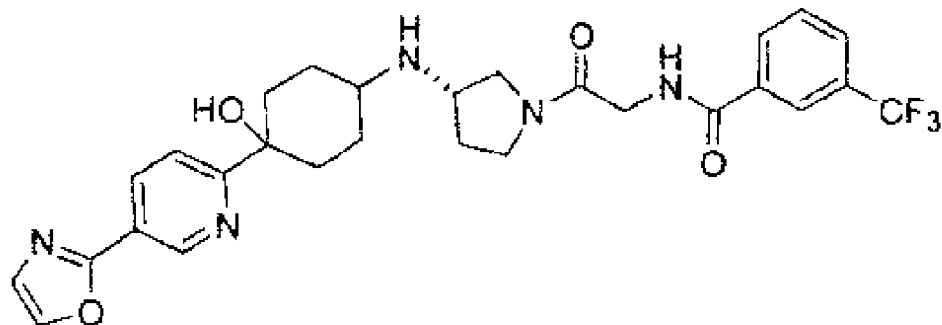
N-[2-((3S)-3-([4-(2'-Формілбіфеніл-4-іл)-4-гідроксициклогексил]аміно)піролідін-1-іл)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід. МС(М+Н)⁺ 594.
Приклад 52



N-[2-[(3S)-3-([4-(1-Гідрокси-2'-(гідроксиметил)біфеніл-4-іл)]циклогексил)аміно]піролідін-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід. МС(М+Н)⁺ 596.
Приклад 53



N-[2-[(3S)-3-([4-[5-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)піридин-2-іл]-4-гідроксициклогексил]аміно)піролідін-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід. МС(М+Н)⁺ 586.
Приклад 54

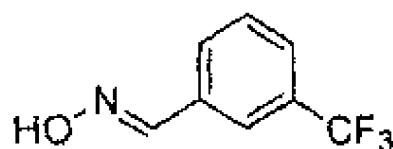


N-{2-[(3S)-3-({4-Гідрокси-4-[5-(1,3-оксазол-2-іл)піридин-2-іл]циклогексил)аміно]піролідин-1-іл]-2-оксоетил}-3-(трифторметил)бензамід. МС(М+Н)⁺ 574.

Приклад 55

Стадія А

Стадія А

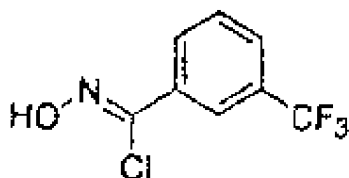


Оксим 3-(трифторметил)бензальдегіду.

У посудину, що містить 3-трифторбензальдегід (1,74г, 10ммоль) і гідрохлорид гідроксиламіну (0,76г, 11ммоль) в метанолі (25мл), додавали ТЕА (0,65г, 11ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 3 годин, нейтралізували до рН6,0 і екстрагували етилацетатом (3×20мл). Органічні екстракти об'єднували, промивали сольовим розчином (20мл), сушили над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі з отриманням оксиму (1,9г) у вигляді безбарвного масла. РХ-МС: (М+Н)⁺190,2.

Стадія В

Стадія В

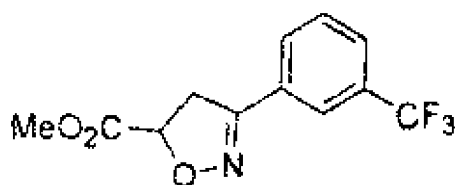


3-(Трифторметил)бензальдегіду оксим.

У суху посудину, що містить 3-(трифторметил)бензальдегіду оксим (1,89г, 10ммоль) в метиленхлориді (100мл), повільно при 0°С додавали N-хлорсукцинімід (1,40г, 10,5ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 45°С протягом 2 годин, виливали на лід, розбавляли Н₂О (20мл) і екстрагували EtOAc (100мл). Органічну фазу промивали Н₂О (2×25мл) і сольовим розчином (25мл), сушили над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі з отриманням оксиму (2г, 90%). РХ-МС: (М+Н)⁺ 224,4.

Стадія С

Стадія С



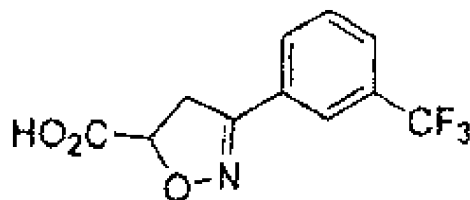
Метил-3-[3-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилат.

У посудину, що містить N-гідрокси-3-(трифторметил)бензолкарбоксимідоїлхлорид (2,0г, 8,9ммоль) і метилакрилат (0,7г, 8ммоль) в метиленхлориді (100мл) при 0°С в інертній атмосфері додавали ТЕА (0,90г,

8,8ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівали до температури навколишнього середовища, перемішували протягом 20 годин, гасили водою (30мл) і екстрагували метиленхлоридом (2 × 50мл). Органічні екстракти об'єднували, промивали сольовим розчином (50мл), сушили над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі і хроматографували на силікагелі при елююванні сумішшю метиленхлорид/метанол (від 100/1 до 95/5). Відповідні фракції об'єднували і концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки (2,3г, 100%): РХ-МС: (М+Н)⁺ 274,2. ¹Н ЯМР: (CDCl₃) δ 8,03 (р, 1Н), 7,92 (д, 1Н), 7,71 (д, 1Н), 7,59 (дд, 1Н), 5,28 (дд, 1Н), 3,86 (с, 3Н), 3,71 (дд, 2Н).

Стадія D

Стадія D

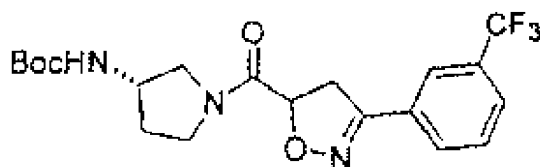


3-[3-(Трифторметил)феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-карбонова кислота.

До розчину метил-3-[3-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-карбоксилату (2,3г, 8,4ммоль) в ТГФ (10мл) додавали 2М розчин гідроксиду натрію у воді (10мл) при 0°C. Реакційну суміш повільно нагрівали до температури навколишнього середовища, перемішували протягом 2 годин, нейтралізували 2н НСІ до рН7 і екстрагували етилацетатом (2×50мл). Органічні екстракти об'єднували, промивали сольовим розчином (50мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок хроматографували на силікагелі при елююванні сумішшю метиленхлорид/метанол (від 95/5 до 80/20). Відповідні фракції об'єднували і концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки (2,18г, 100%) у вигляді білої кристалічної речовини. РХ-МС: (М-Н)⁻ 258,2.

Стадія E

Стадія E

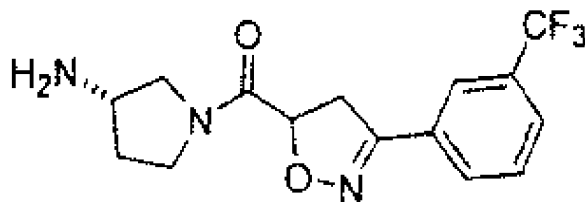


трет-бутил[(3S)-1-(3-[3-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-ілкарбоніл)піролідин-3-іл]карбамат.

До розчину 3-[3-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-карбонової кислоти (259мг, 1ммоль) і трет-бутилу-(3S)піролідин-3-ілкарбамату (186мг, 1ммоль) в ДМФА (0,5мл) і метиленхлориді (5мл) при 0°C додавали триетиламін (120мг, 1,2ммоль) і гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію (442мг, 1ммоль). Суміші давали нагрітися до кімнатної температури протягом 1 години і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш концентрували у вакуумі і залишок хроматографували на силікагелі при елююванні 1% NH₄ОН в етилацетаті з отриманням бажаного проміжного продукту поєднання (410мг) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: (М+Н)⁺ 428,4.

Стадія F

Стадія F



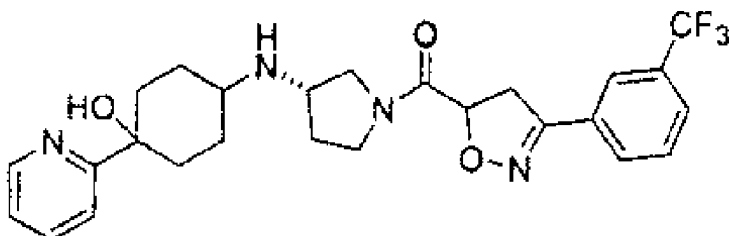
Гідрохлорид (3S)-1-(3-[3-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-ілкарбоніл)піролідин-3-аміну.

До розчину проміжної сполуки зі стадії E в метиленхлориді (5мл) додавали 4М НСІ в діоксані (5мл). Після

перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин отриманий розчин концентрували у вакуумі з отриманням солі HCl (350mg) аміну у вигляді білої твердої речовини. PX-MC: (M+H)⁺ 364,4.

Стадія G

Сталія G



1-Піридин-2-іл-4-[(3S)-1-(3-[3-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-ілкарбоніл)піролідін-3-іл]аміно циклогексанол.

До

розчину

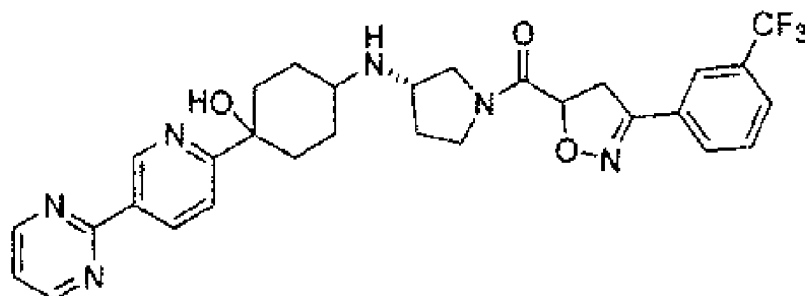
гідрохлориду

(3S)-1-(3-[3-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-ілкарбоніл)піролідин-3-аміну (178мг, 0,489ммоль) і 4-гідрокси-4-піридин-2-іл-циклогексанону (95,1мг, 0,498ммоль) в метиленхлориді (6мл) додавали триетиламін (50,3мг, 0,498ммоль) і потім $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (120мг, 0,54ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин реакційну суміш нейтралізували 1н NaOH до pH7 і екстрагували етилацетатом ($2 \times 25\text{мл}$).

Органічні екстракти об'єднували, промивали сольовим розчином (20мл), сушили над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі і хроматографували на силікагелі при елююванні 1% NH_4OH в суміші етилацетат/метанол (від 95/5 до 80/20). Відповідні фракції об'єднували і концентрували у вакуумі з отриманням двох фракцій бажаних сполук: пік 1 (100мг) і пік 2 (85мг). Обидві фракції додатково очищали ВЕРХ на колонці C18 при елююванні сумішшю 1% NH_4OH у воді/ацетонітрил з отриманням піка 1 (68мг) і піка 2 (65мг) у вигляді білих твердих речовин. Обидві сполуки мають РХ-МС: (М+Н) 503,3. Пік 1 дає два піки в співвідношенні 1 до 1 на хіральній аналітичній колонці. Пік 2 дає два піки в співвідношенні 1 до 10 на хіральній аналітичній колонці.

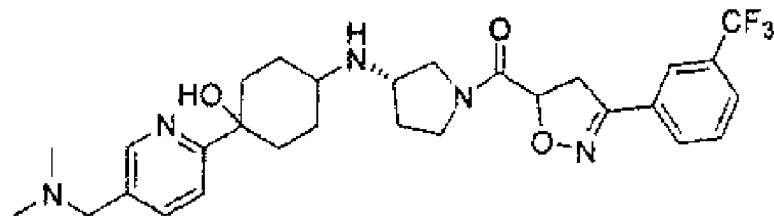
Наступні сполуки прикладів 56-58 отримували способом, аналогічно прикладу 55.

Приклад 56



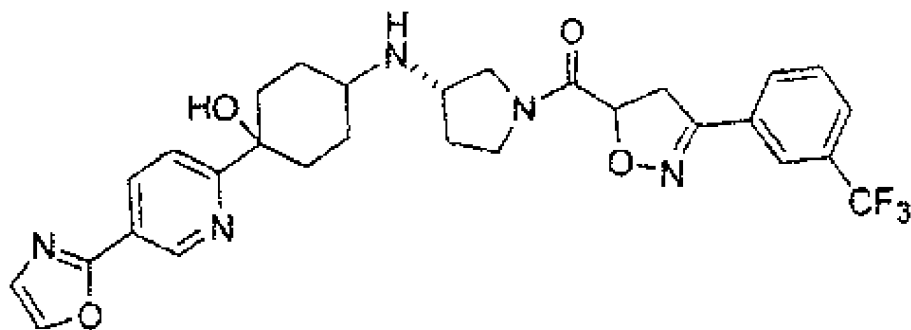
1-(5-Піримідин-2-ілпіридин-2-іл)-4-[(3S)-1-({3-[3-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-іл}карбоніл)пролідин-3-іл]аміно}циклогексанол. МС(M+H)⁺ 581.

Приклад 57



1-{5-[(Диметиламіно)метил]піридин-2-іл}-4-[[{(3S)-1-{3-[3-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-іл}карбоніл)піролідін-3-іл]аміно}циклогексанол. МС(М+Н)⁺ 560.

Приклад 58

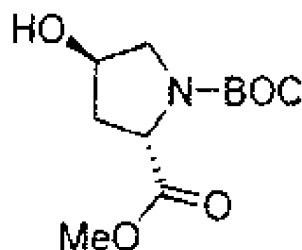


1-[5-(1,3-Оксазол-2-іл)піридин-2-іл]-4-[[[(3S)-1-({3-[3-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]аміно]циклогексанол. МС(М+Н) 570,3.

Приклад 59

Стадія А

Стадія А

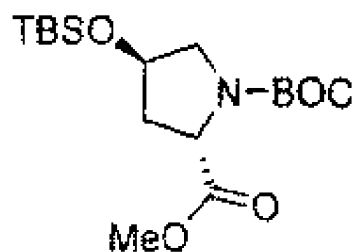


Метил (2S,4R)-N-трет-бутоксикарбоніл-4-гідрокси-2-піролідинкарбоксилат.

Гідрохлорид складного метилового ефіру L-транс-4-гідроксипроліну (25,00г, 138,0ммоль) розчиняли в дихлорметані (300мл) і триетиламіні (58,0мл, 413ммоль). Розчин охолоджували до 0°C і потім невеликими порціями додавали ди-трет-бутилдикарбонат (33,00г, 151,0ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі суміш концентрували до густого білого осаду. Залишок розчиняли в етилацетаті, і органічний шар промивали послідовно NH₄Cl/H₂O, NaHCO₃/H₂O і насиченим розчином солі. Органічні екстракти сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували з отриманням 33,0г (99%) бажаного продукту у вигляді безбарвного масла. PX/MC (M+Na)⁺ m/z=267,9. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 4,50 (м, 1H), 4,40 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,43-3,68 (м, 2H), 2,30 (м, 1H), 1,95-2,15 (м, 2H), 1,42 і 1,45 (с, 9H).

Стадія В

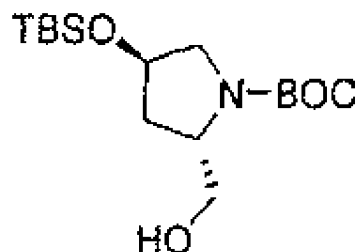
Стадія В



1-трет-бутил-2-метил-(2S,4R)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]піролідин-1,2-дикарбоксилат.

Метил (2S,4R)-N-трет-бутоксикарбоніл-4-гідрокси-2-піролідинкарбоксилат (22,1г, 82,6ммоль) розчиняли в безводному ДМФА (100мл) в атмосфері азоту. Додавали імідазол (16,8г, 248ммоль) і суміш охолоджували до 0°C. Невеликими порціями додавали трет-бутилдиметилсилілхлорид (13,1г, 86,7ммоль) і потім суміші давали нагрітиса до кімнатної температури. Після перемішування протягом ночі суміш розбавляли 300мл етилацетату і промивали водою три рази (500мл, 200мл, 200мл). Органічні екстракти останній раз промивали один раз насиченим розчином солі і потім сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували з отриманням 29,5г (99%) бажаного продукту у вигляді безбарвного масла. PX/MC (M-Boc+H)⁺ m/z=260,2. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 4,30-4,47 (м, 2H), 3,73 і 3,75 (с, 3H), 3,60 (м, 1H), 3,28-3,45 (м, 1H), 2,18 (м, 1H), 2,03 (м, 1H), 1,42 і 1,47 (с, 9H), 0,87 (с, 9H), 0,06 (с, 6H).

Стадія С

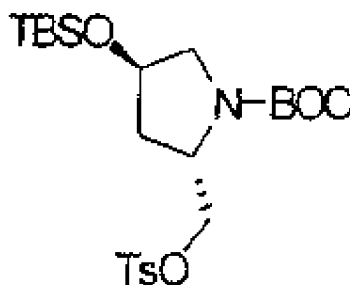


трет-бутил-(2S,4R)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилат.

1-трет-бутил-2-метил-(2S,4R)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]піролідін-1,2-дикарбоксилат (5,00г, 13,91ммоль) розчиняли в безводному ТГФ (50мл) в атмосфері азоту і охолоджували до -78°C. По краплях протягом 30 хвилин додавали розчин гідриду діізобутилалюмінію (31,0мл, 31,0ммоль, 1,0М в толуолі). Після перемішування протягом десяти хвилин суміш повільно нагрівали до кімнатної температури, коли ТШХ показала завершення перетворення. Суміш розбавляли етилацетатом (200мл) і насиченим водним натрійкалійтартратом (200мл) суміш енергійно перемішували протягом 30 хвилин до появи двох фаз. Водний шар потім екстрагували два рази етилацетатом і промивали насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували з отриманням 4,91г неочищеного спирту у вигляді блідо-жовтого масла. РХ/МС (М-Вос+Н) + m/z=232,2 ^1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 4,88 (д, 1H), 4,27 (ушир.с, 1H), 4,14 (м, 1H), 3,69 (т, 1H), 3,54 (м, 1H), 3,42 (д, 1H), 3,34 (дд, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,58 (м, 1H), 1,47 (с, 9H), 0,87 (с, 9H), 0,06 (с, 6H).

Стадія D

Стадія D

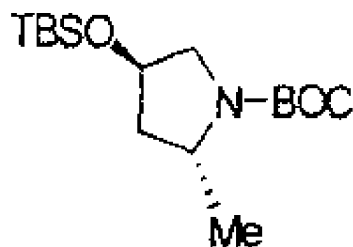


трет-бутил-(2S,4R)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-((4-метилфеніл)сульфоніл)окси)метил)піролідін-1-карбоксилат.

трет-бутил-(2S,4R)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилат (4,91г, 14,8ммоль) розчиняли в дихлорметані (70мл) в атмосфері азоту. Додавали триетиламін (5,8мл, 41,7ммоль), потім п-толуолсульфонілхлорид (3,18г, 16,7ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. ТШХ показала перетворення приблизно наполовину. До суміші додавали піридин (3,4мл, 41ммоль), і суміш через 20 хвилин ставала темно-оранжевою. Через два дні, суміш розбавляли етилацетатом і органічний шар промивали послідовно $NaHCO_3/H_2O$, NH_4Cl/H_2O , водою і насиченим розчином солі. Органічний екстракт сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували до червоного масла, яке хроматографували на силікагелі (суміш від 10% до 20% етилацетат/гексан). Очищені фракції об'єднували з отриманням тозилату у вигляді жовтого масла, 6,32г (93%, 2 стадії). ^1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,77 (д, 2H), 7,34 (т, 2H), 4,30 (м, 2H), 4,10 (м, 2H), 3,30 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,97 (м, 2H), 1,41 і 1,37 (с, 9H), 0,85 (с, 9H), 0,06 (с, 6H).

Стадія E

Стадія Е

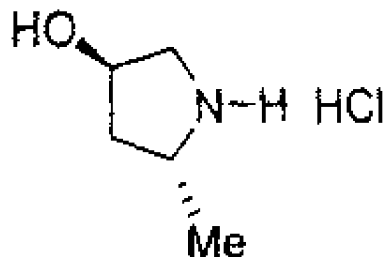


трет-бутил-(2R,4R)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-метилпіролідін-1-карбоксилат.

трет-бутил-(2S,4R)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-((4-метилфеніл)[сульфоніл]окси)метил)піролідін-1-карбоксилат (6,32г, 13,01ммоль) розчиняли в ТГФ (50мл) в атмосфері азоту і охолоджували до 0°C. По краплях додавали розчин триетилборгідриду літію (супергідрид, 14,3мл, 1,0М в ТГФ) і суміш потім повільно нагрівали до кімнатної температури. Через 2 години ТШХ показала перетворення наполовину. Додавали додаткову кількість розчину (12,0мл) триетилборгідриду літію і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розбавляли $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ і екстрагували два рази етилацетатом. Органічний шар промивали $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$ і насиченим розчином солі. Органічні екстракти сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували з отриманням безбарвного масла. Хроматографували на силікагелі при елююванні сумішшю 10% етилацетат/гексан. Очищені фракції об'єднували з отриманням бажаного продукту у вигляді безбарвного масла, 3,74г (91%). PX/MC $(\text{M}+\text{Na})^+$ $m/z=338,2$. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,34 (м, 1H), 3,95 (м, 1H), 3,35 (м, 2H), 1,98 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,20 (ушир.с, 3H), 0,87 (с, 9H), 0,06 (с, 6H).

Стадія F

Стадія F

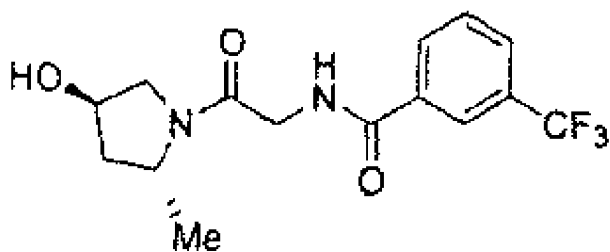


Гідрохлорид (3R,5R)-5-Метилпіролідін-3-олу.

трет-Бутил-(2R,4R)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-метилпіролідін-1-карбоксилат (3,74г, 11,85ммоль) розчиняли в безводному ТГФ (20мл) в атмосфері азоту. Додавали розчин хлористоводневої кислоти (40мл, 4,0М розчин в 1,4-діоксані) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом чотирьох годин. Розчин концентрували на роторному випарнику до отримання масла, яке піддавали азеотропній перегонці з толуолом і відкачували у вакуумі з отриманням гідрохлоридної солі у вигляді не зовсім білої твердої речовини, 1,80г (100%), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 4,54 (м, 1H), 3,95 (м, 1H), 3,44 (дд, 1H), 3,18 (д, 1H), 2,19 (дд, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,44 (д, 3H).

Стадія G

Стадія G



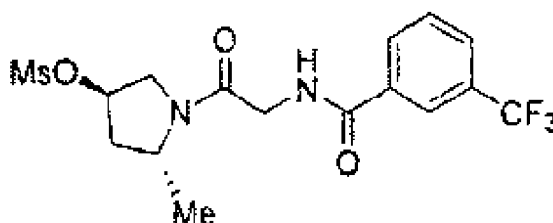
N-{2-[(2R,4R)-4-Гідрокси-2-метилпіролідін-1-іл]-2-оксоетил}-3-(трифторметил)бензамід.

Гідрохлорид (3R,5R)-5-Метилпіролідін-3-олу (1,80г, 13ммоль) розчиняли в дихлорметані (50мл) і

діізопропілетиламіні (2,1мл, 12,0ммоль) в атмосфері азоту. Додавали (3-трифторметилбензоїламіно)оцтову кислоту (2,93г, 11,85ммоль) і потім EDC (3,41г, 17,8ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом чотирьох годин. Суміш розбавляли $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$ і екстрагували двічі етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ і насиченим розчином солі, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували з отриманням темно-оранжевого масла. Хроматографія на силікагелі при градієнтному елююванні від етилацетату до суміші 5% метанол/етилацетат давала парний продукт у вигляді блідо-оранжевої твердої речовини, 3,19г (81%, 2 стадії). РХ/МС $(\text{M}+\text{H})^+$ $m/z=331,1$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , основний ротамер) δ 8,12 (с, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,57 (т, 1H), 7,50 (м, 1H), 4,56 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 4,23 (м, 1H), 4,11 (м, 1H), 3,61 (дд, 1H), 3,51 (д, 1H), 2,71 (д, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,32 (д, 3H).

Стадія Н

Стадія Н

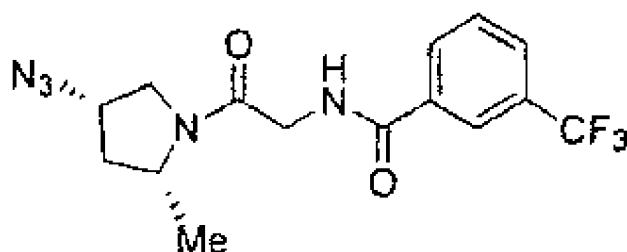


Метансульфонат (3R,5R)-5-Метил-1-([3-(трифторметил)бензоїл]аміно)ацетилпіролідін-3-ілу.

До розчину N-2-[(2R,4R)-4-гідрокси-2-метилпіролідін-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду (1,50г, 4,54ммоль) в дихлорметані (30мл) і піридин (1,83мл, 22,7ммоль) в атмосфері азоту при 0°C по краплях додавали метансульфонілхлорид (0,42мл, 5,45ммоль). Після перемішування при 0 °C протягом двох годин реакційній суміші давали повільно нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Суміш розбавляли $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$ і насиченим розчином солі, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували з отриманням мезилату у вигляді коричневого масла, 1,87г (100%). РХ/МС $(\text{M}+\text{H})^+$ $m/z=409,0$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , неосновний ротамер) δ 8,12 (с, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,59 (т, 1H), 7,29 (ушир.с, 1H), 5,33 (м, 1H), 4,37 (м, 1H), 4,18 (м, 2H), 3,86 (д, 1H), 3,76 (дд, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,51 (м, 1H), 1,94 (м, 1H), 1,38 (д, 3H).

Стадія І

Стадія І

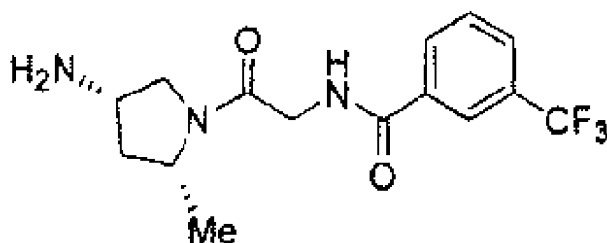


N-2-[(2R,4S)-4-Азидо-2-метилпіролідін-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід.

До розчину неочищеного мезилату (1,87г) в безводному ДМФА (20мл) додавали азид натрію (1,50г, 22,7ммоль). Суміш перемішували при 60-65°C протягом п'яти годин, потім при 50 °C протягом двадцяти годин. Додавали етилацетат. Органічний шар відділяли, промивали двічі водою і потім насиченим розчином солі, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували до отримання оранжевого масла. Хроматографія на силікагелі при елююванні сумішшю 80% етилацетат/гексан давала азид у вигляді жовтого масла, 1,33г (82%). РХ/МС $(\text{M}+\text{H})^+$ $m/z=356,1$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , основний ротамер) δ 8,12 (с, 1H), 8,00 (т, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,58 (т, 1H), 7,37 (ушир.с, 1H), 4,35 (м, 2H), 4,17 (м, 2H), 3,73 (дд, 1H), 3,50 (д, 1H), 2,39 (м, 1H), 1,87 (д, 1H), 1,43 (д, 3H).

Стадія J

Стадія J

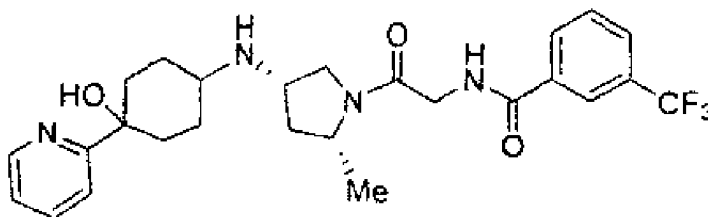


N-{2-[(2R,4S)-4-Аміно-2-метилпіролідін-1-іл]-2-оксоетил}-3-(трифторметил)бензамід.

N-{2-[(2R,4S)-4-Азидо-2-метилпіролідін-1-іл]-2-оксоетил}-3-(трифторметил)бензамід (1,33г, 3,74ммоль) розчиняли в етанолі (50мл) і потім до розчину додавали 10% Pd-C (130мг). Посудину продували воднем і потім перемішували в атмосфері водню з балону протягом чотирьох годин, коли ТШХ показала повне витрачання вихідної речовини. Реакційну суміш потім продували азотом, фільтрували через целіт на скляному пористому фільтрі і промивали метанолом. Фільтрат концентрували з отриманням бажаного аміну у вигляді темно-коричневого масла, 1,21г (98%). PX/MC (M+H)⁺ m/z=330,1. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,12 (р, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,58 (т, 1H), 7,37 (ушир.с, 1H), 4,16 (м, 3H), 3,72 (м, 1H), 3,61 (м, 1H), 3,15 (м, 1H), 2,44 (м, 1H), 1,70-1,20 (м, 3H). 1,43 (д, 3H); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃) δ - 63,12 (с).

Стадія K

Стадія K



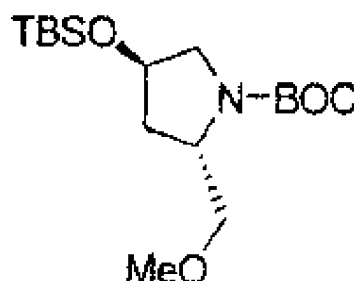
N-(2-[(2R,4S)-4-[(4-гідрокси-4-піридин-2-іл)циклогексил]аміно]-2-метилпіролідін-1-іл)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід.

N-{2-[(2R,4S)-4-Аміно-2-метилпіролідін-1-іл]-2-оксоетил}-3-(трифторметил)бензамід (200мг, 0,607ммоль) і 4-гідрокси-4-піридин-2-іл-циклогексанон (116мг, 0,607ммоль) розчиняли в 2-пропанолі (10мл). Після перемішування протягом 30 хвилин додавали триацетоксиборгідрид натрію (257мг, 1,21ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. ТШХ показала повне перетворення в бажані продукти при співвідношенні двох ізомерів приблизно 1:1. Реакційну суміш хроматографували на силікагелі при градієнтному елююванні від дихлорметану до суміші 10% метанол/дихлорметан/0,5% гідроксид амонію з отриманням 229мг (75%) у вигляді суміші ізомерів. ¹H ЯМР (CDCl₃, суміш ізомерів) δ 8,53 (м, 1H), 8,13 (ушир.с, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,75 (м, 2H), 7,58 (т, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,22 (м, 1H), 4,05-4,38 (м, 3H), 3,80 (м, 1H), 3,56 (м, 1H), 3,42 (м, 1H), 3,19 (м, 1H), 3,04 (м, 1H), 2,65 (м, 1H), 2,47 (м, 1H), 2,16 (м, 2H), 1,40-2,00 (м, 7H), 1,43 (д, 3H). PX-MC (M+H)⁺: ізомер з більшою R_f m/z=505,2; ізомер з меншою R_f m/z=505,2.)

Приклад 60

Стадія A

Стадія A



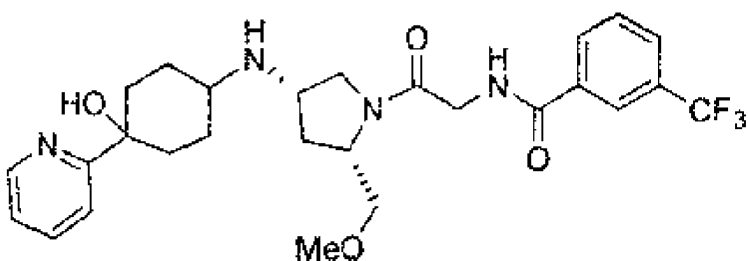
трет-бутил-(2S,4R)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(метоксиметил)піролідин-1-карбоксилат.

До розчину

трет-бутил-(2S,4R)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(гідроксиметил)піролідин-1-карбоксилату (1,50г, 4,52ммоль) в безводному ДМФА (15мл) в атмосфері азоту додавали йодметан (0,85мл, 13,6ммоль). Порціями додавали гідрид натрію (0,22г, 5,42ммоль, 60% дисперсія в мінеральному маслі), і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш розбавляли етилацетатом. Органічний шар відділяли, промивали двічі водою і потім насиченим розчином солі, сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували з отриманням 1,51г (96%) простого метилового ефіру у вигляді жовтого масла. PX/MC (M-Boc+H)⁺ m/z=246,2. ¹H ЯМР ($CDCl_3$) δ 4,38 (м, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,50 (м, 2H), 3,25-3,45 (м, 2H), 3,34 (с, 3H), 1,87-2,06 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 0,87 (с, 9H), 0,06 (с, 6H).

Стадія В

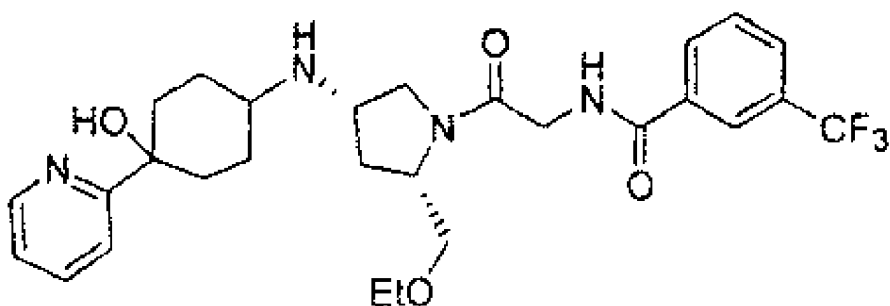
Стадія В



N-{2-[(2S,4S)-4-[(4-Гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил)аміно]-2-(метоксиметил)піролідин-1-іл]-2-оксоетил}-3-(трифторметил)бензамід.

Вказану в заголовку сполуку отримували з проміжного продукту зі стадії А відповідно до методик, описаних в прикладі 59. Ізомер з більшою Rf: PX-MC m/z=535,2 (M+H); ¹H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,53 (δ, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,58 (т, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,21 (м, 1H), 4,90 (м, 1H), 4,12-4,47 (м, 4H), 3,89 (дд, 1H), 3,79 (дд, 1H), 3,54 (м, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,03 (м, 1H), 2,40 (м, 1H), 2,18 (м, 3H), 1,90 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,60 (м, 2H), 1,50 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР ($CDCl_3$) δ -63,11 (ρ). Ізомер з меншою Rf: PX-MC (M+H)⁺ m/z=535,2; ¹H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,53 (δ, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,58 (т, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,21 (м, 1H), 4,12-4,48 (м, 4H), 3,83 (м, 2H), 3,68 (м, 1H), 3,56 (м, 1H), 3,38 (с, 3H), 2,72 (м, 1H), 2,38 (м, 1H), 1,60-2,20 (м, 10H); ¹⁹F ЯМР ($CDCl_3$) δ - 63,12 (ρ).

Приклад 61



N-(2-[(2S,4S)-2-(Етоксиметил)-4-[(4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил)аміно]піролідин-1-іл]-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід.

Вказану в заголовку сполуку отримували відповідно до методик, описаних в прикладі 60. Ізомер з більшою Rf: PX-MC (M+H)⁺ m/z=549,1; ¹H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,51 (μ, 1H), 8,10 (м, 1H), 7,99 (м, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,32-7,60 (м, 3H), 7,18 (м, 1H), 4,03-4,47 (м, 3H), 3,22-3,91 (м, 5H), 3,04 (м, 1H), 1,70-2,47 (м, 7H), 1,51 (м, 4H), 1,21 (м, 4H). Ізомер з меншою Rf: PX-MC (M+H)⁺ m/z=549,1; ¹H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,52 (μ, 1H), 8,11 (м, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,73 (м, 2H), 7,55 (м, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,20 (м, 1H), 4,11-4,48 (м, 3H), 3,46-3,88 (м, 5H), 3,21 (м, 1H), 2,63 (м, 1H), 2,38 (м, 1H), 1,55-1,98 (м, 10H), 1,20 (м, 3H).

Приклад 62

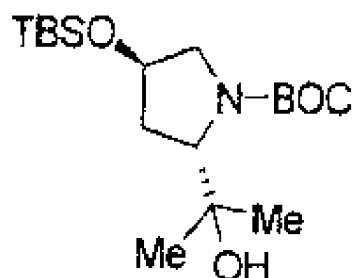
Стадія А

Стадія А

5

10

15



трет-бутил-(2S,4R)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(1-гідрокси-1-метилетил)піролідин-1-карбоксилат.

До розчину 1-трет-Бутил 2-метил (2S,4R)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]піролідин-1,2-дикарбоксилату (1,00г, 2,78ммоль) в безводному ТГФ (20мл) при 0°C по краплях додавали розчин броміду метил магнію (2,0мл, 6,0ммоль, 3,0М в ефірі) протягом 5 хвилин. Після перемішування протягом чотирьох годин суміш нагрівали до кімнатної температури, гасили $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$ і екстрагували двічі етилацетатом. Органічні екстракти сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували з отриманням 1,00г (100%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 5,85 (с, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,08 (т, 1H), 3,67 (д, 1H), 3,18 (д, 1H), 1,94 (м, 1H), 1,60 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,15 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,87 (с, 9H), 0,06 (с, 6H).

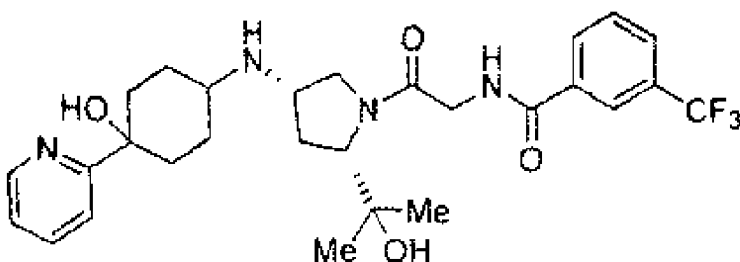
25

Стадія В

Стадія В

30

35



40

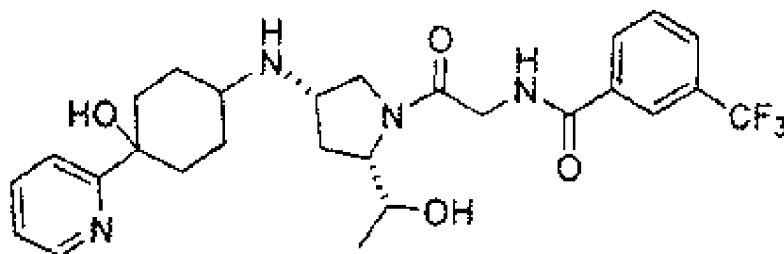
N-(2-((2S,4S)-2-(1-гідрокси-1-метилетил)-4-[(транс-4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил)аміно]піролідин-1-іл)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід.

Вказану в заголовку сполуку отримували з спирту зі стадії А відповідно до методик, описаних в прикладі 59. Ізомер з більшою Rf: PX-MC ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ $m/z=549,3$; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,53 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,74 (т, 1H), 7,59 (т, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 4,19-4,40 (м, 3H), 3,98 (дд, 1H), 3,49 (м, 2H), 3,29 (м, 1H), 3,08 (м, 1H), 2,10-2,45 (м, 8H), 1,71 (м, 2H), 1,24 (с, 3H), 1,21 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ - 63,12 (т). Ізомер з меншою Rf: PX-MC ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ $m/z=549,3$; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,52 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,59 (т, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 5,14 (ушир.с, 1H), 4,39 (м, 1H), 4,33 (м, 1H), 4,20 (м, 1H), 3,97 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 3,40 (м, 1H), 2,74 (м, 1H), 1,70-2,35 (м, 12H), 1,24 (с, 3H), 1,21 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ - 63,12 (р).

50

Приклад 63

55



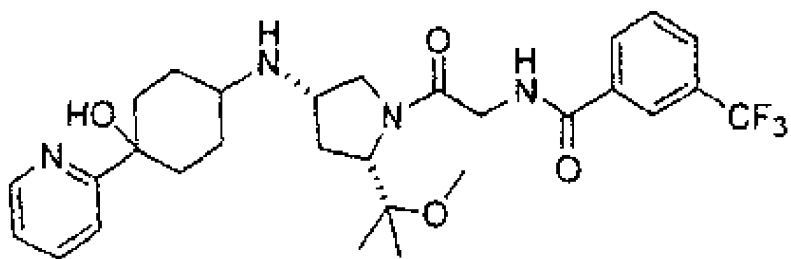
60

N-(2-((2S,4S)-2-[1-гідроксиетіл]-4-[(4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил)аміно]піролідин-1-іл)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід.

Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічно описаному в прикладі 62. MC($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 535.

Приклад 64

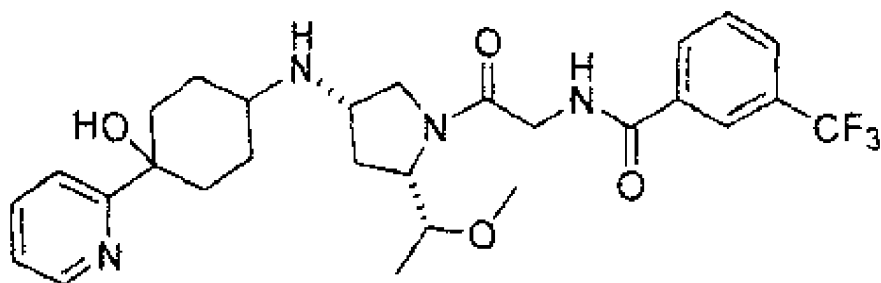
65



N-{2-[(2S,4S)-4-[(4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил)аміно]-2-(1-метокси-1-метилетил)піролідин-1-іл]-2-оксоетил}-3-(трифторметил)бензамід.

Вказану в заголовку сполуку отримували, виходячи з трет-бутил-(2S,4R)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(1-гідрокси-1-метилетил)піролідин-1-карбоксилату відповідно до методик, описаних в прикладі 60. Ізомер з більшою Rf: PX/MC (M+H)⁺ m/z=563,3; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,55 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,04 (м, 1H), 7,74 (м, 2H), 7,38-7,63 (м, 3H), 7,22 (м, 1H), 5,42-5,80 (ушир.с, 1H), 4,84 (ушир.с, 1H), 4,15-4,43 (м, 3H), 3,96 (м, 1H), 3,42 (м, 1H), 3,22 (м, 4H), 3,02 (м, 1H), 1,89-2,34 (м, 6H), 1,46-1,67 (м, 4H), 1,22 (м, 6H). Ізомер з меншою Rf: PX/MC (M+H)⁺ m/z=563,3; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,53 (м, 1H), 8,15 (м, 1H), 8,03 (м, 1H), 7,74 (м, 2H), 7,35-7,61 (м, 3H), 7,22 (м, 1H), 3,87-4,43 (м, 4H), 3,50 (м, 1H), 3,21 (м, 4H), 2,64 (м, 1H), 2,27 (м, 1H), 1,67-1,98 (м, 9H), 1,22 (м, 6H).

Приклад 65



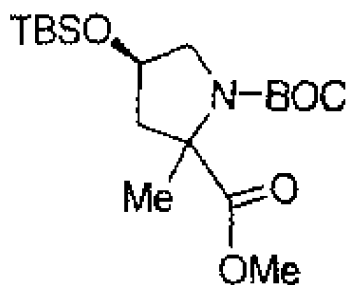
N-(2-[(2S,4S)-4-[(4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил)аміно]-2-[(1S)-1-метокситил]піролідин-1-іл]-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід.

Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічно описаному в прикладі 64. MC(M+H)⁺ 549.

Приклад 66

Частина А

Частина А



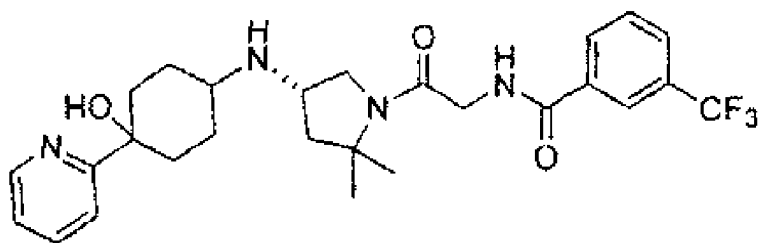
1-трет-бутил-2-метил-(4R)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-метилпіролідин-1,2-дикарбоксилат.

До розчину 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4R)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]піролідин-1,2-дикарбоксилату (5,11г, 14,2ммоль) в безводному ТГФ (60мл) при -78°C по краплях додавали бістриметилсиліламід літію (17,0мл, 17,0ммоль, 1,0М в ТГФ). Після перемішування протягом 30 хвилин додавали йодметан (1,77мл, 28,4ммоль).

Суміш перемішували при -78°C протягом однієї години, нагрівали до 0°C протягом однієї години і, нарешті, гасили NaHCO₃/H₂O. Отриману суміш екстрагували двічі етилацетатом. Об'єднані екстракти сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували. Залишок хроматографували на силікагелі при градієнтному елюванні від гексану до суміші 5% етилацетат/гексан з отриманням 2,66г (50%) суміші ізомерів продукту у вигляді безбарвного масла. PX/MC (M+H)⁺ m/z=274,1. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 4,38 (м, 1H), 3,71 (м, 4H), 3,36 (м, 1H), 1,84-2,35 (м, 2H), 1,61 (м, 3H), 1,44 (м, 9H), 0,88 (м, 9H), 0,07 (м, 6H).

Стадія В

Стадія В



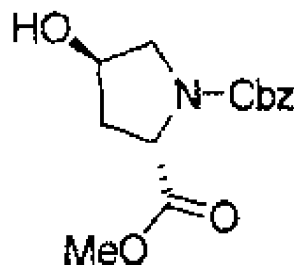
N-(2-((4S)-4-[(4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил)аміно]-2,2-диметилпіролідін-1-іл)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід.

Вказану в заголовку сполуку отримували з 1-трет-бутил-2-метил-(4R)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилату відповідно до методик, описаних в прикладі 59. Ізомер з більшою Rf: PX/MC (M+H)⁺ m/z=519,2; ¹H ЯМР (CD₃OD, сіль біс-трифтороцтової кислоти) δ 8,51 (м, 1H), 8,18 (м, 2H), 7,63-7,90 (м, 4H), 7,27 (м, 1H), 4,15 (дд, 2H), 3,98 (м, 1H), 3,55 (м, 1H), 3,28 (м, 2H), 2,92 (м, 1H), 2,38 (м, 2H), 1,96-2,20 (м, 3H), 1,50-1,79 (м, 7H), 1,42 (с, 3H). Ізомер з меншою Rf: PX/MC (M+H)⁺ m/z=519,2; ¹H ЯМР (CD₃OD, сіль біс-трифтороцтової кислоти) δ 8,49 (м, 1H), 8,21 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 7,65-7,90 (м, 4H), 7,25 (м, 1H), 4,10 (м, 3H), 3,72 (м, 1H), 3,28 (м, 2H), 2,73 (м, 1H), 2,10 (м, 3H), 1,82 (м, 2H), 1,73 (м, 4H)₉ 1,58 (с, 3H), 1,45 (с, 3H).

Приклад 67

Стадія А

Стадія А

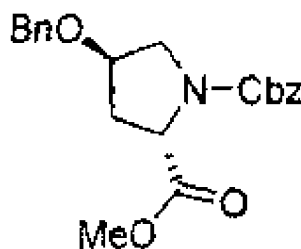


1-Бензил-2-Метил-(2S,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксилат.

L-транс-4-гідроксипроліну метилового складного ефіру гідрохлорид (9,70г, 54,0ммоль) розчиняли в безводному ТГФ (180мл) і триетиламіні (7,53мл, 54,0ммоль). N-(Бензилоксикарбонілокси)сукцинімід (13,5г, 54,0ммоль), розчинений в ТГФ (70мл), повільно додавали до розчину. Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі суміш розбавляли етилацетатом і органічний шар промивали послідовно водою і насиченим розчином солі. Органічні екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок хроматографували на силікагелі (суміш від 30% до 70% етилацетат/гексан) з отриманням 12,8г (85%) бажаного продукту у вигляді безбарвного масла. PX/MC (M+H)⁺ m/z=280,0; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,33 (м, 5H), 5,00-5,25 (м, 2H), 4,52 (м, 2H), 3,69 (м, 2H), 3,56 і 3,78 (с, 3H), 2,05-2,40 (м, 2H).

Стадія В

Стадія В

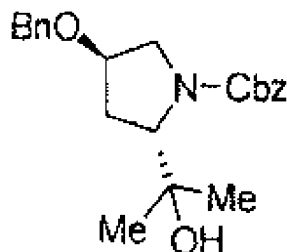


1-Бензил-2-метил-(2S,4R)-4-(бензилокси)піролідін-1,2-дикарбоксилат.

1-Бензил-2-метил-(2S,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксилат (6,60г, 23,6ммоль) розчиняли в безводному ТГФ (100мл) і охолоджували до 0°C в атмосфері азоту. Порціями додавали гідрід натрію (1,04г, 26,0ммоль, 60% дисперсія в мінеральному маслі) і суміш перемішували протягом 15 хвилин. Додавали йодид тетра-н-бутиламонію (0,40г, 1,0ммоль) і бензилбромід (3,15мл, 26,0ммоль), суміш перемішували протягом однієї години при 0°C і потім однієї години при кімнатній температурі. Суміш розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою і потім насиченим розчином солі, сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Залишок хроматографували на силікагелі (суміш від 20% до 50% етилацетат/гексан) з отриманням 4,21г (48%) простого бензилового ефіру. PX/MC (M+H)⁺ m/z=370,2; ¹H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,34 (м, 10H), 5,13 (м, 2H), 4,51 (м, 3H), 4,20 (м, 1H), 3,68 (м, 2H), 3,54 і 3,78 (с, 3H), 2,45 (м, 1H), 2,11 (м, 1H).

Стадія С

Стадія С

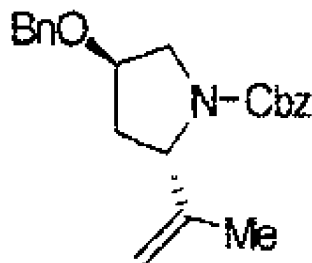


Бензил-(2S,4R)-4-(бензилокси)-2-(1-гідрокси-1-метилетил)піролідін-1-карбоксилат.

1-Бензил-2-метил-(2S,4R)-4-(бензилокси)піролідін-1,2-дикарбоксилат (4,21г, 11,4ммоль) розчиняли в безводному ТГФ (20мл) в атмосфері азоту і охолоджували до 0°C. По краплях додавали розчин броміду метилмагнію (8,4мл, 25ммоль, 3,0М в ефірі). Після перемішування протягом дванадцяти годин при 0 °C суміш нагрівали до кімнатної температури, гасили NH_4Cl/H_2O і екстрагували двічі етилацетатом. Органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок хроматографували на силікагелі (суміш від 20% до 30% етилацетат/гексан) з отриманням 2,47г (59%) спирту у вигляді в'язкого масла. PX/MC (M+H)⁺ m/z=370,1; ¹H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,33 (м, 10H), 5,55 (ушир.с, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,19 (м, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,31 (м, 1H), 2,27 (м, 1H), 1,73 (м, 1H), 1,21 (с, 3H), 1,13 (с, 3H).

Стадія D

Стадія D

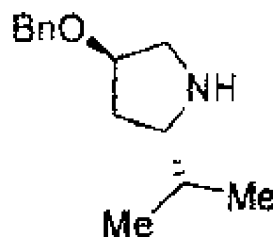


Бензил-(2S,4R)-4-(бензилокси)-2-ізопропенілпіролідін-1-карбоксилат.

Бензил-(2S,4R)-4-(бензилокси)-2-(1-гідрокси-1-метилетил)піролідін-1-карбоксилат (2,22г, 6,01ммоль) розчиняли в толуолі (40мл) і триетиламіні (10,0мл, 72ммоль) в атмосфері азоту. Суміш охолоджували до -50°C і по краплях додавали тіонілхлорид (0,44мл, 6,0ммоль). Після перемішування протягом трьох годин при -30 °C суміш гасили додаванням води. Отриману суміш екстрагували двічі етилацетатом і органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок хроматографували на силікагелі (суміш від 10% до 20% етилацетат/гексан) з отриманням 1,10г (52%) олефіну у вигляді блідо-жовтого масла. PX/MC (M+H)⁺ m/z=352,2; ¹H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,35 (м, 10H), 5,16 (м, 2H), 4,84 (м, 2H), 4,52 (м, 3H), 4,16 (м, 1H), 3,87 (м, 1H), 3,58 (м, 1H), 2,29 (м, 1H), 1,94 (м, 1H), 1,69 (м, 3H).

Стадія E

Стадія Е

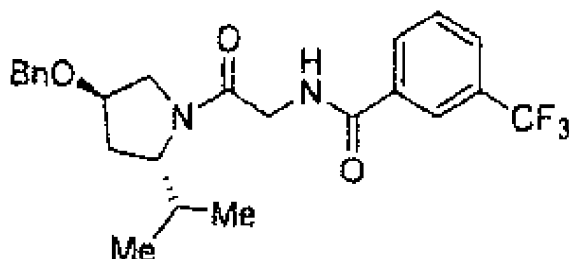


(2S,4R)-4-(Бензилокси)-2-ізопропілпіролідін.

Бензил-(2S,4R)-4-(бензилокси)-2-ізопропенілпіролідін-і-карбоксилат (1,00г, 2,84ммоль) розчиняли в етанолі (40мл) і потім до розчину додавали 5% Pd-C (100мг). Посудину продували воднем і потім струшували в апараті Пара в атмосфері водню при 53фунт/кв дюйм протягом 17 годин. Реакційну суміш потім продували азотом, фільтрували через целіт на скляному пористому фільтрі і промивали метанолом. Фільтрат концентрували і хроматографували на силікагелі (суміш 1% триетиламін/10% метанол/89% етилацетат) з отриманням аміну у вигляді блідо-жовтого масла, 0,53г (85%). РХ/МС (М+Н)⁺ m/z=220,2; ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,33 (м, 5Н), 4,49 (м, 2Н), 4,12 (м, 1Н), 3,19 (дд, 1Н), 3,00 (м, 2Н), 2,05 (м, 1Н), 1,96 (ушир.с, 1Н), 1,49 (м, 2Н), 1,00 (д, 3Н), 0,91 (д, 3Н).

Стадія F

Стадія F

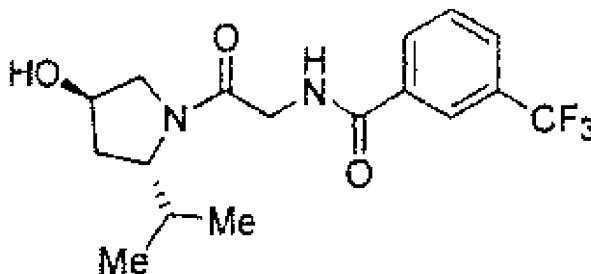


N-[2-[(2S,4R)-4-Бензилокси-2-ізопропілпіролідін-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід.

(2S,4R)-4-(Бензилокси)-2-ізопропілпіролідін (0,410г, 1,90ммоль) розчиняли в дихлорметані (30мл) в атмосфері азоту. Додавали (3-трифторметилбензоїламіно)оцтову кислоту (0,462г, 1,90ммоль) і потім EDC (0,394г, 2,06ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. РХ/МС показала, що реакція ще не була завершена. Додавали ще (3-трифторметилбензоїламіно)оцтову кислоту (0,12г, 0,48ммоль) і EDC (0,30г, 1,6ммоль) і перемішування продовжували протягом 3 годин при кімнатній температурі, потім при кипінні із зворотним холодильником протягом 1,5 годин. Суміш хроматографували на силікагелі при елююванні сумішшю 30% етилацетат/гексан з отриманням 0,66г (79%) продукту приєднання у вигляді безбарвного масла. РХ/МС (М+Н)⁺ m/z=449,2; ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 8,03 (м, 1Н), 7,76 (м, 1Н), 7,58 (м, 2Н), 7,34 (м, 5Н), 4,52 (м, 2Н), 4,03-4,34 (м, 4Н), 3,65 (м, 1Н), 3,48 (м, 1Н), 2,54 (м, 1Н), 2,12 (м, 1Н), 1,92 (м, 1Н), 0,92 (д, 3Н), 0,77 (д, 3Н).

Стадія G

Стадія G



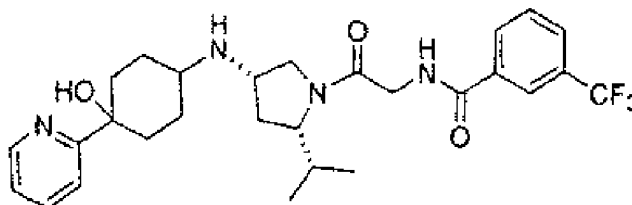
N-[2-[(2S,4R)-4-гідрокси-2-ізопропілпіролідін-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід.

N-[2-[(2S,4R)-4-Бензилокси-2-ізопропілпіролідін-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід (0,630г,

1,40ммоль) розчиняли в метанолі (60мл) і потім до розчину додавали гідроксид паладію (90мг). Посудину продували воднем і потім перемішували в атмосфері водню з балону. Через три години ТШХ показала повну витрату вихідної речовини. Реакційну суміш потім продували азотом, фільтрували через целіт на скляному пористому фільтрі і промивали метанолом. Фільтрат концентрували з отриманням бажаного спирту у вигляді білої твердої речовини, 0,52г (100%). PX/MC (M+H)⁺ m/z=359,2; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,11 (м, 2H), 7,53-7,82 (м, 3H), 4,04-4,52 (м, 4H), 3,63 (м, 1H), 3,43 (м, 1H), 2,50 (м, 1H), 1,86-2,25 (м, 2H), 0,89 (д, 3H), 0,78 (д, 3H).

Стадія Н

Стадія Н

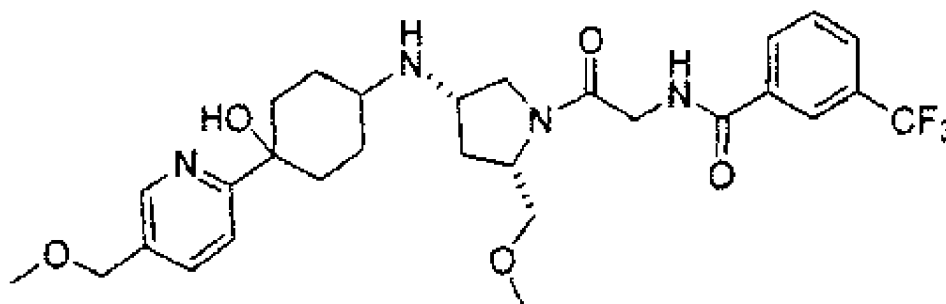


N-(2-((2S,4S)-4-[(4-гідрокси-4-піридин-2-іл)циклогексил]аміно)-2-ізопропілпіролідін-1-іл)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід.

Вказану в заголовку сполуку отримували з вказаного вище проміжної сполуки відповідно до методик, описаних в прикладі 59. Ізомер з більшою Rf: PX/MC (M+H)⁺ m/z=533,3; ¹H-ЯМР (CD₃OD, сіль біс-трифтороцтової кислоти) δ 8,66 (м, 1H), 8,20 (м, 3H), 7,94 (м, 2H), 7,74 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 4,36 (м, 2H), 4,06-4,27 (м, 2H), 4,00 (м, 1H), 3,63 (м, 1H), 3,46 (м, 1H), 2,63 (м, 1H), 2,50 (м, 1H), 2,34 (м, 4H), 1,76-2,05 (м, 5H), 0,96 (д, 3H), 0,93 (д, 3H); Ізомер з меншою Rf: PX/MC (M+H)⁺ m/z=533,2; ¹H ЯМР (CD₃OD, сіль біс-трифтороцтової кислоти) δ 8,66 (м, 1H), 8,24 (м, 3H), 7,96 (м, 2H), 7,72 (м, 2H), 4,00-4,42 (м, 5H), 3,45 (м, 2H), 2,65 (м, 1H), 2,49 (м, 1H), 2,22 (м, 4H), 1,95 (м, 5H), 0,96 (д, 3H), 0,91 (д, 3H).

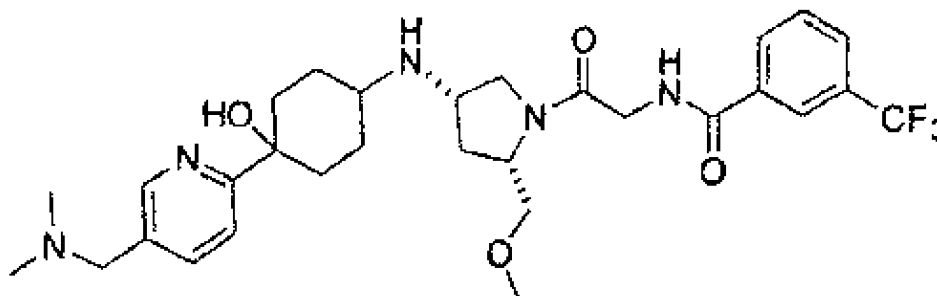
Наступні сполуки прикладів 68-71 отримували способом, аналогічно прикладу 67.

Приклад 68



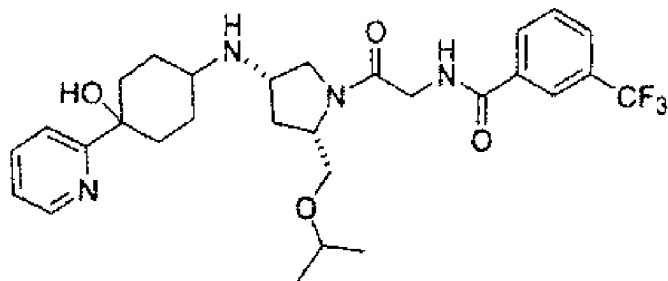
N-(2-[(2S,4S)-4-((4-гідрокси-4-[5-(метоксиметил)піридин-2-іл]циклогексил)аміно)-2-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід. MC(M+H)⁺ 579.

Приклад 69

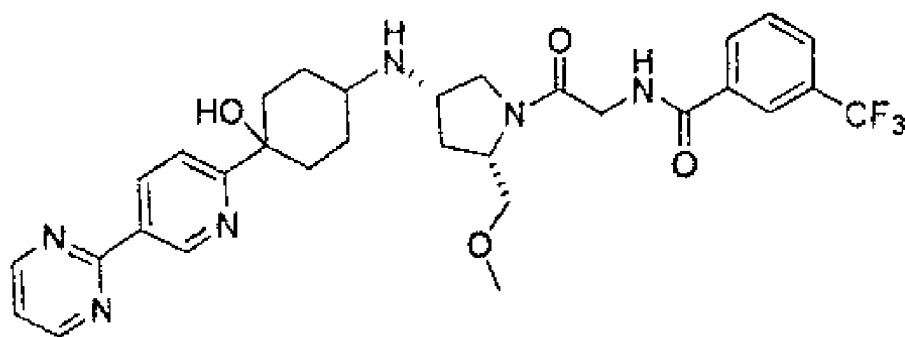


N-(2-[(2S,4S)-4-((4-((5-(диметиламіно)метил)піридин-2-іл)-4-гідроксициклогексил)аміно)-2-(метоксиметил)піролідін-1-іл]-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензамід. MC(M+H)⁺ 592.

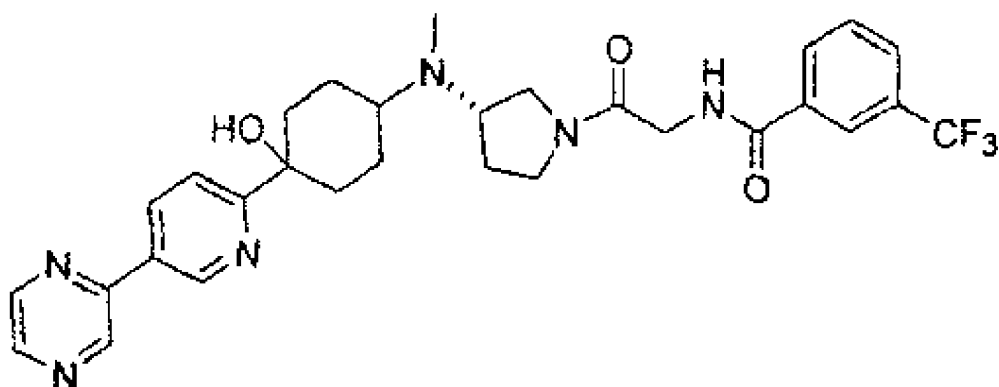
Приклад 70



N-{2-[(2S,4S)-4-[(4-гідрокси-4-піридин-2-іл)циклогексил]аміно]-2-(ізопропоксиметил)піролідин-1-іл]-2-оксоетил}-3-(трифторметил)бензамід. МС(M+H)⁺ 563.
Приклад 71



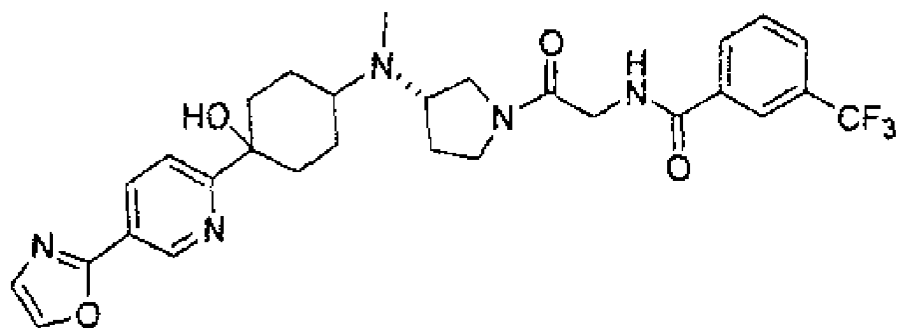
N-{2-[(2S,4S)-4-{4-гідрокси-4-(5-піримідин-2-іл)піридин-2-іл}циклогексил]аміно]-2-(метоксиметил)піролідин-1-іл]-2-оксоетил}-3-(трифторметил)бензамід. МС(M+H) 613,3.
Приклад 72



N-{2-[(3S)-3-[(4-гідрокси-4-(5-піразин-2-іл)піридин-2-іл)циклогексил](метил)аміно]піролідин-1-іл]-2-оксоетил}-3-(трифторметил)бензамід.

N-[2-[(3S)-3-[(4-гідрокси-4-(5-піразин-2-іл)піридин-2-іл)циклогексил]аміно]піролідин-1-іл]-2-оксоетил}-3-(трифторметил)бензамід (29,0мг, 0,051ммоль) і 37% водний формальдегід (21мл, 0,26ммоль) розчиняли в ТГФ (1,0мл). Суміш упарювали досуха. Потім залишок переносили в ТГФ (1мл) і додавали триацетоксиборгидрид натрію (24мг, 0,11ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі суміш очищали ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки (5,9мг). МС(M+H) 583,3.

Приклад 73



N-{2-[(3S)-3-[(4-гідрокси-4-[5-(1,3-оксазол-2-іл)піридин-2-іл]циклогексил](метил)аміно]піролідин-1-іл]-2-оксоетил}-3-(трифторметил)бензамід.

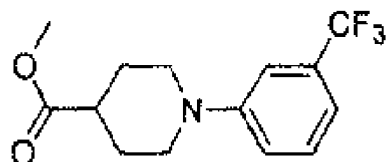
ксоетил)-3-(трифторметил)бензамід.

N-{2-[(3S)-3-({4-гідрокси-4-[5-(1,3-оксазол-2-іл)піридин-2-іл]циклогексил}аміно)тролідін-1-іл]-2-оксоетил}-3-(трифторметил)бензамід (45мг, 0,081ммоль) і 37% водний формальдегід (30мг, 1,0ммоль) розчиняли в метиленхлориді (5,6мл). Суміш упарювали досуха. Потім залишок переносили в ТГФ (1мл) і додавали триацетоксиборгідрид натрію (38мг, 0,18ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі суміш очищали ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки (27мг). МС(M+H) 572,3.

Приклад 74

Стадія А

Стадія А

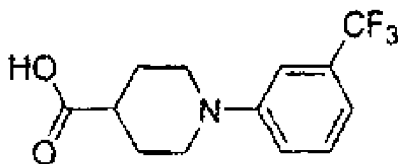


Метил-1-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-карбоксилат.

До метил(піперидин-4-карбоксилату) (2,0г, 14ммоль), 1-бром-3-(трифторметил)бензолу (1,5г, 6,8ммоль і трет-бутоксиду калію (0,76г, 6,8ммоль) в змішаному розчиннику з толуолу (20мл) і ДМФА (4мл) додавали комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1) (0,3г, 0,4ммоль) в атмосфері азоту. Суміш нагрівали при 130°C в масляній бані протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували через целіт і розбавляли EtOAc. Отриманий розчин промивали насиченим NaHCO₃. Водний шар екстрагували EtOAc двічі. Об'єднані органічні шари сушили (MgSO₄), концентрували і піддавали флеш-хроматографії зі сумішшю EtOAc/гексани (від 20% до 40%) з отриманням 0,90г продукту МС(M+H) 288,2.

Стадія В

Стадія В

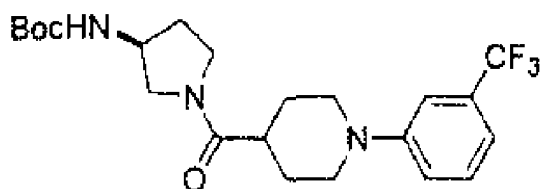


1-[3-(Трифторметил)феніл]піперидин-4-карбонова кислота.

Метил 1-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-карбоксилат (0,9г, 3ммоль) обробляли сумішшю 2М гідроксиду натрію у воді (10мл), ТГФ (10мл) і метанолу (10мл) при 50°C протягом 1 години. Після нейтралізації концентрованої HCl (pH=3) розчин концентрували. Отриманий залишок піддавали азеотропній перегонці з бензолом 3 рази з отриманням вказаної в заголовку сполуки, яку використовували для наступної реакції без очищення. МС(M+H) 274,1.

Стадія С

Стадія С



трет-бутил[(3S)-1-({1-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-іл}карбоніл) піролідін-3-іл]карбамат.

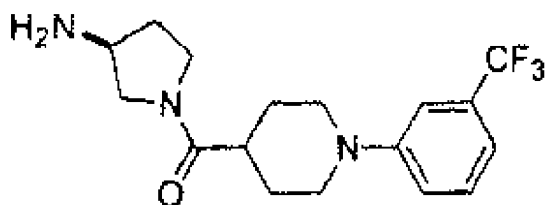
трет-бутил-(3S)-піролідін-3-ілкарбамат (0,65г, 3,5ммоль), 1-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-карбонову кислоту (0,80г, 2,9ммоль), триетиламін (0,82мл, 5,8ммоль) і гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію (1,4г, 3,2ммоль) змішували в безводному метиленхлориді (10мл). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали насиченим NaHCO₃. Водний шар екстрагували EtOAc три рази. Об'єднані органічні шари сушили (MgSO₄), концентрували і піддавали флеш-хроматографії (суміш від 20% EtOAc/гексани до 40% EtOAc/гексани) з отриманням 0,975г бажаного продукту. МС(M+H) 442,1.

Стадія D

Стадія D

5

10



15

Біс(трифторацетат) (3S)-1-({1-[3-(Триформетил)феніл]піперидин-4-іл}карбоніл)піролідин-3-аміну. трет-бутил [(3S)-1-({1-[3-(триформетил)феніл]піперидин-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]карбамат (0,975г, 2,21ммоль) обробляли трифтороцтовою кислотою (5мл) і метиленхлоридом (5мл) протягом 1 години при кімнатній температурі. Розчин концентрували з отриманням 1,75г продукту, який використали на наступній стадії без очищення.

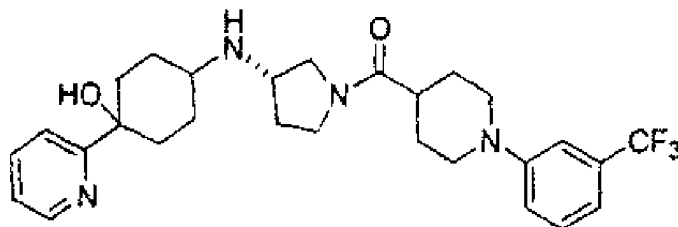
20

Стадія E

Стадія E

25

30



35

1-Піридин-2-іл-4-{{(3S)-1-({1-[3-(триформетил)феніл]піперидин-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл}аміно}циклогексанол.

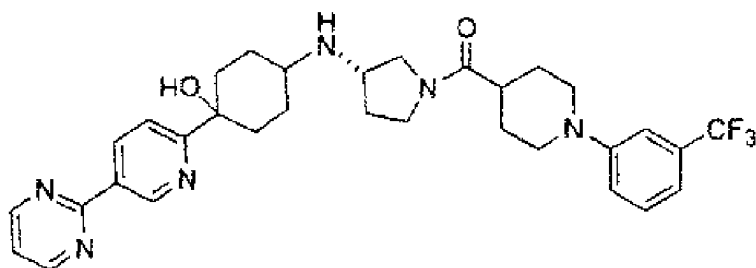
40

Біс(трифторацетат)(3S)-1-({1-[3-(триформетил)феніл]піперидин-4-іл}карбоніл)піролідин-3-аміну (110мг, 0,20ммоль), 4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексанон (45мг, 0,24ммоль), триетиламін (0,082мл, 0,59ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (83мг, 0,39ммоль) змішували в метиленхлориді (6мл). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали насиченим Na_2CO_3 . Водний шар екстрагували EtOAc три рази. Об'єднані органічні шари сушили (MgSO_4), концентрували і очищали на колонці з силікагелем (від EtOAc до суміші 1% $\text{Et}_3\text{N}/\text{EtOAc}$ і до 5% $\text{Et}_3\text{N}/\text{EtOAc}$) з отриманням вказаної в заголовку сполуки. $\text{PX-MS(M+H)}=517,2$.

Приклад 75

45

50



55

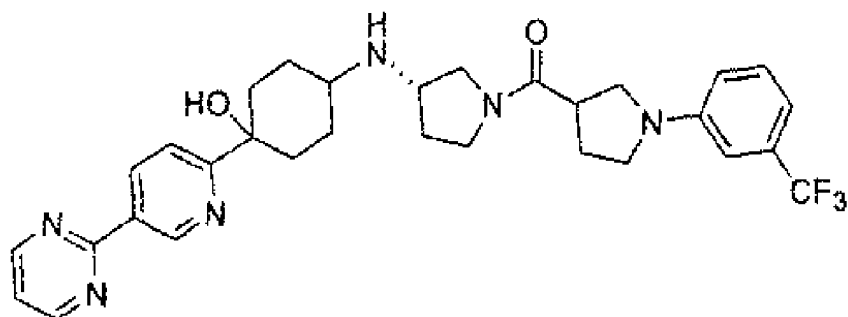
1-(5-Піримідин-2-ілпіридин-2-іл)-4-{{(3S)-1-({1-[3-(триформетил)феніл]піперидин-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл}аміно}циклогексанол.

Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічно описаному в прикладі 74. $\text{MS(M+H)} 595,2$.

Приклад 76

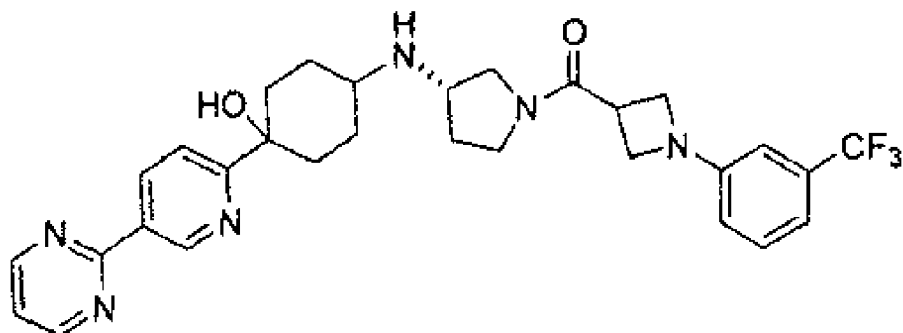
60

65



1-(5-Піримідин-2-ілпіридин-2-іл)-4-[[[(3S)-1-({1-[3-(трифторметил)феніл]піролідин-3-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]аміно]циклогексанол.

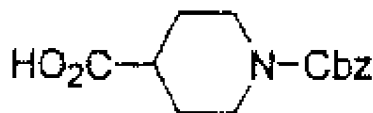
Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічно описаному в прикладі 74. МС(M+H) 581,2. Приклад 77



1-(5-Піримідин-2-ілпіридин-2-іл)-4-[[[(3S)-1-({1-[3-(трифторметил)феніл]азетидин-3-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]аміно]циклогексанол.

Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічно описаному в прикладі 74. МС(M+H) 567,2. Приклад 78
Стадія А

Стадія А

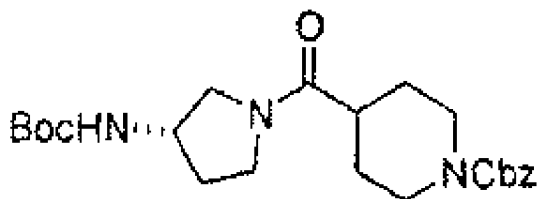


1-[(Бензилокси)карбоніл]піперидин-4-карбонова кислота.

До розчину піперидин-4-карбонової кислоти (5г, 40ммоль) і бензилхлорформіату (7,9г, 46ммоль) в дихлорметані (100мл) на бані лід-вода додавали триетиламін (8,1мл, 58ммоль). Після перемішування протягом ночі розчин промивали концентрованою HCl і насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Хроматографія на силікагелі давала вказану в заголовку сполуку (10г) у вигляді масла. МС(M+H) 264,2.

Стадія В

Стадія В



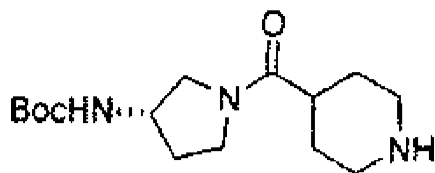
Бензил-4-((3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піролідин-1-іл)карбоніл)піперидин-1-карбоксилат.

Суміш 1-(бензилокси)[карбоніл]піперидин-4-карбонової кислоти (5г, 20ммоль), трет-бутил-(3S)-піролідин-3-ілкарбамату (3,9г, 21ммоль), гексафторфосфату бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію (9,2г, 21ммоль) і триетиламіну (3,8г, 38ммоль) в дихлорметані (100мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційний розчин промивали

водою, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок хроматографували на силікагелі з отриманням 7,5г продукту. МС(М+Н) 432,2.

Стадія С

Стадія С

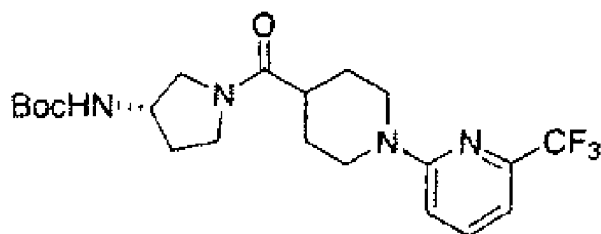


трет-бутил[(3S)-1-(піперидин-4-ілкарбошл)піролідин-3-іл]карбамат.

Суміш бензил-4-((3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]піролідин-1-іл)карбоніл)піперидин-1-карбоксилату (7,5г, 17ммоль) і паладію на вугіллі (800мг, 8ммоль) в метанолі (100мл) перемішували в атмосфері водню при фунт/кв. дюйм протягом ночі. Суміш фільтрували через целіт і фільтрат концентрували з отриманням 5,1г продукту у вигляді білої твердої речовини. МС(М+Н) 298,2.

Стадія D

Стадія D

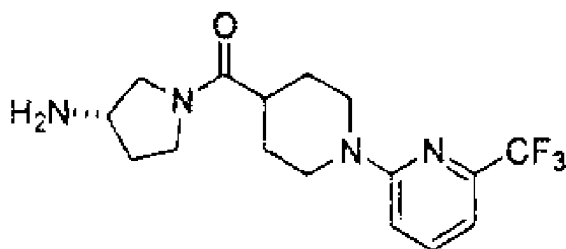


трет-бутил[(3S)-1-((1-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл)карбоніл)піролідин-3-іл]карбамат.

Розчин 2-хлор-6-(трифторметил)піридин (1,8г, 9,9ммоль), трет-бутилу[(3S)-1-(піперидин-4-ілкарбоніл)піролідин-3-іл]карбамату (2,97г, 10,0ммоль) і триетиламіну (4,1мл, 30ммоль) в ДМФА (50мл) нагрівали при 100°C протягом 4 годин. Після охолодження додавали етилацетат. Отриманий розчин промивали насиченим розчином солі декілька разів, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок хроматографували на силікагелі з отриманням вказаної в заголовку сполуки (1,3г) у вигляді жовтої твердої речовини. МС(М+Н) 443,2.

Стадія E

Стадія E

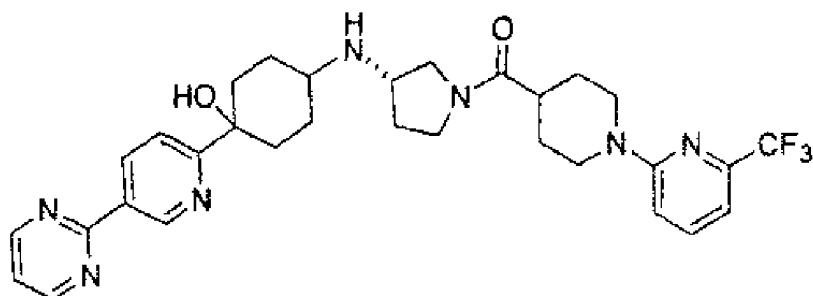


(3S)-1-((1-[6-(Трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл)карбоніл)піролідин-3-амін.

трет-бутил[(3S)-1-((1-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл)карбоніл)піролідин-3-іл]карбамат (1,3г, 2,9ммоль) розчиняли в 4М розчині HCl в 1,4-діоксані (10мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години розчин концентрували з отриманням бажаного продукту у вигляді солі HCl (0,6г). МС(М+Н) 343,1.

Стадія F

Стадія F

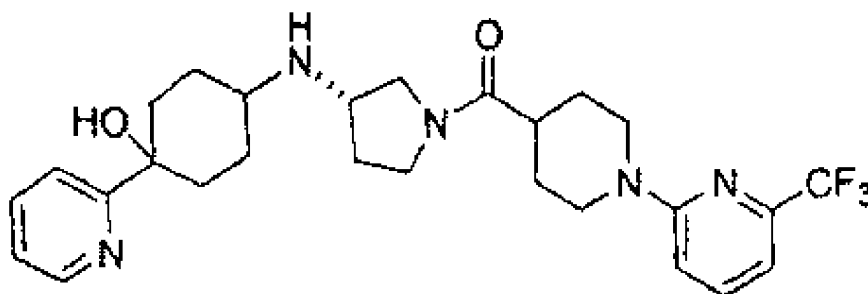


1-(5-Піримідин-2-іл)піридин-2-іл-4-[[[(3S)-1-({1-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл}карбоніл)піро-
лідин-3-іл]аміно]циклогексанол.

Розчин (3S)-1-({1-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл} карбоніл)піролідин-3-аміну (40мг, 0,1ммоль), 4-гідрокси-4-(5-піримідин-2-іл)піридин-2-іл)циклогексанону (47мг, 0,18ммоль), триацетоксиборгідриду натрію (50мг, 0,23ммоль) і триетиламіну (35мг, 0,35ммоль) в дихлорметані (10мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш пропускали через рихлий шар силікагелю. Фільтрат концентрували і очищали ВЕРХ з отриманням цис- і транс-ізомерів. МС(M+H) 596,2 для обох ізомерів.

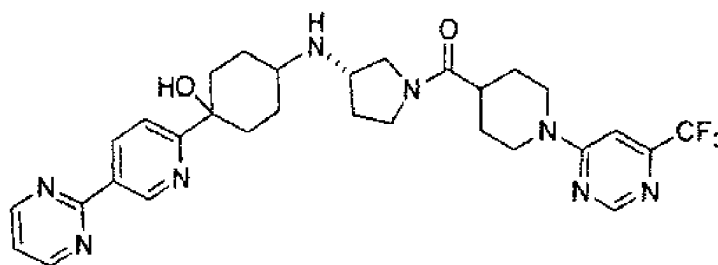
Наступні сполуки прикладів отримували способом, аналогічно прикладу 78.

Приклад 79



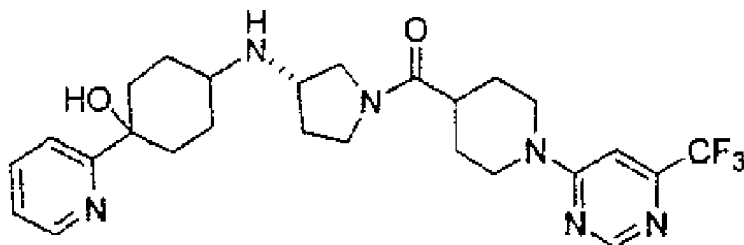
1-Піридин-2-іл-4-[[[(3S)-1-({1-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]аміно]ци-
клогексанол. МС(M+H) 518,2.

Приклад 80



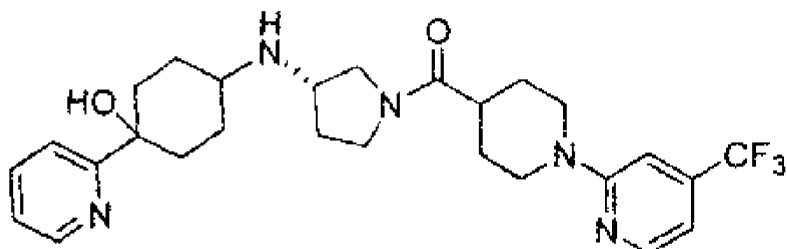
1-(6-Піримідин-2-іл)піридин-3-іл-4-[[[(3S)-1-({1-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піперидин-4-іл}карбоніл)пі-
ролідин-3-іл]аміно]циклогексанол. МС(M+H) 597,3.

Приклад 81



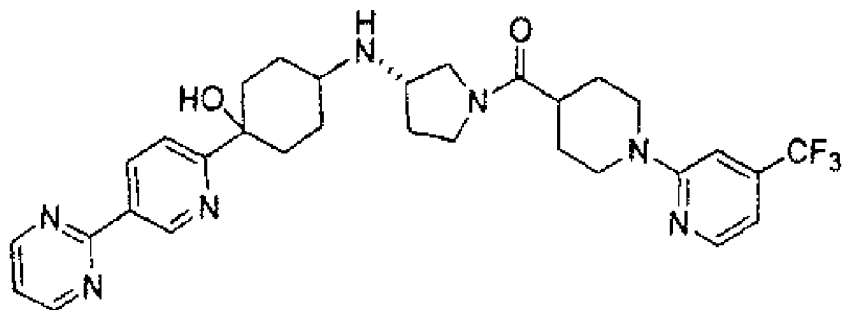
1-Піридин-2-іл-4-[[[(3S)-1-({1-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піперидин-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]аміно]
циклогексанол. МС(M+H) 519,2.

Приклад 82



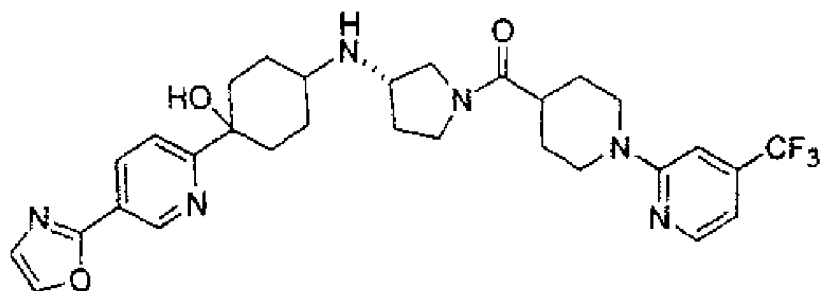
1-Піридин-2-іл-4-{{{(3S)-1-({1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл}аміно}}циклогексанол. МС(М+Н) 518,2.

Приклад 83



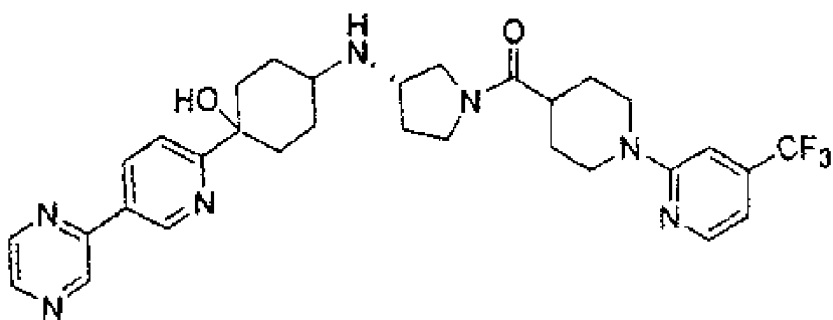
1-(5-Піримідин-2-ілпіридин-2-іл)-4-{{{(3S)-1-({1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл}аміно}}циклогексанол. МС(М+Н) 596,2.

Приклад 84



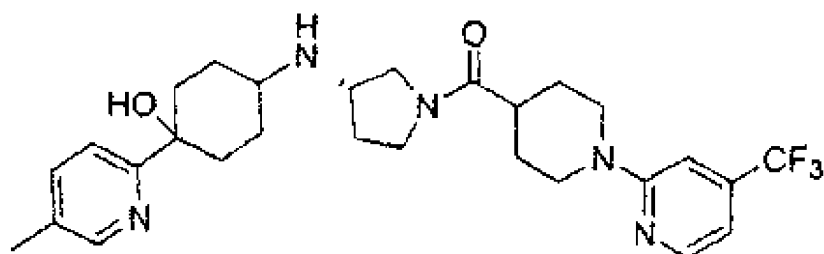
1-[5-(1,3-Оксазол-2-іл)піридин-2-іл]-4-{{{(3S)-1-({1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл}аміно}}циклогексанол. МС(М+Н) 584,2.

Приклад 85



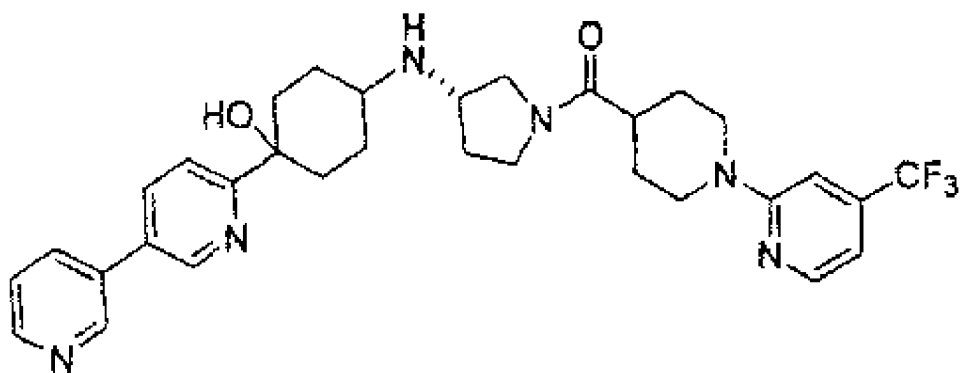
1-(5-Піразин-2-ілпіридин-2-іл)-4-{{{(3S)-1-({1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл}аміно}}циклогексанол. МС(М+Н) 596,2.

Приклад 86



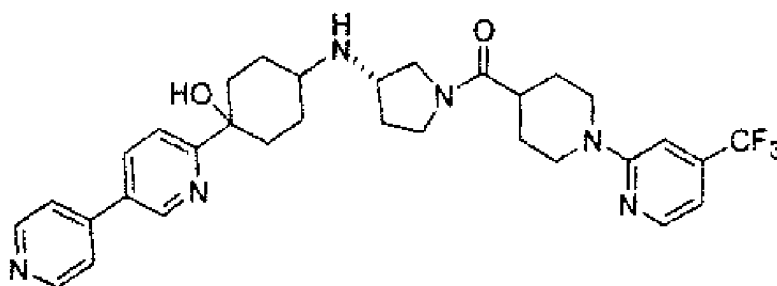
1-(5-Метилпіридин-2-іл)-4-[[[(3S)-1-({1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]аміно]циклогексанол. МС(M+H) 532,2.

Приклад 87



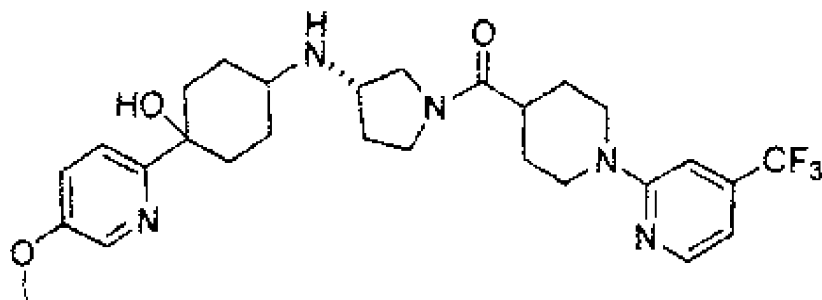
1-(3,3'-Біпіридин-6-іл)-4-[[[(3S)-1-({1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]аміно]циклогексанол. МС(M+H) 595,3.

Приклад 88



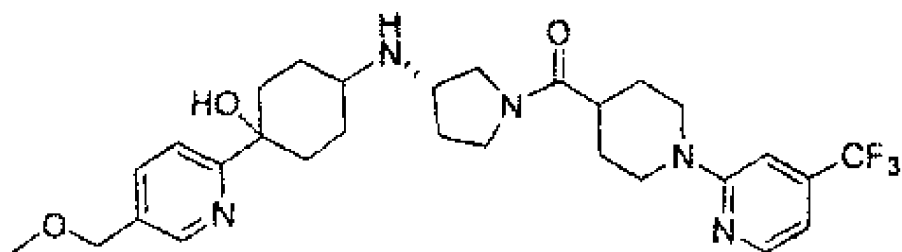
1-(3,4'-Біпіридин-6-іл)-4-[[[(3S)-1-({1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]аміно]циклогексанол. МС(M+H) 595,3.

Приклад 89



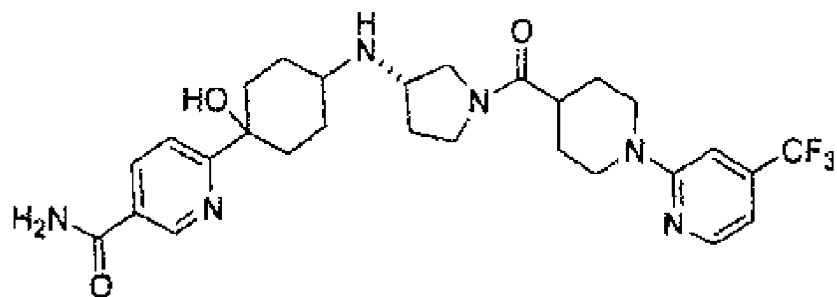
1-(5-Метоксипіридин-2-іл)-4-[[[(3S)-1-({1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]аміно]циклогексанол. МС(M+H) 548,2.

Приклад 90

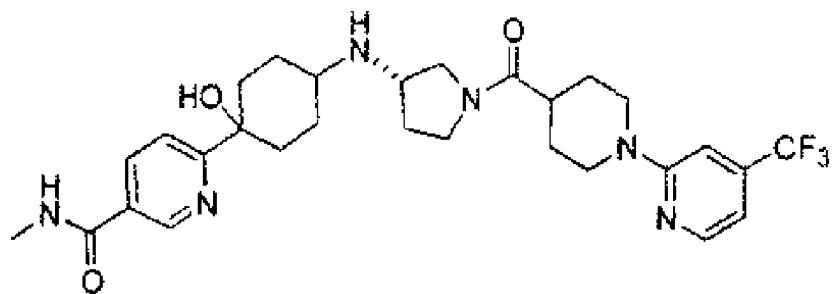


1-[5-(Метоксиметил)піридин-2-іл]-4-[[[(3S)-1-({1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]аміно]циклогексанол. МС(M+H) 562,2.

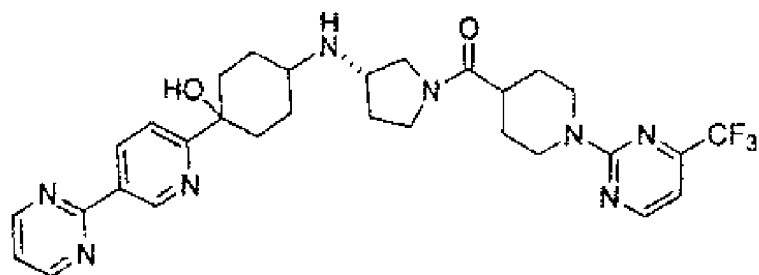
Приклад 91



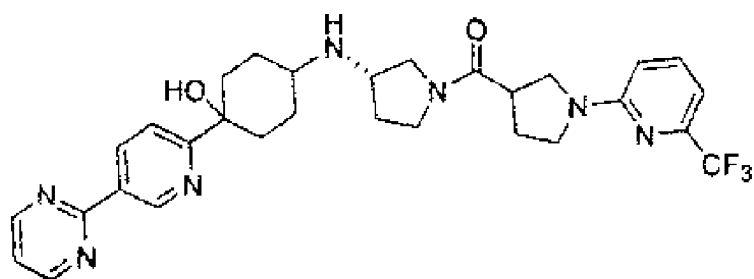
6-(1-гідрокси-4-{{{(3S)-1-({1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл}аміно}циклогексил)нікотинамід. МС(М+Н) 561,3.
Приклад 92



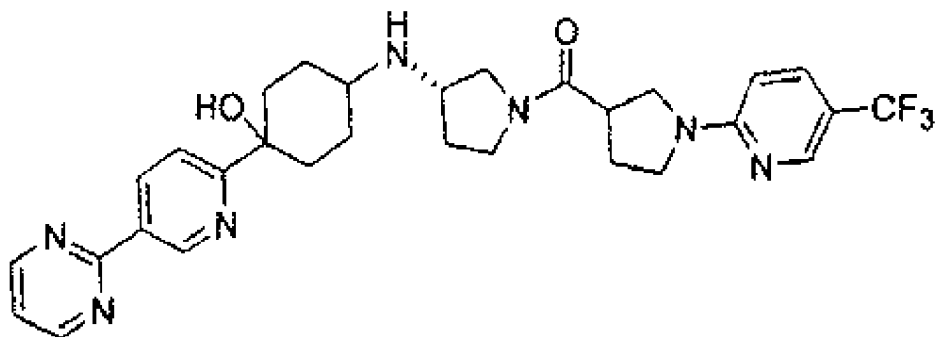
6-(1-гідрокси-4-{{{(3S)-1-({1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл}аміно}циклогексил)-N-метилнікотинамід. МС(М+Н) 575,3.
Приклад 93



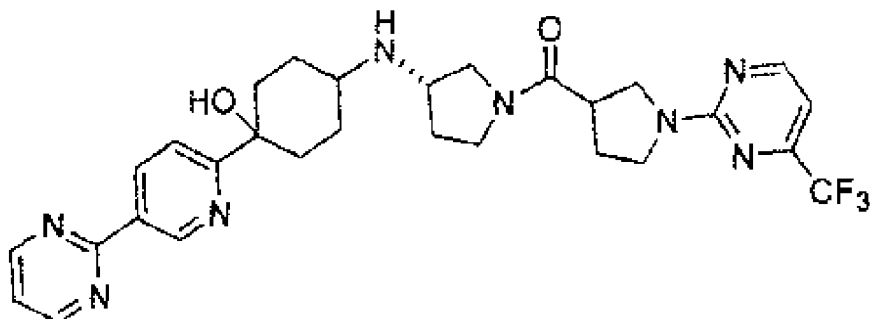
1-(5-Піримідин-2-ілпіридин-2-іл)-4-{{{(3S)-1-({1-[4-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперидин-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл}аміно}циклогексанол. МС(М+Н) 597,4.
Приклад 94



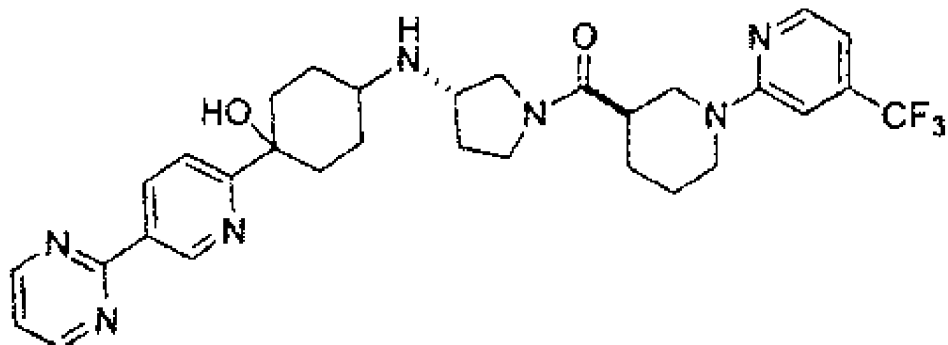
1-(5-Піримідин-2-ілпіридин-2-іл)-4-{{{(3S)-1-({1-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]піролідин-3-іл}карбоніл)піролідин-3-іл}аміно}циклогексанол. МС(М+Н) 582,2.
Приклад 95



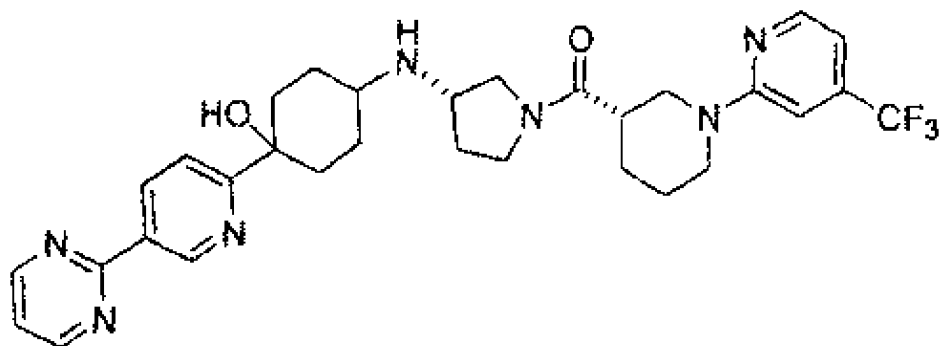
1-(5-Піримідин-2-ілпіридин-2-іл)-4-(((3S)-1-((1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піролідин-3-іл)карбоніл)піролідин-3-іл)аміно}циклогексанол. МС(М+Н) 582,3.
Приклад 96



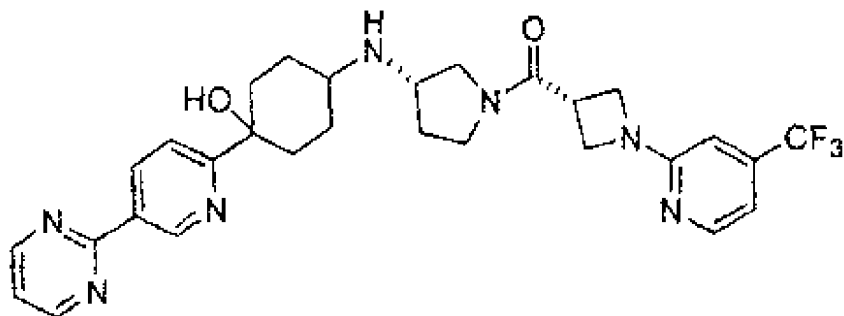
1-(5-Піримідин-2-ілпіридин-2-іл)-4-(((3S)-1-((1-[4-(трифторметил)піримідин-2-іл]піролідин-3-іл)карбоніл)піролідин-3-іл)аміно}циклогексанол. МС(М+Н) 583,3.
Приклад 97



1-(5-Піримідин-2-ілпіридин-2-іл)-4-(((3S)-1-(((3R)-1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-3-іл)карбоніл)піролідин-3-іл)аміно}циклогексанол. МС(М+Н) 596,4.
Приклад 98



1-(5-Піримідин-2-ілпіридин-2-іл)-4-(((3S)-1-(((3S)-1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-3-іл)карбоніл)піролідин-3-іл)аміно}циклогексанол. МС(М+Н) 596,4.
Приклад 99

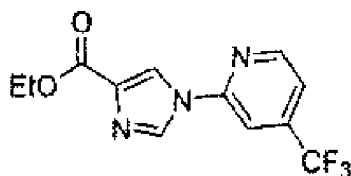


1-(5-Піримідин-2-ілпіридин-2-іл)-4-[[[(3S)-1-{{1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]азетидин-3-іл}карбоніл}пірол
ідин-3-іл]аміно}циклогексанол. МС(М+Н) 568,1.

Приклад 100

Стадія А

Стадія А

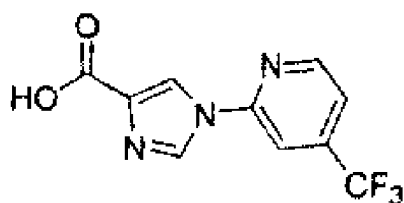


Етил-1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-імідазол-4-карбоксилат.

До розчину метил-1Н-імідазол-4-карбоксилату (417мг, 3,3ммоль) в ДМФА (10мл) додавали гідрид натрію (130мг, 3,3ммоль). Після перемішування протягом 1 години при кімнатній температурі додавали 2-хлор-4-(трифторметил)піридин (500мг, 2,8ммоль). Суміш перемішували при 80°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури додавали етилацетат. Розчин промивали насиченим розчином солі декілька разів, сушили (MgSO₄) і концентрували. Хроматографія на силікагелі при елюванні сумішшю EtOAc/гексани (1:1) давала вказану в заголовку сполуку (120мг). МС(М+Н) 272,1.

Стадія В

Стадія В



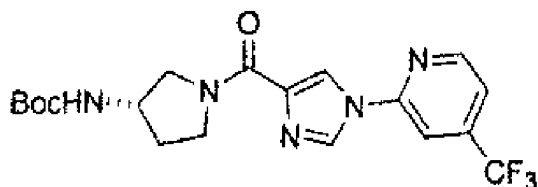
1-[4-(Трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-імідазол-4-карбонова кислота.

До розчину метил-1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-імідазол-4-карбоксилату (120мг, 0,44ммоль) в метанолі (2,5мл) додавали 5М розчин гідроксиду натрію у воді (2,5мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години.

Після видалення метанолу у вакуумі отриманий розчин підкисляли концентрованою НСІ (рН=5) і концентрували. Залишок переносили в ацетон і нерозчинні речовини відфільтровували. Фільтрат упарювали з отриманням вказаної в заголовку сполуки (120мг). МС(М+Н) 258,2.

Стадія С

Стадія С

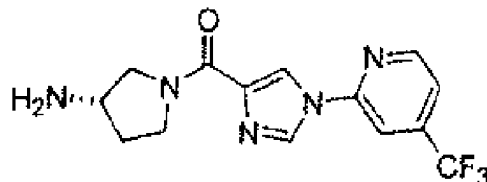


трет-бутил[(3S)-1-({1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-імідазол-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]карбамат.

До розчину 1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (120мг, 0,47ммоль) і трет-бутилу-(3S)-піролідин-3-ілкарбамату (87мг, 0,47ммоль) в ДМФА (3мл) додавали гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію (210мг, 0,47ммоль) і потім триетиламін (0,20мл, 1,4ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і очищали ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС(М+Н) 426,3.

Стадія D

Стадія D



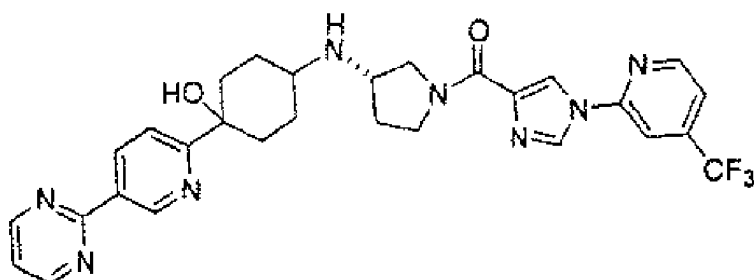
1-((3S)-1-[4-(Трифторметил)піридин-2-іл]-1H-імідазол-4-іл}карбоніл)піролідин-3-амін.

До розчину

трет-бутил[(3S)-1-({1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-імідазол-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]карбамату (120мг, 0,28ммоль) в метанолі (2мл) додавали 4,0М розчин НСІ в 1,4-діоксані (3,0мл). Після перемішування протягом 0,5 години розчин концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС(М+Н) 326,2.

Стадія E

Стадія E



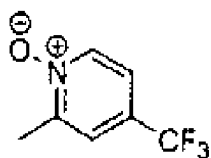
1-(6-Піримідин-2-ілпіридин-3-іл)-4-(((3S)-1-({1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-імідазол-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл)аміно)циклогексанол.

До розчину (3S)-1-({1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-імідазол-4-іл}карбоніл)піролідин-3-аміна (50мг, 0,15ммоль) і 4-гідрокси-4-(6-піримідин-2-іл) піридин-3-іл)циклогексанону (41мг, 0,15ммоль) в метиленхлориді (3мл) додавали триацетоксиборгідрид натрію (36мг, 0,17ммоль) і потім триетиламін (0,086мл, 0,61ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин додавали EtOAc (50мл). Розчин промивали розчином NaHCO_3 і водою, сушили (MgSO_4) і концентрували. Очищення ВЕРХ давало два ізомери. МС(М+Н) 579,3 для обох ізомерів.

Приклад 101

Стадія A

Стадія A

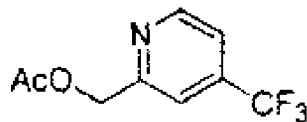


1-Оксид 2-метил-4-(Трифторметил)піридин.

До розчину 2-метил-4-(трифторметил)піридин (3,9г, 24ммоль) в метиленхлориді (50мл) додавали м-хлорнадбензойну кислоту (7,0г, 31ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі розчин промивали 50мл 1н NaOH. Водну фазу повторно екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС(М+Н) 178,1.

Стадія B

Стадія В

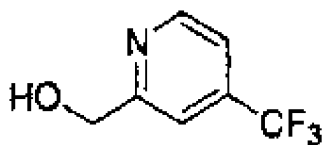


[4-(Трифторметил)піридин-2-іл]метилацетат.

1-Оксид 2-Метил-4-(трифторметил)піридин (4,0г, 22ммоль) додавали до оцтового ангідриду (12мл) при 120°C. Суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 1 години. Обережно додавали 10мл етанолу. Нагрівання із зворотним холодильником продовжували протягом 10хв. Суміш виливали на лід, нейтралізували NaHCO_3 і екстрагували Et_2O . Органічний шар сушили (MgSO_4) і концентрували. Хроматографія на силікагелі (суміш 5:2 гексани/ EtOAc) давала продукт (3,4г) у вигляді коричневого масла. MC(M+H) 220,1.

Стадія С

Стадія С

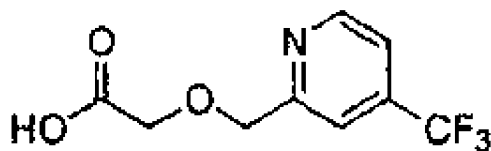


[4-(Трифторметил)піридин-2-іл]метанол.

До розчину [4-(трифторметил)піридин-2-іл]метилацетату (1,0г, 3,2ммоль) в метанолі (10мл) додавали 1,0М розчин гідроксиду натрію у воді (10мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі розчин розбавляли 20мл води і екстрагували EtOAc двічі. Об'єднані органічні шари сушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі при елюванні сумішшю гексани/ EtOAc (1:1) давала вказану в заголовку сполуку (0,34г) у вигляді прозорого масла. MC(M+H) 178,1.

Стадія D

Стадія D

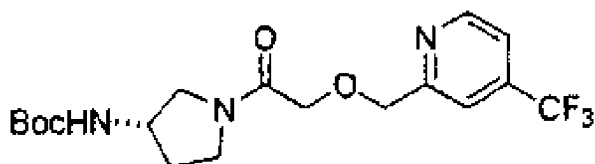


{[4-(Трифторметил)піридин-2-іл]метокси}оцтова кислота.

До розчину [4-(трифторметил)піридин-2-іл]метанолу (340мг, 1,9ммоль) в ДМФА (10мл) додавали гідрид натрію (150мг, 3,8ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5хв. додавали 1,1-диметилетилбромацетат (0,28мл, 1,9ммоль). Перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали воду (20мл) і отриманий розчин екстрагували EtOAc . Водний шар нейтралізували до $\text{pH}=5$ з використанням HCl і екстрагували EtOAc двічі. Об'єднані органічні шари сушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки, яке використали для наступної реакції без очищення. MC(M+H) 292,2.

Стадія E

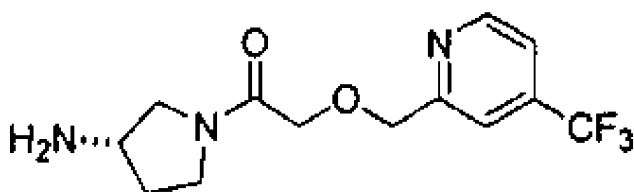
Стадія E



трет-бутил[(3S)-1-({[4-(трифторметил)піридин-2-іл]метокси}ацетил)піролідін-3-іл]карбамат.

До розчину {[4-(трифторметил)піридин-2-іл]метокси}оцтової кислоти (450мг, 1,9ммоль) і трет-бутилу-(3S)-піролідін-3-ілкарбамату (360мг, 1,9ммоль) в ДМФА (10мл) додавали гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію (880мг, 2,0ммоль) і потім триетиламін (0,80мл, 5,7ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі додавали етилацетат. Розчин промивали 1н NaOH і водою. Очищення на колонці силікагелю при елююванні EtOAc давало вказану в заголовку сполуку (300мг) у вигляді прозорого масла. МС(M+H) 404,3.

Стадія F

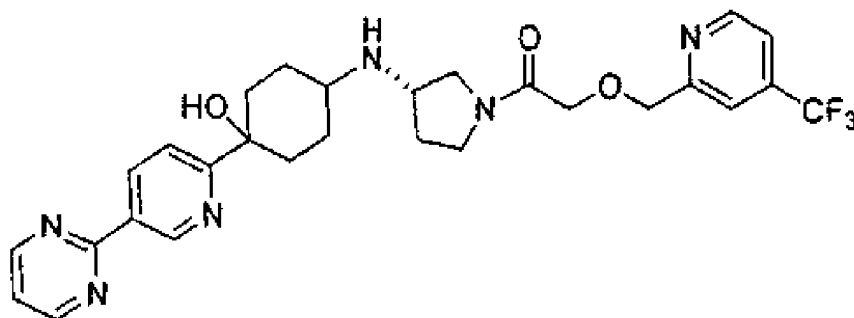


1-({[4-(Трифторметил)піридин-2-іл]метокси}ацетил)піролідін-3-амін.

До розчину трет-бутил[(3S)-1-({[4-(трифторметил)піридин-2-іл]метокси}ацетил)піролідін-3-іл]карбамату (300мг, 0,74ммоль) в метанолі (3мл) додавали 4,0М розчин HCl в 1,4-діоксані (6мл). Після перемішування протягом 0,5 години при кімнатній температурі розчин концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС(M+H) 304,2.

Стадія G

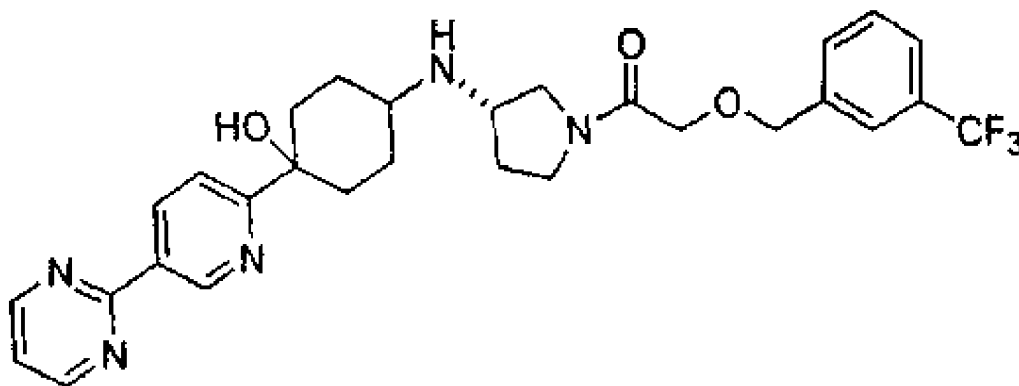
Стадія G



1-(5-Піримідин-2-ілпіридин-2-іл)-4-({[4-(трифторметил)піридин-2-іл]метокси}ацетил)піролідін-3-іл]аміно}циклогексанол.

До розчину (3S)-1-({[4-(трифторметил)піридин-2-іл]метокси}ацетил)піролідін-3-аміну (47мг, 0,15ммоль) і 4-гідрокси-4-(5-піримідин-2-ілпіридин-2-іл)циклогексанону (41мг, 0,15ммоль) в метанолі (2мл) і ізопропанолі (2мл) додавали триацетоксиборгідрид натрію (36мг, 0,17ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі додавали EtOAc. Розчин промивали розчином NaHCO₃ і водою, сушили (MgSO₄) і концентрували. Очищення ВЕРХ давало два ізомери вказаної в заголовку сполуки. МС(M+H) 557,2 для обох ізомерів.

Приклад 102



1-(5-Піримідин-2-ілпіридин-2-іл)-4-({[4-(трифторметил)2-феніл]метокси}ацетил)піролідін-3-іл]аміно}циклогексанол.

Вказану в заголовку сполуку отримували способом, аналогічно описаному в прикладі 101. МС(M+H) 556,3. Фармацевтичне застосування сполук винаходу

Здатність нових сполук винаходу надавати антагоністичну дію функції CCR2 може бути визначена з використанням відповідного скринінга (наприклад, високопродуктивного тесту). Наприклад, агент може бути тестований в тесті позаклітинного закислення, тесті притоку кальцію, тесті зв'язування ліганду або тесті хемотаксису [див., наприклад, Hesselgesser et al., J Biol. Chem. 273(25): 15687-15692 (1998); WO 00/05265 і WO 98/02151].

У тесті, що застосовується на практиці, використаний білок CCR2, який може бути виділений або отриманий рекомбінантним способом, володіє, щонайменше, однією властивістю, активністю або функціональною особливістю білка CCR2 ссавця. Специфічна властивість може бути здатністю до зв'язування (наприклад, ліганду або інгібітору), сигнальною активністю (наприклад, активацією G-білка ссавця, індукцією швидкого і скороминущого збільшення концентрації вільного кальцію цитозолу $[Ca^{++}]$, функцією клітинної відповіді (наприклад, стимуляції хемотаксису або вивільнення медіатора запалення лейкоцитами) і тому подібним.

В одному варіанті здійснення композицію, що містить білок CCR2 або його варіант, зберігають в умовах, придатних для зв'язування. Рецептор CCR2 вводять в контакт із сполукою, що тестується і визначають або вимірюють зв'язування.

В альтернативних варіантах здійснення аналіз являє собою тест на основі клітин, і використовують клітини, які стабільно або скороминуще трансфіковані вектором або експресійною касетою, що містить послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує рецептор CCR2. Клітини утримують в умовах, відповідних для експресії рецептора, і вводять в контакт з агентом в умовах, придатних для того, щоб сталося зв'язування.

Зв'язування може бути визначене з використанням стандартних способів. Наприклад, міра зв'язування може бути визначена по відношенню до відповідного контролю. Крім того, замість цільних клітин може бути використана фракція клітин, така як мембранна фракція, що містить рецептор.

Визначення зв'язування або утворення комплексу може бути зроблене прямо або непрямо. Наприклад, агент може бути помічений відповідною міткою (наприклад, флуоресцентною міткою, ізотопною міткою, ферментною міткою і подібним), і зв'язування може бути визначене шляхом виявлення мітки. Специфічне і/або конкурентне зв'язування може бути оцінене дослідженням конкуренції або витіснення з використанням неміченого агента або ліганду як конкурента.

Антагоністична активність тестованих сполук у відношенні CCR2 (наприклад, 3-циклоалкіламінопіролідинових сполук формули I або II винаходу) може бути представлена у вигляді концентрації інгібітору, необхідної для 50% інгібування (величини IC_{50}) специфічного зв'язування в тестах зв'язування рецептором з використанням ^{125}I -міченого MCP-1 як ліганду і одноядерних клітин периферичної крові (PBMC), отриманій з нормальної цільної крові людини центрифугуванням в градієнті густини. Специфічне зв'язування переважно визначають як сумарне зв'язування (наприклад, сумарна кількість імп/хв. на фільтрах) мінус неспецифічне зв'язування. Неспецифічне зв'язування визначають як кількість імп/хв., що все ще визначається в присутності надлишку неміченого конкурента (наприклад, MCP-1).

Описані вище PBMC людини можуть бути використані у відповідному тесті зв'язування. Наприклад, від 200000 до 500000 клітин можна інкубувати з 0,1-0,2нМ ^{125}I -міченого MCP-1 в присутності або за відсутності неміченого конкурента (10нМ MCP-1) або різних концентрацій сполук, що тестуються. ^{125}I -мічений MCP-1 може бути отриманий відповідними способами або придбаний у постачальників (Perkin Elmer, Boston MA). Реакції зв'язування можна провести в 50-250мкл буферу зв'язування, що складається з 1М HEPES pH7,2 і 0,1% BSA (бичачого сироваткового альбуміну), протягом 30 хв. при кімнатній температурі. Реакції зв'язування можна зупиняти збором мембран з використанням швидкого фільтрування через скловолоконні фільтри (Perkin Elmer), які можуть бути заздалегідь змочені в 0,3% поліетиленіміні або забуференому фосфатом сольовому розчині (PBS). Фільтри можна промивати приблизно 600мкл буферу зв'язування, що містить 0,5М NaCl або PBS, потім сушити, і кількість пов'язаної радіоактивності може бути визначена вимірюванням на гамма-лічильнику (Perkin Elmer).

Здатність сполук надавати антагоністичну дію функції CCR2 може бути також визначена в тесті хемотаксису лейкоцитів з використанням відповідних клітин. Відповідні клітини включають, наприклад, лінії клітин, рекомбінантні клітини або виділені клітини, які експресують CCR2 і схильні лігандами, що індукуються CCR2 (наприклад, MCP-1) хемотаксису. У тесті, що застосовується, використовують одноядерні клітини периферичної крові людини в модифікованій камері Бойдена (Neuro Probe). 500000 клітин в безсироватковому середовищі DMEM (In Vitrogen) інкубують в присутності або за відсутності інгібіторів і нагрівають до 37°C. Камеру для хемотаксису (Neuro Probe) також заздалегідь нагрівають. На дно камери додають 400мкл нагрітого 10нМ MCP-1 у всю ямку, виключаючи негативний контроль, де міститься додана DMEM. Вгору вміщують 8-мікронний мембранний фільтр (Neuro Probe) і камеру закривають кришкою. Потім через отвори в кришці камери, які зв'язані з ямками камери нижче мембранного фільтра, додають клітини. Камеру цілком інкубують при 37°C, 5% CO_2 протягом 30 хвилин. Клітини потім відсмоктують, кришку камери відкривають і фільтр обережно видаляють. Верхню частину фільтра промивають 3 рази PBS, а низ залишають незайманим. Фільтр сушать на повітрі і забарвлюють барвником Wright Geimsa (Sigma). Фільтри підраховують з використанням мікроскопії. Ямка негативного контролю служить як фон і віднімається з всіх величин. Антагоністична ефективність може бути визначена шляхом порівняння кількості клітин, які мігрували на дно камери в ямках, що містять антагоніст, з кількістю клітин, які мігрували на дно камери в контрольних ямках MCP-1.

При застосуванні протоколу тестування зв'язування сполуки даного винаходу володіють IC_{50} в діапазоні приблизно від 0,01 до приблизно 500 (нМ). У тестах по хемотаксису сполуки винаходу володіють IC_{50} в діапазоні приблизно від 1 до приблизно 3000 (нМ).

Спосіб модуляції активності хемокінового рецептора, що включає контактування вказаного хемокінового рецептора із сполукою, що заявляється. Хемокінові рецептори, з якими сполуки даного винаходу зв'язуються і/або модулюють, включають будь-який рецептор хемокінів. У деяких варіантах здійснення рецептор хемокінів відноситься до сімейства CC хемокінових рецепторів, включаючи, наприклад, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7 і CCR8. У деяких варіантах здійснення рецептор хемокінів являє собою CCR2. У деяких варіантах здійснення рецептор хемокінів являє собою CCR5. У деяких варіантах здійснення рецептор хемокінів зв'язує і/або модулює CCR2, і CCR5.

Термін "контактування", що використовується в даному описі, відноситься до зведення разом вказаних частин в системі in vitro або системі in vivo. Наприклад, "контактування" рецептора хемокінів із сполукою винаходу включає введення сполуки даного винаходу індивідууму або хворому, такому як людина, що має рецептор хемокінів, а також, наприклад, внесення сполуки винаходу в зразок, що містить клітинний або очищений препарат, що містить рецептор хемокінів.

Сполуки винаходу можуть бути селективними. "Селективна" означає, що сполука зв'язується з або інгібує рецептор хемокінів з великою спорідненістю або ефективністю, відповідно, в порівнянні з, щонайменше, одним іншим рецептором або переважно в порівнянні з іншими рецепторами хемокінів того ж класу (наприклад, всіма іншими рецепторами класу CC). У деяких варіантах здійснення сполуки винаходу володіють селективністю зв'язування або інгібування у відношенні CCR2 або CCR5 в порівнянні з будь-яким іншим рецептором хемокінів. Селективність може бути, щонайменше, приблизно 10-кратною, щонайменше, приблизно 20-кратною, щонайменше, приблизно 50-кратною, щонайменше, приблизно 100-кратною, щонайменше, приблизно 200-кратною, щонайменше, приблизно 500-кратною або, щонайменше, приблизно 1000-кратною. Спорідненість зв'язування і інгібуюча ефективність можуть бути виміряні відповідно до традиційних для даної галузі способів, таких як тести, представлені в даному описі.

У даному винаході додатково запропоновані способи лікування пов'язаного з рецепторами хемокінів захворювання або порушення в індивідуума (наприклад, хворого) шляхом введення потребуючому такого лікування індивідууму терапевтично ефективної кількості або дози сполуки даного винаходу або її фармацевтичної композиції. Пов'язане з рецептором хемокінів захворювання може включати будь-яке захворювання, порушення або стан, який прямо або непрямо пов'язаний з експресією або активністю рецептора хемокінів. Пов'язане з рецептором хемокінів захворювання може також включати будь-яке захворювання, порушення або стан, який може бути відвернене, полегшене або виліковано шляхом модуляції активності рецептора хемокінів. Пов'язане з рецептором хемокінів захворювання може додатково включати будь-яке захворювання, порушення або стан, який відрізняється зв'язуванням інфекційного агента, такого як вірус або вірусний білок, з рецептором хемокінів. У деяких варіантах здійснення пов'язаним з рецептором хемокінів захворюванням є таке, як інфекція ВІЛ.

Терміни "індивідуум" або "хворий", що використовуються в даному описі, взаємозамінні і відносяться до будь-якої тварини, включаючи ссавців, переважно мишей, щурів, інших гризунів, кроликів, собак, кішок, свиней, великої рогатої худоби, овець, коней або приматів, і найбільш переважно людини. Сполуки винаходу можна вводити ссавцеві, такому як людина, а також іншим ссавцям, тваринам, потребуючим ветеринарного лікування, наприклад, домашнім тваринам (наприклад, собакам, кішкам і тому подібним), сільськогосподарським тваринам (наприклад, коровам, вівцям, свиням, коням і тому подібним) і лабораторним тваринам (наприклад, щурам, мишам, морським свинкам і тому подібним). Ссавцем, що підлягає лікуванню способами винаходу, є ссавець, самець або самиця, для якого бажана модуляція активності рецептора хемокінів. Термін модуляція має на увазі включення антагонізму (наприклад, інгібування), агонізму, часткового антагонізму і/або часткового агонізму. У деяких варіантах здійснення сполуки даного винаходу є антагоністами (наприклад, інгібіторами) рецепторів хемокінів.

У даному описі термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки, що розглядається, яка повинна викликати біологічну або медичну відповідь тканини, системи, тварини або людини, яка відстежується дослідником, ветеринаром, лікуючим лікарем або іншим клініцистом.

Сполуки винаходу вводять в терапевтично ефективних кількостях для лікування захворювання, наприклад, такого як ревматоїдний артрит. Терапевтично ефективною кількістю сполуки є така кількість, яка викликає інгібування одного або більше процесів, що опосередковуються зв'язуванням хемокіну з рецептором, таким як CCR2, у суб'єкта із захворюванням, пов'язаним з порушеними рекрутуванням і/або активацією лейкоцитів. Типові приклади таких процесів включають міграцію лейкоцитів, активацію інтегринів, тимчасове збільшення внутрішньоклітинного вільного кальцію $[Ca^{2+}]$ і вивільнення гранул прозапальних посередників. Альтернативно, терапевтично ефективною кількістю сполуки є така кількість, яка необхідна для досягнення бажаної терапевтичної і/або профілактичної дії, така кількість, яка приводить до профілактики захворювання з симптомами, пов'язаними із захворюванням, асоційованим з порушеними рекрутуванням і/або активацією лейкоцитів.

Додаткові захворювання або стану людини або інших видів, які можна лікувати інгібіторами або модуляторами функції рецепторів хемокінів винаходу, включають, але не обмежуються ними: запальні або алергічні захворювання і стани, включаючи респіраторні алергічні захворювання, такі як астма, алергічний риніт, захворювання гіперчутливості легенів, пневмонії гіперчутливості, еозинофільний целюліт (наприклад, синдром Вела), еозинофільні пневмонії (наприклад, синдром Лефлера, хронічна еозинофільна пневмонія), еозинофільний фасцит (наприклад, синдром Шулльмана), гіперчутливість відставленого типу, захворювання інтерстицію легенів (ILD) (наприклад, ідіопатичний фіброз легенів або ILD, асоційований з ревматоїдним артритом, системний червоний вовчак, анкілозуючий спондилоартрит, системний склероз, синдром Шегрена,

поліміозит або дерматоміозит); системна анафілаксія або відповіді гіперчутливості, лікарські алергії (наприклад, на пеніцилін, цефалоспорины), синдром еозинофілії-міалгії через споживання забрудненого триптофану, алергію на укуси комах; аутоімунні захворювання, такі як ревматоїдний артрит, псоріазний артрит, розсіяний склероз, системний червоний вовчак, міастенічний бульбарний параліч, юнацький діабет; гломерулонефрит, аутоімунний тиреоїдит, хвороба Бехчета; відторгнення трансплантату (наприклад, при трансплантації), включаючи відторгнення алотрансплантату, або хворобу "трансплантат проти хазяїна"; запальні захворювання кишечника, такі як хвороба Крона і виразковий коліт; спондилоартропатії; склеродерма; псоріаз (включаючи псоріаз, опосередкований Т-клітинами) і запальні дерматози, такі як дерматит, екзема, atopічний дерматит, алергічний контактний дерматит, кропивниця; васкуліт (наприклад, некротизуючий, шкірний, і васкуліт гіперчутливості); еозинофільний міозит, еозинофільний фасцит; види раку з лейкоцитарною інфільтрацією шкіри або органів. Можна лікувати інші захворювання або стани, при яких небажані запальні відповіді підлягають придушенню, включаючи, але, не обмежуючись ними, пошкодження при реперфузії, атеросклероз, рестеноз, деякі гематологічні злоякісні захворювання, індукована цитокінами токсичність (наприклад, септичний шок, ендотоксичний шок), поліміозит, дерматоміозит.

У деяких варіантах здійснення пов'язані з рецепторами хемокінів захворювання, порушення або стани включають запалення і запальні захворювання, імунні порушення, рак і вірусні інфекції. Приклад запальних захворювань включає захворювання, що мають запальний компонент, такі як астма, алергічний риніт, рестеноз, атеросклероз, розсіяний склероз, хвороба Крона, виразковий коліт, захворювання гіперчутливості легенів, невропатичний біль, пневмоніт гіперчутливості, еозинофільні пневмонії, гіперчутливість відставленого типу, астму, захворювання інтерстицію легенів (ILD) (наприклад, ідіопатичний фіброз легенів, або ILD, асоційоване з ревматоїдним артритом, системний червоний вовчак, анкілозуючий спондилоартрит, системний склероз, синдром Шегрена, поліміозит або дерматоміозит), очні захворювання (наприклад, нейродегенерацію сітківки, хороїдальна неоваскуляризація і т. д.), ожиріння і тому подібне. Приклад імунних захворювань включає ревматоїдний артрит, псоріазний артрит, системний червоний вовчак, міастенічний бульбарний параліч, діабет (наприклад, юнацький діабет), резистентність до інсуліну; гломерулонефрит, аутоімунний тиреоїдит, відторгнення трансплантованого органу, включаючи відторгання алотрансплантату, і хворобу "трансплантат проти хазяїна". Приклад видів раку включає такі як рак молочної залози, рак яєчників, множинна мієлома і тому подібне, які відрізняються інфільтрацією макрофагів (наприклад, асоційованих з пухлиною макрофагів, ТАМ) в пухлини або пошкоджені тканини. Приклад вірусних інфекцій включає ВІЛ інфекцію.

Для лікування асоційованих з рецепторами хемокінів захворювань, порушень або станів в поєднанні із сполуками даного винаходу можуть бути застосовані один або більше додаткових фармацевтичних агентів, таких як, наприклад, антитіла, протизапальні агенти, імунодепресанти, химиотерапевтические агенти. Агенти можуть бути комбіновані з даними сполуками в єдиній одиниці лікарської форми або агенти можуть бути введені одночасно або послідовно у вигляді роздільних одиниць лікарських форм.

Для лікування асоційованих з рецепторами хемокінів захворювань, порушень або станів в поєднанні із сполуками даного винаходу можуть бути застосовані один або більш додаткових фармацевтичних агентів, таких як, наприклад, противірусні агенти, антитіла, протизапальні агенти і/або імунодепресанти. Агенти можуть бути комбіновані з даними сполуками в єдиній одиниці лікарської форми або агенти можуть бути введені одночасно або послідовно у вигляді роздільних одиниць лікарських форм.

Відповідні противірусні агенти, передбачувані для застосування в поєднанні із сполуками даного винаходу, можуть включати нуклеозидні і нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази (NRTI), нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (NNRTI), інгібітори протеаз і інші противірусні ліки.

Приклад відповідних NRTI включає зидовудин (AZT); диданозин (ddI); зальцитабін (ddC); ставудин (d4T); ламівудин (3TC); абакавір (1592U89); адефовіра дипивоксил [Ms(POM)-PMEA]; лобукавір (BMS-180194); BCH-10652; емитрицитабін [(-)-FTC]; бета-L-FD4 (який також називається бета-L-D4C і названий бета-L-2',3'-диклеокси-5-фтор-цитиденом), DAPD, ((-)-бета-D-2,6,діамінопуриндіоксолан) і лоденозин (FddA).

Типові придатні NNRTI включають невирапин (BI-RG-587); делавірадин (BHAP, U-90152); ефавіренз (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(етоксиметил)-5-(1-метилетил)-6-(фенілметил)-2,4-(1H,3H)-піримідиндьюн) і (+)-каланолід A (NSC-675451) і B.

Типові придатні інгібітори протеаз включають саквінавір (Ro 31-8959); ритонавір (ABT-538), індинавір (MN-639); нелфнавір (AG-1343); ампренавір (141W94); лазинавір (BMS-234475); DMP-450, BMS-2322623; ABT-378 і AG-1 549.

Інші противірусні агенти включають пдроксисечовину, рибавірин, IL-2, IL-12, пентафузид і Yissum Project No.11607.

У деяких варіантах здійснення передбачувані для застосування протизапальні або анальгетичні агенти в поєднанні із сполуками даного винаходу можуть включати, наприклад, опіатний агоніст, інгібітор ліпоксигенази, такий як інгібітор 5-ліпоксигенази, інгібітор циклоксигенази, такий як інгібітор циклоксигенази-2, інгібітор інтерлейкіну, такий як інгібітор інтерлейкіну-1, антагоніст NNMA, інгібітор нітроксіду або інгібітор синтезу нітроксіду, нестероїдний протизапальний агент або переважний цитокін протизапальний агент, наприклад, такий як ацетаминофен, аспірин, кодієн, фентаніл, ібупрофен, індометацин, кеторолак, морфін, напроксен, фенацетин, піроксикам, стероїдний анальгетик, суфентаніл, сунліндак, тенідап і тому подібне. Аналогічним чином дані сполуки можна вводити із знеболюючим засобом; підсилювачем, таким як кофеїн, антагоніст H2, симетикон, гідроксид алюмінію або магнію; протинабряковим засобом, таким як фенілефрин, фенілпропаноламін, псевдофедрин, оксиметазолін, ефінфрин, нафазолін, ксилометазолін, пролілгекседфин або ліво-дезоксифедрин; протикашлевим засобом, таким як кодеїн, гідроксидон, караніфен, карбетапентан або

декстраметорфан; діуретиком і седативним або неседативним антигістаміном.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичні агенти, передбачувані для застосування в поєднанні із сполуками даного винаходу, можуть включати (а) антагоністи VLA-4, такі як описано в патентах [США 5510332, WO95/15973, WO96/01644, WO96/06108, WO96/20216, WO96/229661, WO96/31206, WO96/4078, WO97/030941, WO97/022897, WO98/426567, WO98/53814, WO98/53817, WO98/538185, WO98/54207 і WO98/58902; (b) стероїди, такі як беклорнетазон, метилпі-еднізолон, бетарнетазон, преднізон, дексаметазон і гідрокортизон; (c) імуносупресори, такі як циклоспорин, такролімус, рапарніцин і інші імуносупресори типу FK506; (d) антигістаміни (антагоністи H1-гістаміна), такі як бромфенірамін, хлорфенірамін, дексхлорфенірамін, трипролідін, клемастин, дифенгідрамін, дифенілпіралін, трипеленамін, гідроксизин, метдилазин, прометазин, тримепразин, азатадин, ципрогептадин, антазоїн, фенірамін піриларнін, астернізол, терфенадин, лоратадин, цетиризин, фексофенадин, десеарбоетоксилоратадин і тому подібне; (e) нестероїдні протиастимати агенти, такі як тербуталін, метапротеренол, фенотерол, ізоетайїн, альбутерол, бітолтерол, пірбутерол, теофілін, кромолін натрію, атропін, іпратропіум бромід, антагоністи лейкотрієнів (наприклад, зафірлукаст, монтелукаст, пронлукаст, іралукаст, побілукаст, SKB-106203), інгібітори біосинтезу лейкотрієнів (наприклад, зилеутон, BAY-1005); (f) нестероїдні протизапальні агенти (NSAID), такі як похідні пропіонової кислоти (наприклад, альмінопрофен, беноксапрофен, буклоксидна кислота, карпрофен, фенбуфен, фенопрофен, флупрофен, флурбіпрофен, ібупрофен, індопрофен, кетопрофен, міропрофен, напроксен, оксапрозин, пірпрофен, пранопрофен, супрофен, тіапрофенова кислота і тіоксапрофен), похідні оцтової кислоти (наприклад, індометацин, ацернетацин, алклофенак, кліданак, диклофенак, фенклофенак, фенклозинова кислота, фентіазак, фуорофенак, ібуфенак, ізоксепак, окспінак, суліндак, тіопінак, толметин, зидометацин і зомепірак), похідні фенарнової кислоти (флуфенарна кислота, меклофенамова кислота, рнефенамова кислота, нифлумінова кислота і толфенарна кислота), похідні біфеніларбоксилової кислоти (дифлунізал і флуфенізал), оксикарни (ізоксикарн, піроксикам, судоксикам і теноксикан), саліцилати (ацетилсаліцилова кислота, сульфазалазин) і піразолони (апазон, безпіперилон, фепразон, мофебутазон, оксифенбутазон, фенілбутазон); (g) інгібітори циклоксигенази-2 (COX-2); (h) інгібітори фосфодіестерази типу IV (PDE-IV); (i) інші антагоністи рецепторів хемокінів, особливо CXCR-4, CCR1, CCR2, CCR3 і CCR5; (j) агенти, що знижують холестерин, такі як інгібітори HMG-CoA редуктази (ловастатин, сиривастатин і правастатин, флувастатин, аторвастатин і інші статини), секвестранти (холестирамін і колестипол), нікотинова кислота, похідні фенофібринової кислоти (гемфіброзил, клофібрат, фенофібрат і бензафібрат) і пробукол; (k) протидіабетичні агенти, такі як інсулін, похідні сульфонілсечовини, бігуаніди (метформін), інгібітори U.-глюкозидази (акарбоза) і орлітазони (троглітазон і піоглітазон); (l) препарати інтерферона-бета (інтерферон-бета-ю., інтерферон-бета-1P); (m) інші сполуки, такі як аміносаліцилові кислоти, антиметаболіти, такі як азатіоприн і 6-меркаптопурин, і цитотоксичні агенти хіміотерапії раку. Масове співвідношення сполуки даного винаходу до другого активному інгредієнту може варіюватися і звичайно залежить від ефективної дози кожного інгредієнту.

У хворих ревматоїдним артритом (RA), що піддаються інтенсивному лікуванню модифікуючими захворювання агентами (метотрексатом, протималарійними агентами, золотом, пеніциламіном, сульфасалазином, дапсоном, лефлунамідом або біологічними агентами), може бути досягнута різна міра контролю захворювання, включаючи повну ремісію. Ці клінічні відповіді пов'язані з поліпшенням стандартизованих показників активності захворювання, особливо з критеріями ACR, які включають: біль, функцію, кількість хворобливих суглобів, кількість опухлих суглобів, загальну оцінку хворого, загальну лікарську оцінку, лабораторні показники запалення (CRP і ESR) і радіологічну оцінку структурного пошкодження суглоба. Існуючі модифікуючі захворювання ліки (DMARD) вимагають тривалого введення для підтримки оптимальної позитивної дії. Хронічне введення цих агентів пов'язане зі значною токсичністю і з порушенням захисної функції хазяїна. Крім того, хворі часто стають нечутливими до даної терапії, і для них потрібна альтернативна схема лікування. З цих причин нова, ефективна терапія, яка дозволяє видалити стандартні DMARD, мала б значну клінічну перевагу.

Хворі зі значною відповіддю на терапію проти TNF (інфліксимаб, етанерцепт, адалімумаб), терапію проти IL-1 (кінарет) або інші протиревматичні ліки, що модифікують захворювання (DMARD), включаючи, але, не обмежуючись ними, метотрексат, циклоспорин, солі золота, протималарійні агенти, пеніциламін або лефлунамід, у яких досягалася клінічна ремісія захворювання, можна лікувати речовиною, яка інгібує експресію і/або активність CCR2, включаючи, наприклад, нуклеїнові кислоти (наприклад, молекули антисмислових або сиПНК), білки, наприклад, антитіла проти CCR2), низькомолекулярні інгібітори (наприклад, сполуки, розкриті в даному описі, і інші інгібітори рецепторів хемокінів, відомих в даній галузі).

У деяких варіантах здійснення речовина, яка інгібує експресію і/або активність CCR2, являє собою низькомолекулярний інгібітор CCR2 (або антагоніст). Антагоніст CCR2 може бути складений для перорального введення q.d. або b.i.d в дозі, що не перевищує приблизне 500 мг в день. Хворим можна відмінати або вводити знижену дозу їх поточного лікування і їх можна підтримувати лікуванням антагоністом CCR2. Лікування хворих поєднанням антагоніста CCR2 і їх поточної терапії можна проводити протягом, наприклад, від приблизно одного до приблизно двох днів перед припиненням або зниженням дози DMARD і продовженням введення антагоніста CCR2.

Переваги заміни традиційних DMARD антагоністами CCR2 багаточисельні. Традиційні DMARD володіють серйозними кумулятивними обмежуючими дозу побічними ефектами, причому найбільш загальний полягає в пошкодженні печінки, а також в імуносупресорній активності. Можна чекати, що антагонізм CCR2 характеризується поліпшеним профілем довготривалої безпеки і не повинен володіти схожими імуносупресорними властивостями, пов'язаними з традиційними DMARD. Крім того, період напівжиття біологічних агентів складає звичайно дні або тижні, що є проблемою, коли справа торкається несприятливих

реакцій. Період напівжиття перорально біодоступного антагоніста CCR2, як очікується, складає години, так що ризик тривалого впливу лікарського засобу після несприятливої дії є надто малим і порівняним з біологічними агентами. Крім того, біологічні агенти (інфліксимаб, етанерцепт, адалімумаб, кінарет), що застосовуються в цей час, звичайно вводять або в/в, або п/ш в залежності від призначення лікаря або введення самим хворим. Це веде до можливості реакції інфузії або реакцій в місці ін'єкції. Цього можна уникнути при застосуванні антагоніста CCR2, що вводиться перорально.

Сполуки винаходу можна вводити в пероральних одиничних дозованих формах, таких як таблетки, капсули (кожна з яких включає склади з безперервним вивільненням або вивільненням в певний час), пілюлі, порошки, гранули, еліксири, настойки, суспензії, сиропи і емульсії. Їх також можна вводити у внутрішньовенній (болюсній або для інфузії), внутрішньочеревинній, підшкірній або внутрішньом'язовій формах, причому всі дозовані форми, що використовуються, добре відомі фахівцям в галузі фармацевтики. Їх можна вводити окремо, але звичайно їх потрібно вводити з фармацевтичним носієм, вибраним на основі вибраного шляху введення і стандартної фармацевтичної практики.

Режим дозування для сполук даного винаходу повинен, зрозуміло, варіювати в залежності від відомих чинників, таких як фармакодинамічні особливості конкретного агента і способу і шляху його введення; метаболічна стабільність, швидкість виведення, поєднання з іншими лікарськими засобами і тривалість дії даної сполуки, вид, вік, стать, стан здоров'я, медичний стан і маса реципієнта; природа і вираженість симптомів; тип паралельного лікування; частота лікування; конкретний шлях введення, функції нирок і печінки хворого і бажаний ефект. Лікар або ветеринар можуть визначити і призначити ефективну кількість ліків, необхідну для профілактики, протидії або зупинок розвитку конкретного захворювання, для якого потрібне лікування.

Звичайно щоденна пероральна доза кожного активного інгредієнта при застосуванні по вказаному свідченні, варіює між приблизно від 0,0001 до 1000мг/кг маси тіла, переважно між приблизно від 0,001 до 100мг/кг маси тіла на день, і найбільш переважно між приблизно від 0,1 до 20мг/кг/день. Для внутрішньовенного введення найбільш переважні дози звичайно варіюють приблизно від 0,1 до приблизно 10мг/кг/хвилина при інфузії з постійною швидкістю. Для перорального введення композиції переважно пропонуються в формі таблеток, що містять від 1,0 до 1000 міліграм активного інгредієнта, зокрема 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 і 1000,0 міліграм активного інгредієнта для симптоматичного доведення дози для підлягаючого лікуванню хворого. Сполуки можна вводити в режимі від 1 до 4 разів на день, переважно один раз або двічі на день.

Сполуки даного винаходу можна також вводити в інтраназальній формі за допомогою місцевого застосування відповідних інтраназальних носіїв або черезшкірним шляхом, наприклад, з використанням черезшкірних пластирів. При введенні в формі черезшкірної системи доставки введення дози може бути безперервним на відміну від переривчастого режиму введення дози.

Сполуки винаходу звичайно вводять в суміші з придатними фармацевтичними розріджувачами, ексципієнтами або носіями (що спільно позначаються в даному описі як фармацевтичні носії), належним чином вибраними відповідно до передбачуваної форми введення, тобто пероральними таблетками, капсулами, еліксами, сиропами і тому подібне, і сумісними з традиційною фармацевтичною практикою.

Наприклад, для перорального введення в формі таблетки або капсули активний компонент лікарського засобу може бути поєднаний з пероральним нетоксичним, фармацевтично прийнятним, інертним носієм, таким як лактоза, крохмаль, сахароза, глюкоза, метилцелюлоза, стеарат магнію, дикальційфосфат, сульфат кальцію, манит, сорбіт і тому подібне. Для перорального введення в рідкій формі компоненти перорального лікарського засобу можуть бути поєднані з будь-яким пероральним нетоксичним, фармацевтично прийнятним інертним носієм, таким як етанол, гліцерин, вода і тому подібне. Крім того, при бажанні або необхідності в суміш можуть бути включені відповідні зв'язуючі, змащувальні, розпушуючі агенти і барвники. Придатні зв'язуючі агенти включають крохмаль, желатин, природний цукор, такий як глюкоза або В-лактоза, підсолоджувачі кукурудзи, природні і синтетичні камеді, такі як аравійська камедь, трагакант або альгінат натрію, карбоксиметилцелюлоза, поліетиленгліколь, воску і тому подібне. Змащувальні агенти, що використовуються в даних одиничних дозованих формах, включають олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію і тому подібне. Розпушуючі агенти включають, але не обмежуються ними, крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову камедь і тому подібне.

Сполуки даного винаходу можуть бути також дані хворому в формі ліпосомних систем доставки, таких як малі одношарові везикули, великі одношарові везикули і багатшарові везикули. Ліпосоми можуть бути утворені з множини фосфоліпідів, таких як холестерин, стеариламін або фосфатидилхолін.

Сполуки даного винаходу можуть бути також поєднані з розчинними полімерами як носії лікарського засобу, що направляються. Такі полімери можуть включати полівінілпіролідон, співполімер пірану, полігідроксипропілметакриламідфенол, полігідроксietiласпартамідфенол або поліетиленоксидполілізин, заміщений залишками пальмітоїлу. Більш того, сполуки даного винаходу можуть бути поєднані з класичними біодеградуваними полімерами, придатними для досягнення вивільнення лікарського засобу, що контролюється, наприклад, полімолочною кислотою, полігліколевою кислотою, співполімерами полімолочної і полігліколевої кислот, поліепсилон капролактоном, полігідроксимасляною кислотою, поліортоєфірами, поліацетатами, полігідропіранами і поперечно зшитими або амфіпатичними блоN-співполімерами гідрогелів.

Дозовані форми сполук винаходу, придатні для введення, можуть містити приблизно від 0,1 міліграм до приблизно 100 міліграм активного інгредієнта на одиницю дози. У цих фармацевтичних композиціях активний інгредієнт звичайно знаходиться в кількості приблизно 0,5-95% по масі на основі загальної маси композиції.

Желатинові капсули також можуть бути використані як дозовані форми і можуть містити активний інгредієнт і

5 порошкові носії, такі як лактоза, крохмаль, похідні целюлози, стеарат магнію, стеаринова кислота і тому подібне. Схожі розріджувачі можуть бути використані для виготовлення щільних таблеток. Як таблетки, так і капсули можна виготовляти у вигляді продуктів з безперервним вивільненням для забезпечення постійного вивільнення лікарського засобу протягом декількох годин. Щільні таблетки можуть бути покриті цукром або плівкою для маскування будь-якого неприємного смаку і захисту таблетки від впливу атмосфери або покриттям для кишечника для виборчого руйнування в шлунково-кишковому тракті.

Коли застосовуються рідкі дозовані форми для перорального введення, вони можуть містити барвники і віддушки для підвищення прийнятності для хворого.

10 Звичайно придатними носіями для парентеральних носіїв є вода, відповідне масло, сольовий розчин, водна декстроза (глюкоза) і близькі розчини цукру і гліколів, такі як пропіленгліколь або поліетиленгліколи. Розчини для парентерального введення переважно містять водорозчинну сіль активного інгредієнта, відповідні стабілізуючі агенти і за необхідності буферуючі речовини. Придатними стабілізуючими агентами є антиоксиданти, такі як бісульфіт натрію, сульфат натрію або аскорбінова кислота, роздільно або в поєднанні.

15 Застосовні також лимонна кислота і її солі і EDTA натрію. Крім того, парентеральні розчини можуть містити деякі консерванти, такі як бензалконію хлорид, метил- або пропіл-парабен і хлорбутанол. Відповідні фармацевтичні носії описані в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, стандартному посилальній тексті в галузі фармакології.

20 Фармацевтичні композиції винаходу можуть також знаходитися в формі емульсій масла у воді. Масляна фаза може бути рослинною олією, наприклад, оливковою олією або арахісовою олією, або мінеральним маслом, наприклад, рідким парафіном, або їх сумішами. Відповідні емульгуючі агенти можуть бути природними камедями, наприклад, аравійською камеддю або камеддю трагаканту, природними фосфатидами, наприклад, з соєвих бобів, лецитином або складними ефірами або частковими складними ефірами, що отримується з жирних кислот і ангідридів гекситу, наприклад, сорбітмоноолеатом, і продуктами конденсації вказаних часткових ефірів з етиленоксидом, наприклад, поліоксіетиленсорбітмоноолеатом. Емульсії також можуть містити підсолоджувачі і віддушки.

30 Сполуки даного винаходу можна також вводити в формі супозиторіїв для ректального введення лікарського засобу. Ці композиції можуть бути отримані змішуванням лікарського засобу з відповідним неподразнюючим ексципієнтом, який є твердим при звичайних температурах і плавиться в прямій кишці з вивільненням лікарського засобу. Такими речовинами є олія какао і поліетиленгліколи.

Для місцевого застосування можуть бути використані креми, мазі, гелі розчини або суспензії і т. д., що містять сполуки даного винаходу. Термін "місцеве нанесення", що використовується в даному описі, має на увазі також включення застосування розчинів для полоскання порожнини рота і полоскання.

35 Фармацевтичні композиції і способи даного винаходу можуть додатково включати інші терапевтично активні сполуки, які звичайно застосовують для лікування вказаних вище патологічних станів.

Типові корисні фармацевтичні дозовані форми для введення сполук даного винаходу можуть бути ілюстровані таким чином:

Капсули

40 Велика кількість капсульних одиниць може бути отримана шляхом заповнення двохсекційних твердих желатинових капсул 50 міліграм порошкоподібним активним інгредієнтом, 100 міліграм лактози, 25 міліграм целюлози і 3 міліграм стеарату магнію.

М'які желатинові капсули

45 Суміш активного інгредієнта в олії, що переварюється, такий як соєва олія, бавовняна олія або оливкова олія, може бути отримана і введена за допомогою позитивного витісняючого насоса в желатин з утворенням м'яких желатинових капсул, що містять 75 міліграм активного інгредієнта. Капсули повинні бути промиті і висушені.

Таблетки

50 Таблетки можуть бути отримані традиційними способами, так що одинична доза становить 75 міліграм активного інгредієнта, 0,15 міліграм колоїдного діоксиду кремнію, 4 міліграм стеарату магнію, 250 міліграм мікрокристалічної целюлози, 9 міліграм крохмалю і 75 міліграм лактози. Для підвищення апетитності або сповільнення всмоктування можуть бути використані відповідні покриття, добре відомі фахівцям в даній галузі.

Склади для ін'єкцій

55 Парентеральна композиція, придатна для введення шляхом ін'єкції, може бути отримана перемішуванням 1% по масі активного інгредієнта в 8% по об'єму пропіленгліколі і воді. Розчин може бути зроблений ізотонічним з використанням хлориду натрію і стерилізований.

Суспензія

Водну суспензію для перорального введення можна отримати так, що кожні 5мл містять 75мг тонкоподрібненого активного інгредієнта, 150мг карбоксиметилцелюлози натрію, 3,75мг бензоату натрію, 0,75г розчину сорбіту, U.S.P., і 0,015мл ваніліну.

Приклад А

60 У даному прикладі описана методика оцінки ефективності антагоністів CCR2 відносно лікування ревматоїдного артриту.

65 На тваринній моделі ревматоїдний артрит може бути індукований у гризунів шляхом введення ним колагену типу II у вибраних ад'ювантах. Трьом серіям груп гризунів, що складаються з 15 генетично сприйнятливих мишей або щурів на групу, вводять підшкірно або внутрішньошкірно колаген типу II, емульгований в повному ад'юванті Фрейнда, на 0 і 21 дні. Одні серії гризунів додатково отримують забуферений фізіологічний розчин (PBS) і 0,5%

твін в/ч при початковій сенситизації і потім при різних схемах дозованого введення. Другі серії складаються з груп гризунів, одержуючих різні дози антагоніста(тів) CCR2, що вводяться внутрішньочеревинно, внутрішньовенно, підшкірно, внутрішньом'язово, перорально або будь-яким іншим способом введення при початковій сенситизації і потім при різних схемах дозованого введення. Треті серії гризунів, що служать позитивним контролем, складаються з груп, яким вводили або IL-10 миші, в/ч, або антитіла проти TNF, в/ч, при початковій сенситизації і потім при різних схемах дозованого введення.

Тварин досліджують на 3 до 8 тижня на предмет розвитку пухлини суглобів або лап і оцінюють градацію тяжкості захворювання по стандартній шкалі. Тяжкість захворювання підтверджується гістологічним аналізом суглобів.

В іншому аспекті даний винахід відноситься до радіоактивно мічених сполук винаходу, які могли б бути корисними не тільки для радіовізуалізації, але також в тестах, як *in vitro*, так і *in vivo*, для локалізації і кількісної оцінки рецептора хемокинів в зразках тканини, включаючи людину, і для ідентифікації лігандів рецепторів хемокинів з використанням інгібування зв'язування радіоактивно міченої сполуки. Відповідно, в даний винахід включені тести по визначенню рецепторів хемокинів, які містять радіоактивно мічені сполуки.

Даний винахід додатково включає мічені ізотопами сполуки винаходу. "Мічена ізотопами" або "радіоактивна мічена" сполука являє собою сполуку винаходу, в якій один або більше атомів замінені або заміщені атомом, що володіє атомною масою або масовим числом, відмінним від атомної маси або масового числа, що звичайно зустрічається в природі (тобто існуючого в природі). Відповідні радіонукліди, які можуть бути включені в сполуки даного винаходу, включають, але не обмежуються ними, ^2H (що також позначається як D для дейтерію),

^3H (що також означається як T для тритію), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I і ^{131}I . Радіонуклід, який включається в дані радіоактивно мічені сполуки, буде залежати від конкретного застосування вказаної радіоактивно міченої сполуки. Наприклад, для мічення рецепторів хемокинів *in vitro* і конкурентного аналізу звичайно найбільш підходять сполуки, які включають ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S . Для застосування при радіовізуалізації звичайно повинні найбільш підходити ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br або ^{77}Br .

Зрозуміло, що "радіоактивно мічена" або "мічена" сполука являє собою сполуку, яка володіє, щонайменше, одним включеним радіонуклідом. У деяких варіантах здійснення радіонуклід вибраний з групи, яка складається з ^3H , ^{14}C , ^{25}I , ^{35}S і ^{82}Br .

Способи синтезу для включення радіоізотоп в органічні сполуки застосовні для сполук винаходу і добре відомі в даній галузі.

Радіоактивно мічена сполука винаходу може бути використана в тесті скринінга для ідентифікації/оцінки сполук. У загальному вигляді, наново синтезована або ідентифікована сполука (тобто сполука, що тестується) може бути оцінена по її здатності знижувати зв'язування радіоактивно міченої сполуки винаходу з рецептором хемокинів. Відповідно, здатність сполуки, що тестується, конкурувати з радіоактивно міченою сполукою за зв'язування з рецептором хемокинів прямо корелює з її зв'язуючою спорідненістю.

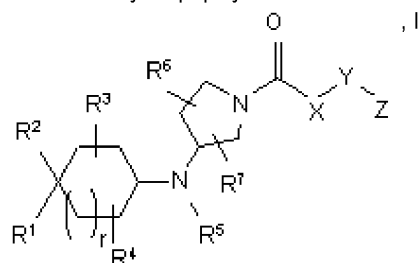
Даний винахід також включає фармацевтичні набори, корисні, наприклад, для лікування або профілактики захворювань, пов'язаних з хемокінами, які містять один або більше контейнерів, що включають фармацевтичну композицію, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I. Такі набори можуть додатково включати, якщо це бажане, один або більше різних традиційних компонентів фармацевтичних наборів, таких як, наприклад, контейнери з одним або більш фармацевтично прийнятними носіями, додаткові контейнери і т. д., як це цілком очевидне фахівцям в даній галузі. У набір можуть бути також включені інструкції або у вигляді вкладиша, або у вигляді наклейки, вказуючі кількість компонентів для введення, інструкцію по введенню і/або інструкції по змішуванню компонентів.

Всі публікації, патенти і патентні заявки, включаючи всі цитовані там посилання, і бібліографічні посилання включені в даний опис як посилання у всій їх повноті для всіх цілей.

У той час як багато які форми розкритого винаходу складають дані переважні варіанти здійснення, можливі багато які інші і додаткові подробиці переважних варіантів здійснення, і інші можливі варіанти здійснення не треба тлумачити як обмеження. Зрозуміло, що терміни, які використовуються в даному описі є тільки описовими, а не обмежувальними, і що різні багато які еквівалентні зміни можуть бути зроблені, не відходячи від суті і об'єму заявленого винаходу.

Формула винаходу

1. Сполука формули I:



проліки або їх фармацевтично прийнятна сіль, де:

X вибраний з групи, яка складається із зв'язку, арилу, моно- або полізаміщеного арилу, гетероциклу, моно- або полізаміщеного гетероциклу, гетероарилу, моно- або полізаміщеного гетероарилу, карбоциклу, моно- або

полізаміщеного карбоциклу і $(CR^8R^9)_n$, де $n=0-5$;

Y являє собою зв'язок або вибраний з групи, яка складається з кисню, сірки, азоту, амідного зв'язку, тіоамідного зв'язку, сульфонамід, кетону, $-CHOH-$, $-CHO$ -алкілу-, -алкіл-О-алкілу, оксиму і сечовини;

Z вибраний з групи, яка складається з карбоциклу, арилу, гетероциклу і гетероарилу, кожний має 0-3 замісники R^{10} , де R^{10} незалежно вибраний з групи, яка складається з: галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, циклічного алкокси, гетероциклічного алкокси, алкоксіалкілу, циклічного алкоксіалкілу, гетероциклічного алкоксіалкілу, алкілтіоалкілу, циклічного алкілтіоалкілу, гетероциклічного алкілтіоалкілу, тіоалкілу, моно-, ди- або тригалогеналкілу, моно-, ди- або тригалогеналкокси, нітро, аміно, моно- або дизаміщеного аміно, моно- або дизаміщеного аміноалкілу, карбоксилу, етерифікованого карбоксилу, карбоксамідо, моно- або дизаміщеного карбоксамідо, карбамату, моно- або дизаміщеного карбамату, сульфонамід, моно- або дизаміщеного сульфонамід, алкілсульфонілу, циклічного алкілсульфонілу, гетероциклічного алкілсульфонілу, арилсульфонілу, гетероарилсульфонілу, алкілкарбонілу, циклічного алкілкарбонілу, гетероциклічного алкілкарбонілу, арилкарбонілу, гетероарилкарбонілу, тіокарбоксамідо, ціано, R^{10a} -карбоциклу, R^{10a} -гетероциклу, R^{10a} -арилу і R^{10a} -гетероарилу, де R^{10a} являє собою H, галоген, OH, аміно, моно- або дизаміщений аміно, моно-, ди- або тригалогеналкіл, алкокси, моно-, ди- або тригалогеналкокси, карбоксамід, сульфонамід, карбамат, сечовину або ціано;

R^1 незалежно вибраний з групи, яка складається з: карбоциклу, гетероциклу, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, арилалкенілу, гетероарилалкенілу, арилалкінілу, гетероарилалкінілу, ариламінокарбонілу, гетероарилламінокарбонілу, арилкарбоксамідо, гетероарилкарбоксамідо, арилуреїдо, гетероарилуреїдо, арилокси, гетероарилокси, арилалкокси, гетероарилалкокси, ариламіно і гетероарилламіно, де вказаний карбоцикл, гетероцикл, арил або гетероарил заміщений 0-3 R^{1a} , де R^{1a} незалежно вибраний з групи, яка складається з: галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, циклічного алкокси, гетероциклічного алкокси, алкоксіалкілу, циклічного алкоксіалкілу, гетероциклічного алкоксіалкілу, алкілтіоалкілу, циклічного алкілтіоалкілу, гетероциклічного алкілтіоалкілу, гідроксіалкілу, моно-, ди- або тригалогеналкілу, моно-, ди- або галогеналкокси, нітро, аміно, моно- або дизаміщеного аміно, моно- або дизаміщеного аміноалкілу, амінокарбонілу, моно- або дизаміщеного амінокарбонілу, циклічного амінокарбонілу, аміносульфонілу, моно- або дизаміщеного аміносульфонілу, алкілкарбонілу, циклічного алкілкарбонілу, гетероциклічного алкілкарбонілу, арилкарбонілу, гетероарилкарбонілу, формілу, алкілсульфонілу, циклічного алкілсульфонілу, гетероциклічного алкілсульфонілу, арилсульфонілу, гетероарилсульфонілу, карбонової кислоти, етерифікованої карбонової кислоти, алкілкарбоніламіно, циклічного алкілкарбоніламіно, гетероциклічного алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, ціано, арилалкілу, гетероарилалкілу, арилоксіалкілу, гетероарилоксіалкілу, арилтіоалкілу, гетероарилтіоалкілу, карбамату, моно- або дизаміщеного карбамату, R^{1b} -карбоциклу, R^{1b} -гетероциклу, R^{1b} -арилу і R^{1b} -гетероарилу, де R^{1b} являє собою H, галоген, OH, аміно, моно- або дизаміщений аміно, моно-, ди- або тригалогеналкіл, алкокси, моно-, ди- або тригалогеналкокси, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, аміноалкіл, моно- або дизаміщений аміноалкіл, карбоксамід, сульфонамід, карбамат, сечовину або ціано;

R^2 незалежно вибраний з групи, яка складається з: H, аміно, моно- або дизаміщеного аміно, OH, карбоксилу, етерифікованого карбоксилу, карбоксаміду, N-монозаміщеного карбоксаміду і N,N-дизаміщеного карбоксаміду, ціано, алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, алкокси, тіоалкілу, моно-, ди- або тригалогеналкілу, галогену, арилу і гетероарилу;

необов'язково R^1 і R^2 можуть бути сполучені один з одним з утворенням спіроциклу;

R^3 і R^4 незалежно вибрані з групи, яка складається з: H, аміно, OH, алкілу, галогеналкілу, дигалогеналкілу, тригалогеналкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, алкокси і тіоалкілу;

необов'язково R^3 і R^4 можуть займати множинні положення в циклоалкільному кільці;

необов'язково R^1 і R^3 можуть бути циклізовані з утворенням карбоциклу або гетероциклу, що має 0-3 замісники R^a , де R^a вибраний з групи, яка складається з галогену, алкілу, алкокси, тіоалкілу, моно-, ди- або тригалогеналкілу, моно-, ди- або тригалогеналкокси, нітро, аміно, карбоксилу, етерифікованого карбоксилу, карбоксамідо, тіокарбоксамідо, ціано, необов'язково моно-, ди- або полізаміщеного арилу або моно-, ди- або полізаміщеного гетероциклу, де вказаний заміщений арил і заміщений гетероцикл заміщені 0-3 R^b , де R^b вибраний з групи, яка складається з галогену, алкілу, алкокси, тіоалкілу, моно-, ди- або тригалогеналкілу, моно-, ди- або тригалогеналкокси, нітро, аміно, карбоксилу, етерифікованого карбоксилу, карбоксамідо, тіокарбоксамідо і ціано;

необов'язково R^3 і R^4 можуть бути циклізовані з утворенням місточної біциклічної системи, що має метиленову або етиленову групу або гетероатом, вибраний з групи, яка складається з N, O і S;

необов'язково R^3 і R^4 можуть бути циклізовані з утворенням спіроциклу;

R^5 незалежно вибраний з групи, яка складається з водню, алкілу і формілу; і коли R^5 являє собою алкіл, азот необов'язково може бути в формі N-оксиду;

R^6 і R^7 , кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з H; $C_{1-C_{10}}$ алкілу, де вказаний $C_{1-C_{10}}$ алкіл може бути необов'язково перерваний киснем, азотом або сіркою; карбоциклу; гетероциклу; алкокси;

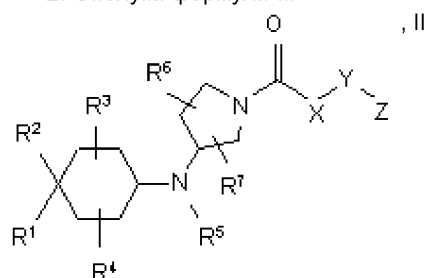
циклоалкокси; гетероциклоалкокси; моно-, ди- або тригалогеналкілу; моно-, ди- або тригалогеналкокси; арилокси; гетероарилокси; арилалкокси; гетероарилалкокси; арилоксіалкілу; гетероарилоксіалкілу; арилалкоксіалкілу; гетероарилалкоксіалкілу; арилу; гетероарилу; арилалкілу; гетероарилалкілу; гідроксіалкілу; алкоксіалкілу; циклоалкілоксіалкілу; гетероциклоалкілоксіалкілу; аміноалкілу; моно- або дизаміщеного аміноалкілу; ариламиноалкілу; гетероариламіноалкілу; алкілтїоалкілу; циклоалкілтїоалкілу; гетероциклоалкілтїоалкілу; арилтїоалкілу; гетероарилтїоалкілу; алкілсульфоніалкілу; циклоалкілсульфоніалкілу; гетероциклоалкілсульфоніалкілу; арилсульфоніалкілу; гетероарилсульфоніалкілу; амінокарбонілу; моно- або дизаміщеного амінокарбонілу; амінокарбоніалкілу; моно- або дизаміщеного амінокарбоніалкілу; алкілкарбоніалкілу; циклоалкілкарбоніалкілу; гетероциклоалкілкарбоніалкілу; алкілкарбоніламіноалкілу; циклоалкілкарбоніламіноалкілу; гетероциклоалкілкарбоніламіноалкілу; арилкарбоніламіноалкілу; гетероарилкарбоніламіноалкілу; арилсульфоніламіноалкілу і гетероарилсульфоніламіноалкілу;

необов'язково, R^6 і R^7 можуть бути циклізовані з утворенням карбоциклу або гетероциклу, або спіроциклу, або спірогетероциклу;

R^8 і R^9 незалежно вибрані з групи, яка складається з H, OH, аміно, алкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, арилу, гетероарилу, алкокси, алкенілу, алкінілу, алкоксіалкілу, моно- або дизаміщеного аміно, карбоциклу і гетероциклу;

необов'язково R^8 і R^9 можуть бути циклізовані з утворенням 3-7-членного карбоциклу або гетероциклу; і $r=0-3$.

2. Сполука формули II:



проліки або їх фармацевтично прийнятна сіль, де:

X вибраний з групи, яка складається із зв'язку, арилу, моно- або полізаміщеного арилу, гетероциклу, моно- або полізаміщеного гетероциклу, гетероарилу, моно- або полізаміщеного гетероарилу, карбоциклу, моно- або полізаміщеного карбоциклу і $(CR^8R^9)_n$, де $n=0-5$;

Y являє собою зв'язок або вибраний з групи, яка складається з кисню, сірки, азоту, амідного зв'язку, тїоамідного зв'язку, сульфонамїду, кетону, -CHOH-, -CHO-алкілу-, -алкіл-O-алкілу-, оксиму і сечовини;

Z вибраний з групи, яка складається з карбоциклу, арилу, гетероциклу і гетероарилу, кожний має 0-3 замісники R^{10} , де R^{10} незалежно вибраний з групи, яка складається з: галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, циклічного алкокси, гетероциклічного алкокси, алкоксіалкілу, циклічного алкоксіалкілу, гетероциклічного алкоксіалкілу, алкілтїоалкілу, циклічного алкілтїоалкілу, гетероциклічного алкілтїоалкілу, тїоалкілу, моно-, ди- або тригалогеналкілу, моно-, ди- або тригалогеналкокси, нітро, аміно, моно- або дизаміщеного аміно, моно- або дизаміщеного аміноалкілу, карбоксилу, етерифікованого карбоксилу, карбоксамїдо, моно- або дизаміщеного карбоксамїдо, карбамату, моно- або дизаміщеного карбамату, сульфонамїду, моно- або дизаміщеного сульфонамїду, алкілсульфонілу, циклічного алкілсульфонілу, гетероциклічного алкілсульфонілу, арилсульфонілу, гетероарилсульфонілу, алкілкарбонілу, циклічного алкілкарбонілу, гетероциклічного алкілкарбонілу, арилкарбонілу, гетероарилкарбонілу, тїокарбоксамїдо, ціано, R^{10} -карбоциклу, R^{10a} -гетероциклу, R^{10a} -арилу і R^{10a} -гетероарилу, де R^{10a} являє собою H, галоген, OH, аміно, моно- або дизаміщений аміно, моно-, ди- або тригалогеналкіл, алкокси, моно-, ди- або тригалогеналкокси, карбоксамід, сульфонамід, карбамат, сечовину або ціано;

R^1 незалежно вибраний з групи, яка складається з: карбоциклу, гетероциклу, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, арилалкенілу, гетероарилалкенілу, арилалкінілу, гетероарилалкінілу, ариламинокарбонілу, гетероариламінокарбонілу, арилкарбоксамїдо, гетероарилкарбоксамїдо, арилуреїдо, гетероарилуреїдо, арилокси, гетероарилокси, арилалкокси, гетероарилалкокси, ариламино і гетероариламіно, де вказаний карбоцикл, гетероцикл, арил або гетероарил заміщений 0-3 замісниками R^{1a} , де R^{1a} незалежно вибраний з групи, яка складається з: галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, циклічного алкокси, гетероциклічного алкокси, алкоксіалкілу, циклічного алкоксіалкілу, гетероциклічного алкоксіалкілу, алкілтїоалкілу, циклічного алкілтїоалкілу, гетероциклічного алкілтїоалкілу, гідроксіалкілу, моно-, ди- або тригалогеналкілу, моно-, ди- або тригалогеналкокси, нітро, аміно, моно- або дизаміщеного аміно, моно- або дизаміщеного аміноалкілу, амінокарбонілу, моно- або дизаміщеного амінокарбонілу, циклічного амінокарбонілу, гетероциклічного амінокарбонілу, аміносульфонілу, моно- або дизаміщеного аміносульфонілу, алкілкарбонілу, циклічного алкілкарбонілу, гетероциклічного алкілкарбонілу, арилкарбонілу, гетероарилкарбонілу, формілу, алкілсульфонілу, циклічного алкілсульфонілу, гетероциклічного алкілсульфонілу, арилсульфонілу, гетероарилсульфонілу, карбонової кислоти, етерифікованої карбонової кислоти, алкілкарбоніламіно, циклічного алкілкарбоніламіно, гетероциклічного алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, ціано,

арилалкілу, гетероарилалкілу, арилоксіалкілу, гетероарилоксіалкілу, арилтіоалкілу, гетероарилтіоалкілу, карбамату, моно- або дизаміщеного карбамату, R^{1b} -карбоциклу, R^{1b} -гетероциклу, R^{1b} -арилу і R^{1b} -гетероарилу, де R^{1b} являє собою Н, галоген, ОН, аміно, моно- або дизаміщений аміно, моно-, ди- або тригалогеналкіл, алкокси, моно-, ди- або тригалогеналкокси, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, аміноалкіл, моно- або дизаміщений аміноалкіл, карбоксамід, сульфонамід, карбамат, сечовину або ціано;

R^2 незалежно вибраний з групи, яка складається з: Н, аміно, моно- або дизаміщеного аміно, ОН, карбоксилу, етерифікованого карбоксилу, карбоксаміду, N-монозаміщеного карбоксаміду, N,N-дизаміщеного карбоксаміду, ціано, алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, алкокси, тіоалкілу, моно-, ди- або тригалогеналкілу, галогену, арилу і гетероарилу;

необов'язково R^1 і R^2 можуть бути сполучені один з одним з утворенням спіроциклу;

R^3 і R^4 незалежно вибрані з групи, яка складається з: Н, аміно, ОН, алкілу, галогеналкілу, дигалогеналкілу, тригалогеналкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, алкокси і тіоалкілу;

необов'язково R^3 і R^4 можуть займати множинні положення в циклоалкільному кільці;

необов'язково R^1 і R^3 можуть бути циклізовані з утворенням карбоциклу або гетероциклу, кожний має 0-3 замісники R^a , де R^a вибраний з групи, яка складається з галогену, алкілу, алкокси, тіоалкілу, моно-, ди- або тригалогеналкілу, моно-, ди- або тригалогеналкокси, нітро, аміно, карбоксилу, етерифікованого карбоксилу, карбоксамідо, тіокарбоксамідо, ціано, необов'язково моно-, ди- або полізаміщеного арилу або моно-, ди- або полізаміщеного гетероциклу, де вказаний заміщений арил і заміщений гетероцикл заміщені 0-3 R^b , де R^b вибраний з групи, яка складається з галогену, алкілу, алкокси, тіоалкілу, моно-, ди- або тригалогеналкілу, моно-, ди- або тригалогеналкокси, нітро, аміно, карбоксилу, етерифікованого карбоксилу, карбоксамідо, тіокарбоксамідо і ціано;

необов'язково R^3 і R^4 можуть бути циклізовані з утворенням місточної біциклічної системи, що має метиленову або етиленову групу або гетероатом, вибраний з групи, яка складається з N, O і S;

необов'язково R^3 і R^4 можуть бути циклізовані з утворенням спіроциклу;

R^5 незалежно вибраний з групи, яка складається з водню, алкілу і формілу; і коли R^5 являє собою алкіл, азот необов'язково знаходиться в формі N-оксиду;

R^6 і R^7 , кожний незалежно вибраний з групи, яка складається з Н; $C_{1-C_{10}}$ алкілу, де вказаний $C_{1-C_{10}}$ алкіл може бути необов'язково перерваний киснем, азотом або сіркою; карбоциклу; гетероциклу; алкокси; циклоалкокси; гетероциклоалкокси; моно-, ди- або тригалогеналкілу; моно-, ди- або тригалогеналкокси; арилокси; гетероарилокси; арилалкокси; гетероарилалкокси; арилоксіалкілу; гетероарилоксіалкілу; арилалкоксіалкілу; гетероарилалкоксіалкілу; арилу; гетероарилу; арилалкілу; гетероарилалкілу; гідроксіалкілу; алкоксіалкілу; циклоалкілоксіалкілу; гетероциклоалкілоксіалкілу; аміноалкілу; моно- або дизаміщеного аміноалкілу; ариламиноалкілу; гетероариламіноалкілу; алкілтіоалкілу; циклоалкілтіоалкілу; гетероциклоалкілтіоалкілу; арилтіоалкілу; гетероарилтіоалкілу; алкілсульфоніалкілу; циклоалкілсульфоніалкілу; гетероциклоалкілсульфоніалкілу; арилсульфоніалкілу; гетероарилсульфоніалкілу; амінокарбонілу; моно- або дизаміщеного амінокарбонілу; амінокарбоніалкілу; моно- або дизаміщеного амінокарбоніалкілу; алкілкарбоніалкілу; циклоалкілкарбоніалкілу; гетероциклоалкілкарбоніалкілу; алкілкарбоніламиноалкілу; циклоалкілкарбоніламиноалкілу; гетероциклоалкілкарбоніламиноалкілу; арилкарбоніламиноалкілу; гетероарилкарбоніламиноалкілу; арилсульфоніламиноалкілу і гетероарилсульфоніламиноалкілу;

необов'язково, R^6 і R^7 можуть бути циклізовані з утворенням карбоциклу або гетероциклу, або спіроциклу, або спірогетероциклу;

R^8 і R^9 незалежно вибрані з групи, яка складається з Н, ОН, аміно, алкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, арилу, гетероарилу, алкокси, алкенілу, алкінілу, алкоксіалкілу, моно- або дизаміщеного аміно, карбоциклу і гетероциклу; і

необов'язково R^8 і R^9 можуть бути циклізовані з утворенням 3-7-членного карбоциклу або гетероциклу.

3. Сполука за п. 1 або 2, де X являє собою зв'язок, гетероцикл, моно- або полізаміщений гетероцикл, гетероарил, моно- або полізаміщений гетероарил, або $(CR^8R^9)_n$, де $n=0-3$.

4. Сполука за п. 1 або 2, де X являє собою гетероцикл, моно- або полізаміщений гетероцикл, гетероарил або моно- або полізаміщений гетероарил.

5. Сполука за п. 1 або 2, де X являє собою $(CR^8R^9)_n$, де $n=0-3$.

6. Сполука за п. 1 або 2, де X являє собою CH_2 .

7. Сполука за п. 1 або 2, де Y являє собою зв'язок або алкіл-О-алкіл-.

8. Сполука за п. 1 або 2, де X-Y- являє собою $-(CR^8R^9)_n-NH-CO-$, -алкіл-О-алкіл-, гетероцикл або гетероарил.

9. Сполука за п. 1 або 2, де X-Y- являє собою $-CH_2-NH-CO-$, $-CH_2-O-CH_2-$, азетидин, піролідин, піперидин, імідазол або 4,5-дигідроізоксазол.

10. Сполука за п. 1 або 2, де X-Y- являє собою $CH_2-NH-CO-$.

11. Сполука за п. 1 або 2, де Z являє собою арил або гетероарил, кожний заміщений 0-3 замісниками R^{10} .

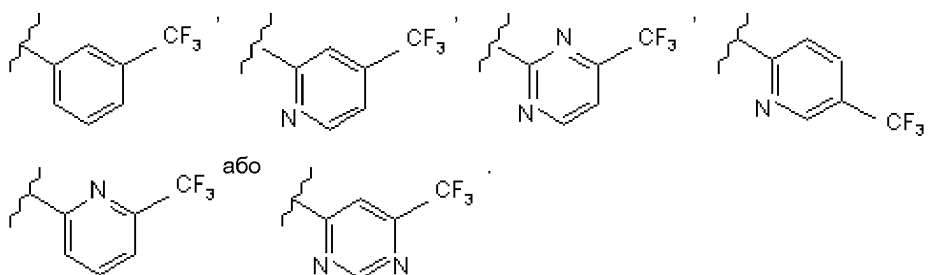
12. Сполука за п. 1 або 2, де Z являє собою 6-членний арил або 6-членний гетероарил, кожний заміщений 0-3 замісниками R^{10} .

13. Сполука за п. 1 або 2, де Z являє собою феніл, піридил або піримідиніл, кожний заміщений 0-3

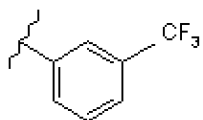
замісниками R^{10} .

14. Сполука за п. 1 або 2, де Z являє собою феніл, піридил або піримідиніл, кожний заміщений щонайменше одним моно-, ди- або тригалогеналкілом.

15. Сполука за п. 1 або 2, де Z являє собою:



16. Сполука за п. 1 або 2, де Z являє собою:



17. Сполука за п. 1 або 2, де R^1 являє собою арил або гетероарил, кожний заміщений 0-3 R^{1a} .

18. Сполука за п. 1 або 2, де R^1 являє собою феніл, піридил, піримідиніл, піридазиніл або тіазоліл, кожний заміщений 0-3 R^{1a} .

19. Сполука за п. 1 або 2, де R^1 являє собою арил або гетероарил, кожний заміщений 0-3 R^{1a} , алкілом, алкокси, алкоксіалкілом, гідроксіалкілом, моно- або дизаміщеним аміноалкілом, амінокарбонілом, моно- або дизаміщеним амінокарбонілом, циклічним амінокарбонілом, алкілкарбонілом, формілом, карбоною кислотою, карбаматом, моно- або дизаміщеним карбаматом, R^{1b} -арилом або R^{1b} -гетероарилом.

20. Сполука за п. 1 або 2, де R^1 являє собою арил або гетероарил, кожний заміщений 0-1 R^{1b} -арилом або R^{1b} -гетероарилом.

21. Сполука за п. 1 або 2, де R^1 являє собою арил або гетероарил, кожний заміщений фенілом, піридилом, піримідинілом, оксазолілом, тіазолілом або імідазолілом.

22. Сполука за п. 1 або 2, де R^1 являє собою гетероарил, заміщений фенілом, піридилом, піримідинілом, оксазолілом, тіазолілом або імідазолілом.

23. Сполука за п. 1 або 2, де R^2 являє собою H або OH.

24. Сполука за п. 1 або 2, де R^2 являє собою OH.

25. Сполука за п. 1 або 2, де R^1 являє собою арил або гетероарил, кожний заміщений 0-1 R^{1b} -арилом або R^{1b} -гетероарилом; і R^2 являє собою OH.

26. Сполука за п. 1 або 2, де R^3 і R^4 обидва являють собою H.

27. Сполука за п. 1 або 2, де R^5 являє собою H.

28. Сполука за п. 1 або 2, де R^6 і R^7 незалежно вибрані з H, C_1 - C_{10} алкілу, гідроксіалкілу і алкоксіалкілу.

29. Сполука за п. 1 або 2, де один з R^6 і R^7 являє собою H і інший являє собою H, C_1 - C_{10} алкіл, гідроксіалкіл або алкоксіалкіл.

30. Сполука за п. 1 або 2, де R^6 і R^7 обидва являють собою H.

31. Сполука за п. 1, де g дорівнює 1.

32. Сполука за п. 1, де:

X являє собою зв'язок, гетероцикл, моно- або полізаміщений гетероцикл, гетероарил, моно- або полізаміщений гетероарил або $(CR^8R^9)_n$, де $n=0-3$;

Y являє собою зв'язок або алкіл-О-алкіл-;

Z являє собою арил або гетероарил, кожний заміщений 0-3 замісниками R^{10} ;

R^1 являє собою арил або гетероарил, кожний заміщений 0-3 R^{1a} ;

R^2 являє собою H або OH;

R^3 і R^4 обидва являють собою H;

R^5 являє собою водень, алкіл або форміл;

R^6 і R^7 являють собою H, C_1 - C_{10} алкіл, гідроксіалкіл або алкоксіалкіл;

R^8 і R^9 обидва являють собою H; і

g дорівнює 1.

33. Сполука за п. 1, де:

-X-Y- являє собою $(CR^8R^9)_n$ -NH-CO-, -алкіл-О-алкіл-, гетероцикл або гетероарил;

Z являє собою арил або гетероарил, кожний заміщений 0-3 замісниками R^{10} ;

R^1 являє собою арил або гетероарил, кожний заміщений 0-3 R^{1a} ;

R^2 являє собою H або OH;

- 5 R³ і R⁴ обидва являють собою H;
R⁵ являє собою водень;
R⁶ і R⁷ обидва являють собою H;
R⁸ і R⁹ обидва являють собою H; і
r дорівнює 1.
34. Сполука за п. 1, де:
-X-Y- являє собою CH₂-NH-CO-;
Z являє собою феніл, піридил або піримідиніл, кожний заміщений щонайменше одним моно-, ди- або
10 тригалогеналкілом;
R¹ являє собою арил або гетероарил, кожний заміщений фенілом, піридилом, піримідинілом, оксазолілом, тiazолілом або імідазолілом;
R² являє собою OH;
15 R³ і R⁴ обидва являють собою H;
R⁵ являє собою водень;
R⁶ і R⁷ обидва являють собою H;
R⁸ і R⁹ обидва являють собою H; і
r дорівнює 1.
20 35. Сполука за п. 1, де:
-X-Y- являє собою CH₂-NH-CO-;
Z являє собою феніл, заміщений щонайменше одним моно-, ди- або тригалогеналкілом;
R¹ являє собою гетероарил, заміщений піридилом, піримідинілом, оксазолілом, тiazолілом або імідазолілом;
R² являє собою OH;
25 R³ і R⁴ обидва являють собою H;
R⁵ являє собою водень;
R⁶ і R⁷ обидва являють собою H;
R⁸ і R⁹ обидва являють собою H; і
r дорівнює 1.
30 36. Сполука за п. 1, вибрана з групи, яка складається з:
N-(2-((3S)-3-((4-гідрокси-4-фенілциклогексил)аміно)піролідін-1-іл)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду,
N-(2-((3S)-3-((4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил)аміно)піролідін-1-іл)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бенз
аміду,
35 N-(2-((3S)-3-((4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексилметил)аміно)піролідін-1-іл)-2-оксоетил)-3-(трифторметил
)бензаміду,
N-(2-((3S)-3-((4-гідрокси-4-[5-(метоксиметил)піридин-2-іл]циклогексил)аміно)піролідін-1-іл)-2-оксоетил)-3-
(трифторметил)бензаміду,
N-(2-((3S)-3-((4-[[5-(диметиламіно)метил]піридин-2-іл)-4-гідроксициклогексил)аміно]піролідін-1-іл)-2-оксо
40 тил)-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-((3S)-3-((4-гідрокси-4-(4-метилфеніл)циклогексил)аміно)піролідін-1-іл)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бе
нзаміду,
N-(2-((3S)-3-((4-гідрокси-4-піридин-3-ілциклогексил)аміно)піролідін-1-іл)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бенз
аміду,
45 N-(2-((3S)-3-((4-гідрокси-4-піридин-4-ілциклогексил)аміно)піролідін-1-іл)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бенз
аміду,
N-[2-((3S)-3-((4-гідрокси-4-(5-метилпіридин-2-іл)циклогексил)аміно)піролідін-1-іл)-2-оксоетил]-3-(трифторм
етил)бензаміду,
N-[2-((3S)-3-((4-гідрокси-4-(4-метилпіридин-2-іл)циклогексил)аміно)піролідін-1-іл)-2-оксоетил]-3-(трифторм
50 етил)бензаміду,
N-[2-((3S)-3-((4-гідрокси-4-(6-метилпіридин-2-іл)циклогексил)аміно)піролідін-1-іл)-2-оксоетил]-3-(трифторм
етил)бензаміду,
N-[2-((3S)-3-((4-гідрокси-4-(6-метоксипіридин-2-іл)циклогексил)аміно)піролідін-1-іл)-2-оксоетил]-3-(трифто
рметил)бензаміду,
55 N-[2-((3S)-3-((4-гідрокси-4-(6-метоксипіридин-3-іл)циклогексил)аміно)піролідін-1-іл)-2-оксоетил]-3-(трифто
рметил)бензаміду,
3-(трифторметил)-N-[2-((3S)-3-((4-гідрокси-4-(5-метил-1,3-тіазол-2-іл)циклогексил)аміно)піролідін-1-іл)-2-
оксоетил]бензаміду,
3-(трифторметил)-N-[2-((3S)-3-((4-гідрокси-4-[5-(1-гідрокси-1-метилетил)-1,3-тіазол-2-іл]циклогексил)аміно
60)піролідін-1-іл)-2-оксоетил]бензаміду,
3-(трифторметил)-N-[2-((3S)-3-((4-гідрокси-4-[5-(метоксиметил)-1,3-тіазол-2-іл]циклогексил)аміно)піролідін
-1-іл)-2-оксоетил]бензаміду,
2-(1-гідрокси-4-((3S)-1-((3-(трифторметил)бензоїл)аміно)ацетил)піролідін-3-іл)аміно}циклогексил)-N-метил
-1,3-тіазол-5-карбоксаміду,
65 N-етил-2-(1-гідрокси-4-((3S)-1-((3-(трифторметил)бензоїл)аміно)ацетил)піролідін-3-іл)аміно}циклогексил)-
1,3-тіазол-5-карбоксаміду,

N-[2-[(3S)-3-{[4-гідрокси-4-[5-(піролідин-1-ілкарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл]циклогексил}аміно)піролідин-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід,

3-(трифторметил)-N-[2-[(3S)-3-{[4-гідрокси-4-[2-(метоксиметил)-1,3-тіазол-5-іл]циклогексил}аміно)піролідин-1-іл]-2-оксоетил]бензамід,

3-(трифторметил)-N-[2-[(3S)-3-{[4-гідрокси-4-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)циклогексил}аміно)піролідин-1-іл]-2-оксоетил]бензамід,

3-(трифторметил)-N-[2-[(3S)-3-{[4-(2-етил-1,3-тіазол-5-іл)-4-гідроксициклогексил}аміно)піролідин-1-іл]-2-оксоетил]бензамід,

N-[2-[(3S)-3-{[4-гідрокси-4-(2-ізопропіл-1,3-тіазол-5-іл)циклогексил}аміно)піролідин-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід,

N-[2-(3S)-3-{[4-гідрокси-4-(5-піридин-3-іл-1,3-тіазол-2-іл)циклогексил]метил}піролідин-1-іл)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід,

N-[2-[(3S)-1-[4-гідрокси-4-(5-піридин-2-іл-1,3-тіазол-2-іл)циклогексил]піролідин-3-іл]аміно]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід,

N-[2-[(3S)-3-{[4-гідрокси-4-піридазин-3-ілциклогексил}аміно)піролідин-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід,

N-[2-[(3S)-3-{[4-гідрокси-4-піразин-2-ілциклогексил}аміно)піролідин-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід,

N-[2-[(3S)-3-{[4-гідрокси-4-пиримидин-2-ілциклогексил}аміно)піролідин-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід,

6-(1-гідрокси-4-{[(3S)-1-{[3-(трифторметил)бензоїл]аміно}ацетил}піролідин-3-іл]аміно}циклогексил)-N-метилнікотинамід,

6-(1-гідрокси-4-{[(3S)-1-{[3-(трифторметил)бензоїл]аміно}ацетил}піролідин-3-іл]аміно}циклогексил)-N,N-диметиленікотинамід,

N-[2-[(3S)-3-{[4-гідрокси-4-[5-(піролідин-1-ілкарбоніл)піридин-2-іл]циклогексил}аміно)піролідин-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід,

N-[2-[(3S)-3-[4-(5-бромпіридин-2-іл)-4-гідроксициклогексил]аміно)піролідин-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід,

N-[2-[(3S)-3-{[4-5-(2-формілфеніл)піридин-2-іл]-4-гідроксициклогексил}аміно)піролідин-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід,

біс(трифторацетат)

N-[2-(3S)-3-{[4-гідрокси-4-[5-(2-(гідроксиметил)феніл)піридин-2-ілциклогексил]аміно)піролідин-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід,

біс(трифторацетат)

N-[2-[(3S)-3-[4-гідрокси-4-(4-пиримидин-2-ілфеніл)циклогексил]аміно)піролідин-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід,

N-[2-[(3S)-3-{[4-гідрокси-4-(5-фенілпіридин-2-іл)циклогексил]аміно)піролідин-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід,

N-[2-[(3S)-3-{[4-гідрокси-4-[5-(1,3-тіазол-2-іл)піридин-2-іл]циклогексил}аміно)піролідин-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід,

N-[2-[(3S)-3-{[4-гідрокси-4-(5-пиримидин-2-ілпіридин-2-іл)циклогексил]аміно}піролідин-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід,

N-[2-[(3S)-3-[4-{5-[3-(аміокарбоніл)феніл]піридин-2-іл}-4-гідроксициклогексил}аміно)піролідин-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід,

N-[2-[(3S)-3-[4-{5-[2-(аміокарбоніл)феніл]піридин-2-іл}-4-гідроксициклогексил}аміно)піролідин-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід,

N-[2-[(3S)-3-{[4-5-(3-ацетилфеніл)піридин-2-іл]-4-гідроксициклогексил}аміно)піролідин-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід,

3-[6-(1-гідрокси-4-{[(3S)-1-{[3-(трифторметил)бензоїл]аміно}ацетил}піролідин-3-іл]аміно}циклогексил)пиридин-3-іл]бензойної кислоти,

N-[2-[(3S)-3-{[4-гідрокси-4-[5-[3-(гідроксиметил)феніл]піридин-2-іл]циклогексил}аміно)піролідин-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід,

N-[2-[(3S)-3-{[4-гідрокси-4-(5-пиримидин-5-ілпіридин-2-іл)циклогексил]аміно}піролідин-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід,

N-[2-[(3S)-3-{[4-(3,3'-біпіридин-6-іл)-4-гідроксициклогексил]аміно)піролідин-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід,

N-[2-[(3S)-3-{[4-(3,4'-біпіридин-6-іл)-4-гідроксициклогексил]аміно)піролідин-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід,

N-[2-[(3S)-3-{[4-гідрокси-4-(5-піразин-2-ілпіридин-2-іл)циклогексил]аміно}піролідин-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід,

N-[2-[(3S)-3-{[4-гідрокси-4-(4-ізоксазол-4-ілфеніл)циклогексил]аміно}піролідин-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід,

N-[2-[(3S)-3-{[4-гідрокси-4-[4-(1H-імідазол-1-іл)феніл]циклогексил]аміно)піролідин-1-іл]-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензамід,

4'-(1-гідрокси-4-{[(3S)-1-{[3-(трифторметил)бензоїл]аміно}ацетил}піролідин-3-іл]аміно}циклогексил)біфеніл

-2-карбоксаміду,
N-[2-((3S)-3-[[4-(2'-формілбіфеніл-4-іл)-4-гідроксициклогексил]аміно]піролідін-1-іл)-2-оксоетил]-3-(трифто
рметил)бензаміду,
5 N-[2-((3S)-3-((4-гідрокси-4-[2'-(гідроксиметил)біфеніл-4-іл]циклогексил)аміно]піролідін-1-іл)-2-оксоетил]-
3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-((3S)-3-((4-[5-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)піридин-2-іл)-4-гідроксициклогексил]аміно]піролідін-1-іл)-2
-оксоетил]-3-(трифторметил) бензаміду,
10 N-[2-((3S)-3-((4-гідрокси-4-[5-(1,3-оксазол-2-іл)піридин-2-іл]циклогексил)аміно]піролідін-1-іл)-2-оксоетил
]-3-(трифторметил)бензаміду,
1-піридин-2-іл-4-[[3S)-1-(3-[3-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-ілкарбоніл)піролідін-3-іл]аміно
циклогексанолу,
1-[5-(1,3-оксазол-2-іл)піридин-2-іл]-4-[[3S)-1-(3-[3-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)карб
оніл)піролідін-3-іл]аміно}циклогексанолу,
15 1-[5-((диметиламіно)метил]піридин-2-іл)-4-[[3S)-1-(3-[3-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)к
арбоніл)піролідін-3-іл]аміно}циклогексанолу,
1-(5-піримідин-2-ілпіридин-2-іл)-4-[[3S)-1-(3-[3-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)карбоніл
)піролідін-3-іл]аміно}циклогексанолу,
N-(2-((2R,4S)-4-[[4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил]аміно]-2-метилпіролідін-1-іл)-2-оксоетил)-3-(трифто
рметил)бензаміду,
20 N-[2-((2S,4S)-4-[[4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил]аміно]-2-(метоксиметил)піролідін-1-іл)-2-оксоетил]-
3-(трифторметил)бензаміду,
N-(2-((2S,4S)-2-(етоксиметил)-4-[[4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил]аміно]піролідін-1-іл)-2-оксоетил)-3
-(трифторметил)бензаміду,
25 N-(2-((2S,4S)-2-(1-гідрокси-1-метилетил)-4-[[транс-4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил]аміно]піролідін-1-
іл)-2-оксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду,
N-(2-((2S,4S)-2-[1-гідроксіетил]-4-[[4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил]аміно]піролідін-1-іл)-2-оксоетил
)-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-((2S,4S)-4-[[4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил]аміно]-2-(1-метокси-1-метилетил)піролідін-1-іл)-2-о
ксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
30 N-(2-((2S,4S)-4-[[4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил]аміно]-2-[(1S)-1-метоксіетил]піролідін-1-іл)-2-оксо
етил)-3-(трифторметил)бензаміду,
N-(2-((4S)-4-[[4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил]аміно]-2,2-диметилпіролідін-1-іл)-2-оксоетил)-3-(трифт
орметил)бензаміду,
35 N-(2-((2S,4S)-4-[[4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил]аміно]-2-ізопропілпіролідін-1-іл)-2-оксоетил)-3-(тр
ифторметил)бензаміду,
N-[2-((2S,4S)-4-((4-гідрокси-4-[5-(метоксиметил)піридин-2-іл]циклогексил)аміно)-2-(метоксиметил)піролідін-
1-іл)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду,
N-[2-((2S,4S)-4-[[4-5-((диметиламіно)метил]піридин-2-іл)-4-гідроксициклогексил]аміно]-2-(метоксиметил)пір
олідін-1-іл)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду і
40 N-[2-((2S,4S)-4-[[4-гідрокси-4-піридин-2-ілциклогексил]аміно]-2-(ізопропoxиметил)піролідін-1-іл)-2-оксоет
ил]-3-(трифторметил)бензаміду.
37. Сполука за п. 1, вибрана з:
N-[2-((2S,4S)-4-[[4-гідрокси-4-(5-піримідин-2-ілпіридин-2-іл)циклогексил]аміно]-2-(метоксиметил)піролідін-
1-іл)-2-оксоетил]-3-(трифторметил)бензаміду;
45 N-(2-((3S)-3-[[4-гідрокси-4-(5-піразин-2-ілпіридин-2-іл)циклогексил](метил)аміно]піролідін-1-іл)-2-оксоети
л)-3-(трифторметил)бензаміду;
N-(2-((3S)-3-[[4-гідрокси-4-[5-(1,3-оксазол-2-іл)піридин-2-іл]циклогексил](метил)аміно]піролідін-1-іл)-2-о
ксоетил)-3-(трифторметил)бензаміду;
50 1-піридин-2-іл-4-[[3S)-1-(1-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-іл)карбоніл)піролідін-3-іл]аміно}циклогек
санолу;
1-(5-піримідин-2-ілпіридин-2-іл)-4-[[3S)-1-(1-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-4-іл)карбоніл)піролідін-3
-іл]аміно}циклогексанолу;
1-(5-піримідин-2-ілпіридин-2-іл)-4-[[3S)-1-(1-[3-(трифторметил)феніл]піролідін-3-іл)карбоніл)піролідін-3
-іл]аміно}циклогексанолу;
55 1-(5-піримідин-2-ілпіридин-2-іл)-4-[[3S)-1-(1-[3-(трифторметил)феніл]азетидин-3-іл)карбоніл)піролідін-3-
іл]аміно}циклогексанолу;
1-(5-піримідин-2-ілпіридин-2-іл)-4-[[3S)-1-(1-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл)карбоніл)піро
лідін-3-іл]аміно}циклогексанолу;
60 1-піридин-2-іл-4-[[3S)-1-(1-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл)карбоніл)піролідін-3-іл]аміно}ц
иклогексанолу;
1-(6-піримідин-2-ілпіридин-3-іл)-4-[[3S)-1-(1-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піперидин-4-іл)карбоніл]пі
ролідін-3-іл]аміно}циклогексанолу;
1-піридин-2-іл-4-[[3S)-1-(1-[6-(трифторметил)піримідин-4-іл]піперидин-4-іл)карбоніл)піролідін-3-іл]аміно
}циклогексанолу;
65 1-піридин-2-іл-4-[[3S)-1-(1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл)карбоніл)піролідін-3-іл]аміно}ц

иклогексанолю;

1-(5-піримідин-2-ілпіридин-2-іл)-4-[[{(3S)-1-({1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]аміно}циклогексанолю;

1-[5-(1,3-оксазол-2-іл)піридин-2-іл]-4-[[{(3S)-1-({1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]аміно}циклогексанолю;

1-(5-піразин-2-ілпіридин-2-іл)-4-[[{(3S)-1-({1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]аміно}циклогексанолю;

1-(5-метилпіридин-2-іл)-4-[[{(3S)-1-({1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]аміно}циклогексанолю;

1-(3,3'-біпіридин-6-іл)-4-[[{(3S)-1-({1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]аміно}циклогексанолю;

1-(3,4'-біпіридин-6-іл)-4-[[{(3S)-1-({1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]аміно}циклогексанолю;

1-(5-метоксипіридин-2-іл)-4-[[{(3S)-1-({1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]аміно}циклогексанолю;

1-[5-(метоксиметил)піридин-2-іл]-4-[[{(3S)-1-({1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]аміно}циклогексанолю;

6-(1-гідрокси-4-[[{(3S)-1-({1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]аміно}циклогексил)нікотинаміду;

6-(1-гідрокси-4-[[{(3S)-1-({1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]аміно}циклогексил)-N-метилнікотинаміду;

1-(5-піримідин-2-ілпіридин-2-іл)-4-[[{(3S)-1-({1-[4-(трифторметил)піримідин-2-іл]піперидин-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]аміно}циклогексанолю;

1-(5-піримідин-2-ілпіридин-2-іл)-4-[[{(3S)-1-({1-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]піролідин-3-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]аміно}циклогексанолю;

1-(5-піримідин-2-ілпіридин-2-іл)-4-[[{(3S)-1-({1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піролідин-3-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]аміно}циклогексанолю;

1-(5-піримідин-2-ілпіридин-2-іл)-4-[[{(3S)-1-({1-[4-(трифторметил)піримідин-2-іл]піролідин-3-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]аміно}циклогексанолю;

1-(5-піримідин-2-ілпіридин-2-іл)-4-[[{(3S)-1-({(3R)-1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-3-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]аміно}циклогексанолю;

1-(5-піримідин-2-ілпіридин-2-іл)-4-[[{(3S)-1-({(3S)-1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-3-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]аміно}циклогексанолю;

1-(5-піримідин-2-ілпіридин-2-іл)-4-[[{(3S)-1-({1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]азетидин-3-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]аміно}циклогексанолю;

1-(6-піримідин-2-ілпіридин-3-іл)-4-[[{(3S)-1-({1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-імідазол-4-іл}карбоніл)піролідин-3-іл]аміно}циклогексанолю;

1-(5-піримідин-2-ілпіридин-2-іл)-4-[[{(3S)-1-({[4-(трифторметил)піридин-2-іл]метоксі]ацетил)піролідин-3-іл]аміно}циклогексанолю і

1-(5-піримідин-2-ілпіридин-2-іл)-4-[[{(3S)-1-({[4-(трифторметил)2-феніл]метоксі]ацетил)піролідин-3-іл]аміно}циклогексанолю.

38. Композиція, що містить сполуку за п. 1 і фармацевтично прийнятний носій.

39. Спосіб лікування запалення, ревматоїдного артриту, атеросклерозу, невропатичного болю, вовчака, системного червоного вовчака, рестенозу, імунних порушень і відторгнення трансплантата у потребуючого цього ссавця, що включає введення такому ссавцеві терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1.

40. Спосіб модуляції активності рецепторів хемокінів у ссавця, що включає введення ефективної кількості сполуки за п. 1.

41. Спосіб лікування стану або захворювання, що опосередковується CCR2, у суб'єкта, де вказаний спосіб включає введення потребуючому такого лікування суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1.

42. Спосіб лікування стану або захворювання, що опосередковується CCR5, у суб'єкта, де вказаний спосіб включає введення потребуючому такого лікування суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1.

43. Спосіб модуляції активності рецептора хемокінів, що включає контактування вказаного рецептора хемокінів із сполукою за п. 1.

44. Спосіб за п. 43, де вказаний рецептор хемокінів являє собою CCR2 або CCR5.

45. Спосіб за п. 43, де вказана модуляція являє собою інгібування.

46. Спосіб лікування захворювання, пов'язаного з експресією або активністю рецептора хемокінів у хворого, що включає введення вказаному хворому терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1.

47. Спосіб за п. 46, де вказаний рецептор хемокінів являє собою CCR2 або CCR5.

48. Спосіб за п. 46, де вказане захворювання являє собою запальне захворювання.

49. Спосіб за п. 46, де вказане захворювання являє собою імунне захворювання.

50. Спосіб за п. 46, де вказане захворювання являє собою ревматоїдний артрит, атеросклероз, вовчак, множинний склероз, невропатичний біль, відторгнення трансплантата, діабет або ожиріння.

51. Спосіб за п. 46, де вказане захворювання являє собою рак.

52. Спосіб за п. 51, де вказаний рак характеризується макрофагами, асоційованими з пухлиною.

53. Спосіб за п. 51, де вказаний рак являє собою рак молочної залози, рак яєчників або множинну мієлому.

54. Спосіб за п. 46, де вказане захворювання являє собою вірусну інфекцію.
55. Спосіб за п. 54, де вказана вірусна інфекція являє собою ВІЛ-інфекцію.
56. Спосіб лікування ВІЛ-інфекції у хворого, що включає введення вказаному хворому терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1.
57. Спосіб за п. 56, що додатково включає одночасне або послідовне введення щонайменше одного протівірусного агента.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2008, N 10, 26.05.2008. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

U A 8 2 9 1 7 C 2

U A 8 2 9 1 7 C 2