

Даний винахід стосується нових модуляторів опіоїдного рецептора формули (I). Винахід далі стосується способів одержання таких сполук, фармацевтичних композицій, що їх містять, та їхнього використання у лікуванні опіоїд-модульованих розладів.

Опіоїдні рецептори були ідентифіковані у середині 1970-х років і були швидко розділені на три підгрупи рецепторів (мю, дельта і каппа). Пізніше вихідні три типи рецепторів були далі розділені на субтипи. Відомо також, що сімейство опіоїдних рецепторів є членами надсімейства G-протеїн спряжених рецепторів (GPCR). Фізіологічно найбільш значущим є те, що опіоїдні рецептори знайдені у центральній та периферичній нервовій системі багатьох видів ссавців, включаючи людей, і що модулювання відповідних рецепторів може викликати численні, хоча й різні, біологічні ефекти, як бажані, так і небажані (D.S. Fries, "Analgesics", у книзі *Principles of Medicinal Chemistry*, 4th ed.; W.O. Foye, T.L. Lemke, and D.A. Williams, Eds.; Williams and Wilkins: Baltimore, Md., 1995; pp.247-269; J.V. Aldrich, "Analgesics", *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 5th Edition, Volume 3: Therapeutic Agents, John Wiley & Sons, Inc., 1996, pp.321-441). Останніми роками у літературі повідомлялося про ймовірність гетеродимеризації опіоїдних рецепторів різних підкласів, із ще невизначеними відповідними фізіологічними відповідями (Pierre J.M. Riviere and Jean-Louis Junien, "Opioid receptors: Targets for new gastrointestinal drug development", *Drug Development*, 2000, pp.203-238).

Кілька біологічних ефектів, ідентифікованих для опіоїдних модуляторів, привели до розробки багатьох корисних лікарських засобів. Найбільш значущими є багато модуляторів мю-опіоїдних агоністів центральної дії, що продаються як аналгетичні агенти для послаблення болю (напр., морфін), а також мю-агоністи периферичної дії для регулювання моторики (напр., лоперамід). Зараз тривають клінічні дослідження з оцінки медичної застосовності селективних дельта-, мю- та каппа-модуляторів, а також сполук, здатних до модуляції комбінацій субтипів рецепторів. Передбачається, що такі дослідження можуть привести до виявлення агентів з новими корисними ефектами або агентів зі зменшеними небажаними побічними ефектами порівняно з відомими зараз агентами (приклади побічних ефектів для морфіну включають запор, пригнічення дихання та схильність до звикання). Зараз проводиться оцінка деяких нових областей застосування селективних чи змішаних опіоїдних модуляторів, пов'язаних із шлунково-кишковим трактом, що включають потенційні засоби для лікування різних діарейних синдромів, розладів моторики (післяопераційна кишкова непрохідність, запор) та вісцерального болю (післяопераційний біль, синдром подразненого кишечника та запальні кишкові розлади) (Pierre J. M. Riviere and Jean-Louis Junien, "Opioid receptors: Targets for new gastrointestinal drug development" *Drug Development*, 2000, pp.203-238).

Приблизно одночасно з ідентифікацією опіоїдних рецепторів були ідентифіковані енкефаліни як група ендогенних опіоїдних лігандів (D.S. Fries, "Analgesics", у книзі *Principles of Medicinal Chemistry*, 4th ed.; W.O. Foye; T.L. Lemke, and D.A. Williams, Eds.; Williams and Wilkins: Baltimore, Md., 1995; pp.247-269). Шіллер (Schiller) знайшов, що скорочення первинних пентапептидних енкефалінів до спрощених дипептидів дає ряд сполук, які зберігають опіоїдну активність (Schiller, P. WO 96/06855). Однак, одним з потенційних недоліків, вказаних для таких сполук, є ймовірність властивої їм нестабільності (P.W. Schiller et al., *Int. J. Pept. Protein Res.* 1993,41(3), pp.313-316).

Останнім часом було розкрито ряд опіоїдних псевдопептидів, які містять гетероароматичні чи гетероаліфатичні ядра, однак повідомляється, що цей ряд має функціональний профіль, що відрізняється від описаного у праці Шіллера (L.H. Lazarus et al., *Peptides* 2000, 21, pp.1663-1671).

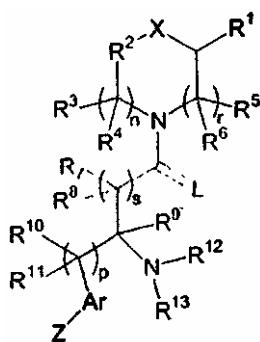
Останнім часом були опубліковані роботи Вентланд та ін. (Wentland et al.), що стосуються морфін-споріднених структур, у яких описане одержання карбоксамідопохідних морфіну та його аналогів (M.P. Wentland et al., *Biorg. Med. Chem. Letters* 2001, 11, pp.1717-1721; M.P. Wentland et al., *Biorg. Med. Chem. Letters* 2001, 11, pp.623-626). Вентланд знайшов, що заміщення фенольного фрагмента морфін-споріднених структур первинним карбоксамідом приводить до одержання сполук, що мають активність від незмінної до зниженої у 40 разів, у залежності від опіоїдного рецептора та карбоксаміду. Було також знайдено, що будь-які додаткові N-заміщення на карбоксаміді істотно зменшують бажану активність зв'язування.

Сполуки за даним винаходом не були розкриті раніше, і вважається, що вони мають переваги над спорідненими сполуками завдяки поліпшеному фармакологічному профілю.

Очікується, що модулятори, агоністи чи антагоністи опіоїдного рецептора можуть бути корисними для лікування та профілактики різних хворобливих станів ссавців, наприклад, болю та шлунково-кишкових розладів, таких як діарейні синдроми, розлади моторики, включаючи післяопераційну непрохідність кишечника та запор, і вісцеральний біль, включаючи післяопераційний біль, синдром подразненого кишечника та запальні розлади кишечника.

Метою даного винаходу є створення модуляторів опіоїдних рецепторів. Іншою метою винаходу є створення агоністів опіоїдних рецепторів та антагоністів опіоїдних рецепторів. Метою даного винаходу є створення лігандів опіоїдних рецепторів, селективних по відношенню до кожного типу опіоїдних рецепторів - мю, дельта та каппа. Ще іншою метою даного винаходу є створення лігандів опіоїдних рецепторів, які модулюють два чи три типи мю-, дельта- та каппа-опіоїдних рецепторів одночасно. Метою винаходу є створення певних сполук за винаходом, що є придатними як проміжні сполуки у синтезі нових модуляторів опіоїдних рецепторів. Метою винаходу є також створення способу лікування чи поліпшення стану, медійованого опіоїдним рецептором. Також метою винаходу є створення корисної фармацевтичної композиції, що включає сполуку за даним винаходом, придатну для використання як модулятор опіоїдного рецептора.

Даний винахід пропонує модулятори опіоїдного рецептора формули (I):



Формула (I)

у якій:

X вибирають з групи, що складається з O; S; N(R¹⁴) та -(CR¹⁵R¹⁶)_m, де:

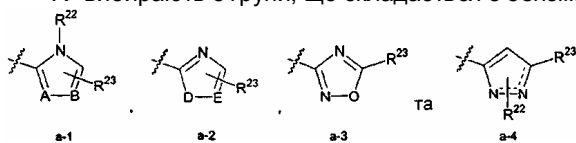
m позначає ціле число від 0 до 2, і

R¹⁴, R¹⁵ та R¹⁶ незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену,

C₁₋₄-алкілу та арилу; за умови, що лише один з R¹⁵ чи R¹⁶ може бути C₁₋₄-алкілом чи арилом;

і загальний розмір кільця циклічного ядра, що містить X, не перевищує восьмичленного кільця;

R¹ вибирають з групи, що складається з бензімідазолу, бензоксазолу, бензотіазолу, індолу, фенілу,



а-1

де

A-B вибирають з групи, що складається з N-C, C-N, N-N та C-C;

D-E вибирають з групи, що складається з O-C, S-C та O-N;

R²² позначає замісник, приєднаний до нітрогену кільця і вибраний з групи, що складається з гідрогену, C₁₋₄-

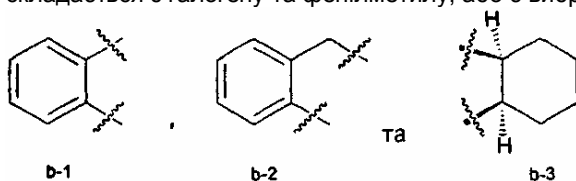
алкілу та арилу;

R²³ позначає один-два замісники, незалежно вибрані з групи, що складається з гідрогену, галогену, аміногрупи, арилу, ариламінотрупи, гетероариламінотрупи, гідроксильної групи, арилоксигрупи, гетероарилоксигрупи, амінокислотного залишку, такого як -C(O)-NH-CH(R⁴⁰)-C(O)-NH₂, та C₁₋₆-алкілу {де зазначений алкіл є необов'язково заміщеним замісником, вибраним з групи, що складається з гідроксильної групи, гідроксикарбонілу, C₁₋₄-алкоксикарбонілу, амінокарбонілу, аміногрупи, арилу, (C₁₋₄)-алкіламінокарбонілу, ді-(C₁₋₄)-алкіламінокарбонілу, гетероариламінотрупи, гетероарилоксигрупи, арил-(C₁₋₄)-алкоксигрупи та гетероарилу};

R⁴⁰ вибирають з групи, що складається з гідрогену, C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілкарбонілу, C₁₋₆-алкоксикарбонілу, C₁₋₆-алкілкарбоніламіногрупи, ді-C₁₋₆-алкілкарбоніламіногрупи, арил-(C₁₋₆)-алкілу, гетероарил-(C₁₋₆)-алкілу, арилу та гетероарилу;

причому коли R¹ позначає бензімідазол, зазначений бензімідазол є необов'язково заміщеним одним-двома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₆-алкілу, гідроксильної групи, гідроксикарбонілу та арилу, за умови, що коли R¹ позначає бензімідазол, r, s та p дорівнюють 0, n дорівнює 0 чи 1, L позначає O і R³, R⁷, R⁹, R¹² та R¹³ усі позначають гідроген, Ar не може бути (4-OH)-фенілом чи (4-OH-2,6-ди-Ме)-фенілом;

R² позначає двовалентний радикал -CH₂-CH₂-, необов'язково заміщений замісником, вибраним з групи, що складається з галогену та фенілметилу, або є вибраним з групи двовалентних радикалів формули



b-1

b-2

b-3

де зазначені радикали -CH₂CH₂-, b-1 та b-2 є необов'язково заміщеними одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, гідроксильної групи, C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкоксигрупи, нітрогрупи, аміногрупи, ціанофути, трифлюорометилу та арилу; і радикал b-3 є незаміщеним;

R³ та R⁴ кожний незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C₁₋₆-алкілу, арилу та гетероарилу; за умови, що лише один з R³ чи R⁴ може бути C₁₋₆-алкілом, арилом чи гетероарилом;

R⁵ та R⁶ кожний незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C₁₋₆-алкілу, арилу та гетероарилу; за умови, що лише один з R⁵ чи R⁶ може бути C₁₋₆-алкілом, арилом чи гетероарилом;

n та r є цілими числами від 0 до 2;

L вибирають з групи, що складається з O, S, N(R²¹) та H₂,

де R²¹ вибирають з групи, що складається з гідрогену, C₁₋₆-алкілу та арилу;

R⁷ та R⁸ кожний незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та C₁₋₆-алкілу; за умови, що лише один з R⁷ чи R⁸ може бути C₁₋₆-алкілом;

s позначає ціле число від 0 до 3;

R⁹ вибирають з групи, що складається з гідрогену та C₁₋₆-алкілу;

R¹⁰ та R¹¹ кожний незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та C₁₋₆-алкілу; за умови, що

лише один з R^{10} чи R^{11} може бути C_{1-6} -алкілом;

p позначає ціле число від 0 до 3;

R^{12} та R^{13} кожний незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C_{1-6} -алкілу, формілу, C_{1-6} -алкілкарбонілу, C_{1-6} -алкоксикарбонілу, C_{1-6} -алкілкарбоніламіногрупи, ді- C_{1-6} -алкілкарбоніламіногрупи, арил-(C_{1-6})-алкілу, гетероарил-(C_{1-6})-алкілу, арилу та гетероарилу, причому коли R^{12} та R^{13} вибрані з C_{1-6} -алкілу, R^{12} та R^{13} можуть бути необов'язково сконденсовані з Ar;

Ag вибирають з групи, що складається з фенілу, нафтилу та гетероарилу, де зазначений феніл є заміщеним від щонайменше одного до чотирьох замісників Z, а зазначені нафтил чи гетероарил є необов'язково заміщеними одним-чотирма замісниками Z;

Z позначає від нуля до чотирьох замісників, незалежно вибраних з групи, що складається з галогену, C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкоксигрупи, нітрогрупи, ціаногрупи, гідроксильної групи, гетероарилу, одновалентного гетероциклічного радикала, $-(CH_2)_qC(W)R^{17}$, $-(CH_2)_qCOOR^{17}$, $-(CH_2)_qC(W)NR^{17}R^{18}$, $-(CH_2)_qNR^{17}R^{18}$, $-(CH_2)_qNR^{19}C(W)R^{17}$, $-(CH_2)_qNR^{19}SO_2R^{17}$, $-(CH_2)_qNR^{19}C(W)NR^{17}R^{18}$, $-S(O)_qR^{17}$, $-(CH_2)_qSO_2NR^{17}R^{18}$ та $-(CH_2)_qNR^{19}CWR^{17}$;

де q позначає ціле число від 0 до 2;

W вибирають з групи, що складається з O, S та NR^{20} ;

R^{17} вибирають з групи, що складається з гідрогену, C_{1-6} -алкілу, одновалентного гетероциклічного радикала (необов'язково заміщеного C_{1-4} -алкілом) та C_{3-8} -циклоалкілу, (де зазначені C_{1-6} -алкіл та C_{3-8} -циклоалкіл є необов'язково заміщеними C_{1-4} -алкілом, і де зазначені C_{1-6} -алкіл і C_{3-8} -циклоалкіл та їхні C_{1-4} -алкільні замісники можуть також бути необов'язково заміщені замісником, вибраним з групи, що складається з гідроксильної групи, меркаптогрупи, C_{1-4} -алкоксигрупи, гідроксикарбонілу, C_{1-4} -алкоксикарбонілу, амінокарбонілу, C_{1-4} -алкіламінокарбонілу, ді-(C_{1-4})-алкіламінокарбонілу, аміногрупи, C_{1-4} -алкіламіногрупи, ді-(C_{1-4})-алкіламіногрупи, фенілу та гетероарилу); за умови, що коли R^{17} позначає одновалентний гетероциклічний радикал і містить атом N, місцем приєднання зазначеного одновалентного гетероциклічного кільця є атом карбону;

R^{18} , R^{19} та R^{20} кожний незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C_{1-6} -алкілу та C_{3-8} -циклоалкілу, (де зазначений C_{1-6} -алкіл та C_{3-8} -циклоалкіл є необов'язково заміщеними C_{1-4} -алкілом, причому зазначений C_{1-6} -алкіл і C_{3-8} -циклоалкіл та їхні C_{1-4} -алкільні замісники можуть також бути необов'язково заміщеними замісником, вибраним з групи, що складається з гідроксильної групи, меркаптогрупи, C_{1-4} -алкоксигрупи, гідроксикарбонілу, C_{1-4} -алкоксикарбонілу, амінокарбонілу, C_{1-4} -алкіламінокарбонілу, ді-(C_{1-4})-алкіламінокарбонілу, аміногрупи, C_{1-4} -алкіламіногрупи, ді-(C_{1-4})-алкіламіногрупи, фенілу та гетероарилу);

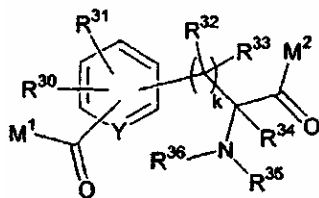
причому коли R^{17} та R^{18} позначають C_{1-6} -алкіл, необов'язково заміщений гідроксильною групою, меркаптогрупою, C_{1-4} -алкоксигрупою, аміногрупою чи C_{1-4} -аміногрупою і приєднані до однієї замісної групи, R^{17} та R^{18} можуть необов'язково разом утворювати 5-8-членне кільце;

і додатково, якщо R^{17} чи R^{18} позначають C_{1-6} -алкіл, необов'язково заміщений гідроксильною групою, C_{1-4} -алкоксигрупою, аміногрупою чи C_{1-4} -алкіламіногрупою, R^{17} та R^{18} можуть бути необов'язково сконденсовані з Ag;

за умови, що коли g, s та p дорівнюють 0, n дорівнює 0 чи 1, L позначає O і R^3 , R^4 ,

R^9 , R^{12} та R^{13} усі позначають гідроген, а Ag позначає феніл з одним Z, замісник Z не може позначати 4-OH; та їхні фармацевтично прийнятні енантіомери, діастереомери та солі.

Даний винахід також стосується амінокислот чи похідних (рацемічних та енантімерно чистих) формули (II):



Формула (II)

де:

M^1 та M^2 кожний незалежно вибирають з групи, що складається з гідроксильної групи, C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкоксигрупи, аміногрупи, C_{1-6} -алкіламіногрупи, ді-(C_{1-6})-алкіламіногрупи та $-NR^{37}R^{38}$;

де R^{37} та R^{38} незалежно вибирають з групи, що складається з C_{1-6} -алкілу, необов'язково заміщеного гідроксильною групою, C_{1-4} -алкоксигрупою, аміногрупою, C_{1-4} -алкіламіногрупою, меркаптогрупою, C_{1-4} -алкілмеркаптогрупою;

і коли R^{37} та R^{38} приєднані до однієї замісної групи, R^{37} та R^{38} можуть необов'язково утворювати разом 5-8-членне кільце;

Y вибирають з групи, що складається з CH та одного чи двох атомів нітрогену, що заміщають одну чи дві групи CH фенільного кільця;

R^{30} та R^{31} незалежно вибирають з групи, що складається з C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{1-6} -алкоксигрупи, необов'язково заміщеної гідроксильною групою та аміногрупою, і галогену;

R^{32} та R^{33} незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену та C_{1-6} -алкілу;

k позначає ціле число від 0 до 2;

R^{34} вибирають з групи, що складається з гідрогену та C_{1-6} -алкілу; і

R^{35} та R^{36} незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C_{1-6} -алкілу, $-C(O)OR^{37}$, $-C(O)R^{38}$ та фенілу;

де R^{37} вибирають з групи, що складається з C_{1-6} -алкілу та арил-(C_{1-6})-алкілу; і

R^{38} вибирають з групи, що складається з C_{1-6} -алкілу, арилу та гетероарилу; та їхніх похідних із захищеними нітрогеном чи кислотними групами, активованих складних ефірів, фармацевтично прийнятних

енантиомерів, діастереомерів та солей.

Даний винахід також стосується способу лікування розладу, модульованого опіоїдним рецептором, у особи, що потребує цього, який включає введення особі сполуки формули (I).

Сполуки, що заявляються в даному винаході, є придатними для лікування опіоїд-модульованих розладів, таких як біль та шлунково-кишкові розлади. Вважається, що сполуки за даним винаходом мають переваги над спорідненими сполуками завдяки поліпшеним фармакологічним профілям. Далі наведені додаткові конкретні варіанти реалізації кращих сполук.

Варіанти реалізації даного винаходу включають сполуки, у яких, краще, X позначає $-(CR^{15}R^{16})_m$.

Варіанти реалізації даного винаходу включають сполуки, у яких, краще, m позначає ціле число від 1 до 2. Ще краще, m дорівнює 1.

Варіанти реалізації даного винаходу включають сполуки, у яких, краще, R^{15} та R^{16} позначають кожний гідроген.

Варіанти реалізації даного винаходу включають сполуки, у яких, краще, R^1 позначає a-1.

Варіанти реалізації даного винаходу включають сполуки, у яких, краще, A-B вибирають з групи, що складається з N-C та O-N. Ще краще, A-B позначає N-C.

Варіанти реалізації даного винаходу включають сполуки, у яких, краще, R^{22} позначає гідроген.

Варіанти реалізації даного винаходу включають сполуки, у яких, краще, R^{23} позначає феніл.

Варіанти реалізації даного винаходу включають сполуки, у яких, краще, R^2 вибирають з групи, що складається з $-CH_2CH_2-$ та b-1.

Варіанти реалізації даного винаходу включають сполуки, у яких, краще, R^3 позначає гідроген.

Варіанти реалізації даного винаходу включають сполуки, у яких, краще, R^4 позначає гідроген.

Варіанти реалізації даного винаходу включають сполуки, у яких, краще, n позначає ціле число від 0 до 1. Ще краще, n дорівнює 1.

Варіанти реалізації даного винаходу включають сполуки, у яких, краще, g дорівнює 0.

Варіанти реалізації даного винаходу включають сполуки, у яких, краще, L позначає O.

Варіанти реалізації даного винаходу включають сполуки, у яких, краще, s дорівнює 0.

Варіанти реалізації даного винаходу включають сполуки, у яких, краще, R^9 вибирають з групи, що складається з гідрогену та метилу.

Варіанти реалізації даного винаходу включають сполуки, у яких, краще, R^{12} вибирають з групи, що складається з гідрогену та метилу. Ще краще, R^{12} позначає гідроген.

Варіанти реалізації даного винаходу включають сполуки, у яких, краще, R^{13} вибирають з групи, що складається з гідрогену та метилу. Ще краще, R^{13} позначає гідроген.

Варіанти реалізації даного винаходу включають сполуки, у яких, краще, p дорівнює 1.

Варіанти реалізації даного винаходу включають сполуки, у яких, краще, Ar позначає феніл.

Варіанти реалізації даного винаходу включають сполуки, у яких, краще, Z є одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з гідроксильної групи, C_{1-6} -алкілу та $-(CH_2)_qC(W)NR^{17}R^{18}$, за умови, що коли g, s та p дорівнюють 0, n дорівнює 0 чи 1, L позначає O і R^3 , R^4 , R^9 , R^{12} та R^{13} усі позначають гідроген, а Ar позначає феніл з одним Z, замісник Z не може позначати 4-OH.

Варіанти реалізації даного винаходу включають сполуки, у яких, краще, q дорівнює 0.

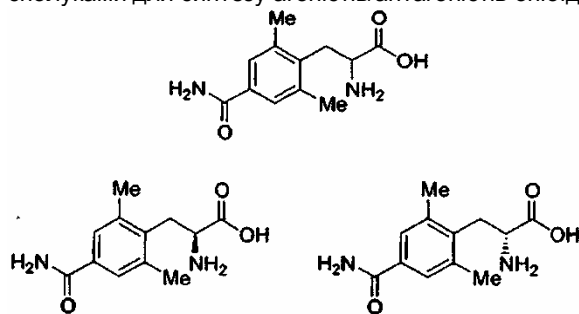
Варіанти реалізації даного винаходу включають сполуки, у яких, краще, W позначає O.

Варіанти реалізації даного винаходу включають сполуки, у яких, краще, R^{17} вибирають з групи, що складається з гідрогену, C_{1-6} -алкілу та C_{1-6} -алкоксигрупи.

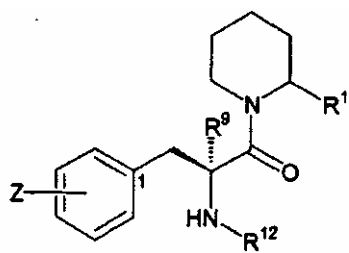
Варіанти реалізації даного винаходу включають сполуки, у яких, краще, R^{18} вибраний з групи, що складається з гідрогену, C_{1-6} -алкілу та C_{1-6} -алкоксигрупи.

Варіанти реалізації даного винаходу включають сполуки, у яких, краще, R^{17} та R^{18} незалежно вибирають з групи, що складається з гідрогену, C_{1-6} -алкілу та C_{1-6} -алкоксигрупи, причому коли R^{17} та R^{18} приєднані до однієї замісної групи, R^{17} та R^{18} можуть необов'язково утворювати разом 5-8-членне кільце.

Варіанти реалізації даного винаходу включають нові конкретні приклади сполук формули (II), зображені нижче, та споріднені стандартні N-захищені похідні, такі як, без обмеження, Вос-, Fмос- та СВЗ-захищені сполуки, і відповідні кислотно-захищені чи активовані складні ефіри, такі як, без обмеження, Me, Et і бензильні складні ефіри та гідросукцинімід-активовані складноєфірні сполуки, які усі є кращими ключовими проміжними сполуками для синтезу агоністів/антагоністів опіоїдних рецепторів, інтегринових антагоністів та інших речовин.



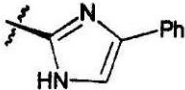
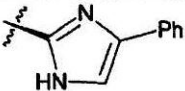
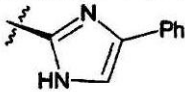
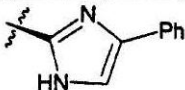
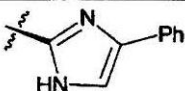
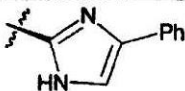
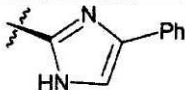
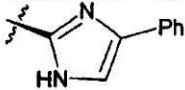
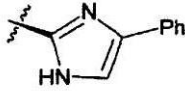
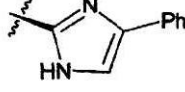
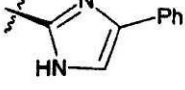
Приклади сполук за даним винаходом включають сполуки формули (Ia):

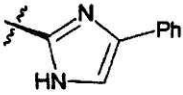
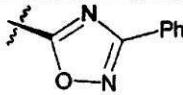
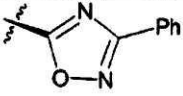
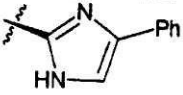
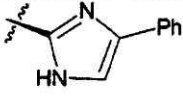
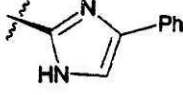
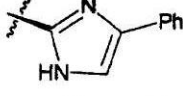
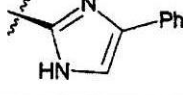
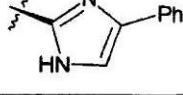
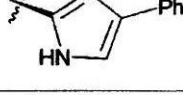
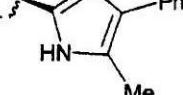


Формула (Ia)

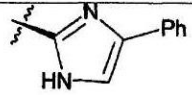
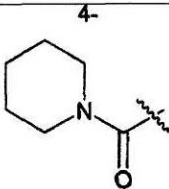
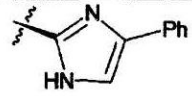
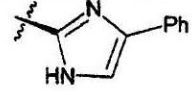
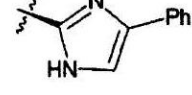
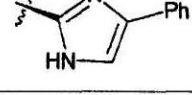
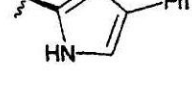
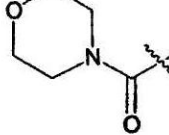
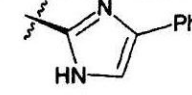
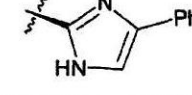
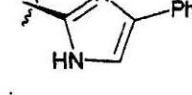
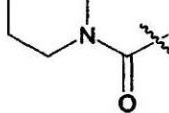
де R^1 , Z , R^9 та R^{12} вибирають з:

Сп.	R^1	Z	R^9	R^{12}
1		4-C(O)NHCH ₂ Me	H	H
2		4- 	H	H
3		4- 	H	H
4		4-C(O)NMe ₂	H	H
5		4-SO ₂ NH ₂	H	H
6		2,6-ди-Ме-4-C(O)NH ₂	H	H

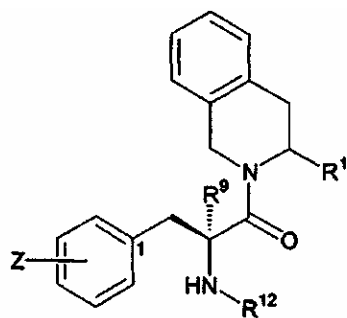
7		3-C(O)NH ₂	H	H
8		3-CN	H	H
9		4-CO ₂ H	H	H
10		4-C(O)Me	H	H
11		4-OC(O)Me	H	H
12		4-OC(O)-tper-Bu	H	H
13		4-C(O)NHPH	H	H
14		4- C(O)NHCH ₂ CH ₂ OH	H	H
15		4-C(O)NH ₂	H	H
16		3-NH ₂ -4-OH	H	H
17		3-NO ₂ -4-OH	H	H

18		4-CH ₂ NH ₂	H	H
19		2,6-ди-Ме-4-ОН	H	H
20		4-ОН	H	H
21		4-C(O)NHMe	H	H
22		3-ОН	H	H
24		3,5-ди-Ф-4-ОН	H	H
25		4-ОН	Me	H
26		4-OCH ₂ Ph	Me	H
27		2,6-ди-Ме-4-ОМе	H	H
28		2,6-ди-Ме-4-ОН	H	Me
29		2,6-ди-Ме-4-ОН	H	H

30		4-NH ₂	H	H
31		4-OH	H	H
32		4-OH	H	H
33		2,6-ди-Ме-4-ОМе	H	Me
34		2,6-ди-Ме-4-ОН	H	H
35		4-CN	H	H
37		2,6-ди-Ме-4-ОН	H	-C(O)H
158		2,6-ди-Ме-4-ОН	H	H
203			H	H
204		4- 	H	H

205			H	H
206		4-C(O)NHCH ₂ Me	H	H
207		4-C(O)NH(CH ₂) ₂ Me	H	H
208		4-C(O)NH(CH ₂) ₂ OMe	H	H
209		4-C(O)NHCH(CH ₂) ₂	H	H
210			H	H
211		4-C(O)NHCH ₂ Me	H	H
212		4-C(O)NHCH ₃	H	H
213			H	H

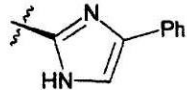
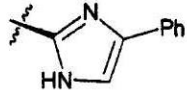
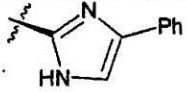
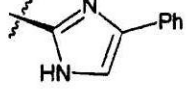
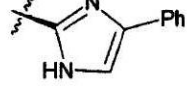
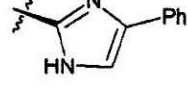
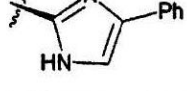
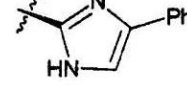
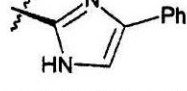
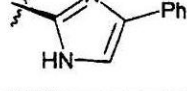
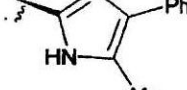
Додаткові приклади сполук за даним винаходом включають сполуки формули (Ib):

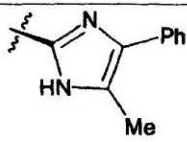
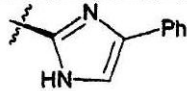
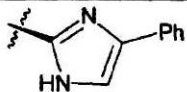
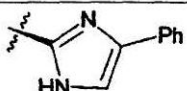
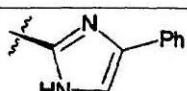
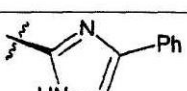
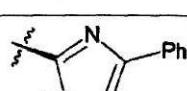
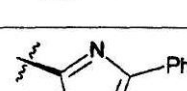
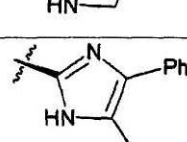
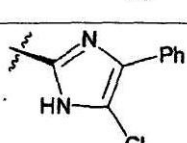


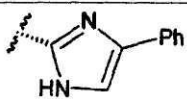
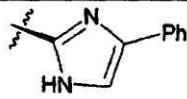
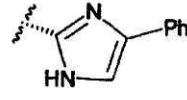
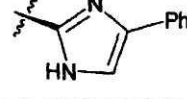
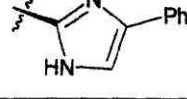
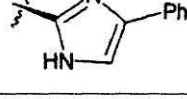
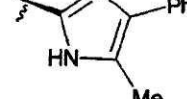
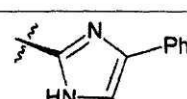
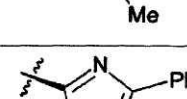
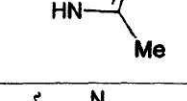
Формула (Ib)

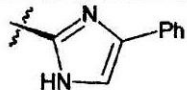
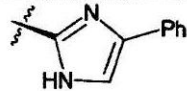
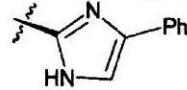
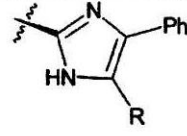
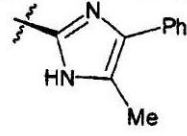
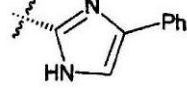
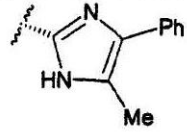
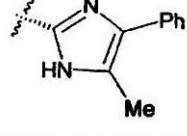
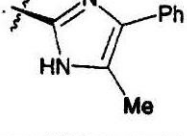
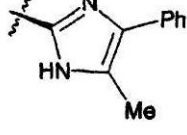
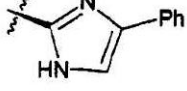
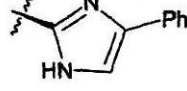
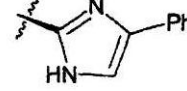
де R^1 , Z, R^9 та R^{12} вибирають з:

Сп.	R^1	Z	R^9	R^{12}
101		4- 	H	H
102		4- 	H	H
103		4-C(O)NMe ₂	H	H
104		4-SO ₂ NH ₂	H	H
105		2,6-ди-Ме-4-C(O)NH ₂	H	H

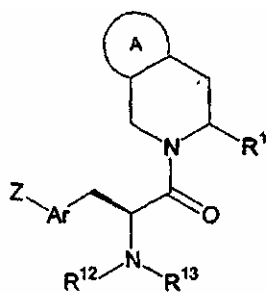
106		4-CO ₂ H	H	H
109		3,5-ди- <i>F</i> -4-OH	H	H
110		4-C(O)Me	H	H
111		4-C(O)NHPh	H	H
112		4- C(O)NHCH ₂ CH ₂ OH	H	H
113		2,6-ди- <i>Me</i> -4-OC(O)Me	H	H
114		4-NHSO ₂ Me	H	H
115		4-C(O)NH ₂	H	H
116		2,6-ди- <i>Me</i> -4-OC(O)- трет-Bu	H	H
117		4-C(O)NHMe	H	H
118		4-C(O)NH ₂	H	H

120		4-NO ₂	H	H
121		4-OH	Me	H
122		4-OCH ₂ Ph	Me	H
127		2,6-ди-Ме-4-ОН	H	Me
128		4-OC(O)-трет-Bu	H	Me
129		3-NO ₂ -4-OH	H	H
130		4-CH ₂ OH	H	H
131		2,6-ди-Ме-4-ОН	H	H
132		2,6-ди-Ме-4-ОН	H	H
133		2,6-ди-Ме-4-ОН	H	H

134		4-OH	H	-CH ₂ Ph
135		4-OH	H	-CH ₂ Ph
136		4-OH	H	Et
137		4-OH	H	Et
138		4-OH	H	iso-Pr
140		4-C(O)Me	H	Me
141		4-NHC(O)Me	H	H
142		4-NH ₂	H	H
143		4-F	H	H
144		4-Cl	H	H

145		4-OH	H	Me
146		2,6-ди-Ме-4-OMe	H	Me
147		2,6-ди-Ме-4-OMe	H	H
148	 R = -C(O)NHCH(CH ₂ Ph)C(O)NH ₂	4-OH	H	H
149		2,6-ди-Ме-4-OH	H	H
153		4-OH	H	Me
154		4-OMe	H	H
155		4-OH	H	Me
156		4-OMe	H	H
157		4-OH	H	Me
160		4-CN	H	H
161		3-OH	H	H
162		-C(O)NHCH ₂ Me	H	H

Додаткові приклади сполук за даним винаходом включають сполуки формули (Ic):

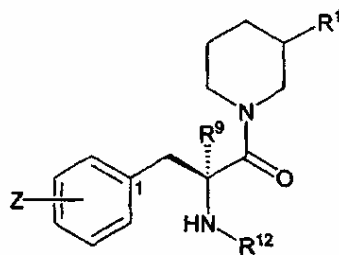


Формула (Ic)

де R^1 , Ar, Z, R^{12} та R^{13} вибирають з:

Сп.	R^1	Ar	Кільце A	Z	R^{12}	R^{13}
201		4-піридиніл	Ph	H	H	H
202		феніл	Ph	4-OH	Me	Me

Приклади сполук за даним винаходом включають сполуки формули (Id):

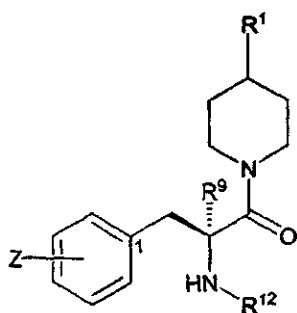


Формула (Id)

де R^1 , Z, R^9 та R^{12} вибирають з:

Сп.	R^1	Z	R^9	R^{12}
214		2,6-ди-Ме-4-ОН	H	H
215		2,6-ди-Ме-4-ОН	H	H

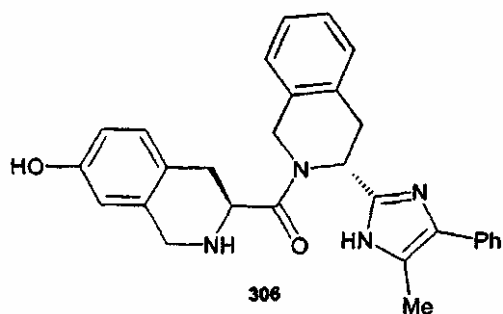
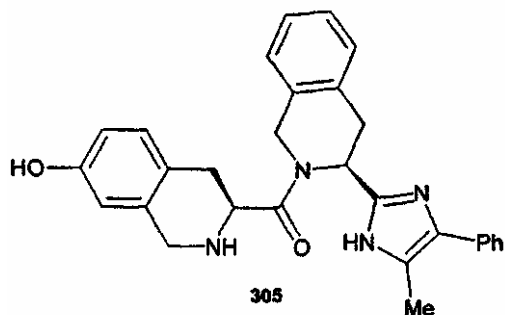
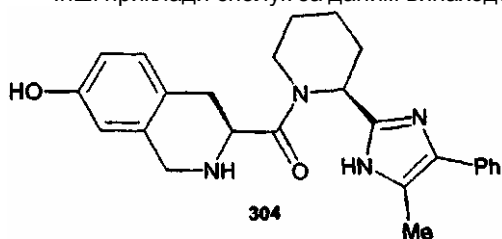
Приклади сполук за даним винаходом включають сполуки формули (Ie):



Формула (Ie)

Сп.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
216		2,6-ди-Ме-4-ОН	H	H

Інші приклади сполук за даним винаходом включають зображені нижче сполуки:



Сполуки за даним винаходом можуть також існувати у формі фармацевтично прийнятних солей. Для використання у медицині, солі сполук за даним винаходом стосуються нетоксичних "фармацевтично прийнятних солей" (Ref. International J. Pharm., 1986, 33, 201-217; J. Pharm.Sci, 1997 (Jan), 66, 1, 1). Однак, інші солі можуть бути корисними у синтезі сполук за даним винаходом або їхніх фармацевтично прийнятних солей. Типові органічні чи неорганічні кислоти включають, без обмеження, хлористоводневу, бромистоводневу, йодистоводневу, перхлорну, сірчану, азотну, фосфорну, оцтову, пропіонову, гліколеву, молочну, бурштинову, малеїнову, фумарову, яблучну, винну, лимонну, бензойну, мигдалеву, метансульфонову, оксіетансульфонову, бензолсульфонову, щавлеву, памоеву, 2-нафталінсульфонову, п-толуолсульфонову, циклогексансульфамінову, саліцилову, сахаринову чи трифлюороцтову кислоту. Типові органічні чи неорганічні основи включають, без обмеження, основні чи катіонні солі, такі як бензатинові, хлорпрокаїнові, холінові, діетаноламінові, етилендіамінові, меглумінові, прокаїнові, алюмінієві, кальцієві, літєві, магнієві, калієві, натрієві та цинкові.

До обсягу даного винаходу входять форми проліків сполук за даним винаходом. Загалом, такі пролікі будуть функціональними похідними сполук, які легко перетворюються *in vivo* на бажану сполуку. Таким чином,

у способах лікування за даним винаходом, термін "введення" повинен охоплювати лікування різних описаних розладів з використанням конкретної розкритої сполуки або сполуки, яка може не бути розкритою конкретно, але перетворюється на описану сполуку *in vivo* після введення пацієнту. Звичайні процедури вибору та приготування придатних похідних із властивостями проліків описані, наприклад, у "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

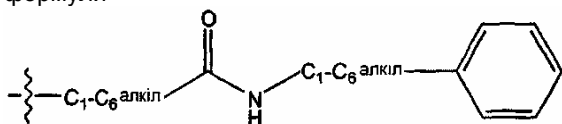
В тих випадках, коли сполуки за даним винаходом мають щонайменше один хіральний центр, вони можуть, відповідно, існувати як енантіомери. Якщо сполуки мають два чи більше хіральних центрів, вони можуть додатково існувати як діастереомери. Слід вважати, що всі такі ізомери та їхні суміші входять до обсягу даного винаходу. Крім того, деякі кристалічні форми сполук можуть існувати як поліморфи, які повинні вважатися такими, що входять до даного винаходу. На додаток, деякі сполуки можуть утворювати сольвати з водою (тобто, гідрати) або звичайними органічними розчинниками, і передбачається, що такі сольвати також входять до обсягу даного винаходу.

У тих випадках, коли способи синтезу сполук за винаходом приводять до одержання стереоізомерів, ці ізомери можуть бути розділені звичайними методами, такими як препаративна хроматографія. Сполуки можуть бути одержані у рацемічній формі, або окремі енантіомери можуть бути одержані методами енантіоспецифічного синтезу чи розділенням. Сполуки можуть, наприклад, бути розділені на їхні складові енантіомери стандартними методами, такими як утворення діастереомерних пар шляхом утворення солі з оптично активною кислотою, такою як (-)-ди-п-толуїл-д-винна кислота та/або (+)-ди-п-толуїл-1-винна кислота з наступною фракційною кристалізацією та регенерацією вільної основи. Сполуки можуть також бути розділені шляхом утворення діастереомерних складних ефірів чи амідів з наступним хроматографічним розділенням та видаленням хіральної побічної речовини. За іншим варіантом, сполуки можуть бути розділені за допомогою колонки для хіральної ВЕРХ (HPLC).

При будь-якому процесі синтезу сполук за даним винаходом може виявитися необхідним та/або бажаним захистити чутливі чи реакційноздатні групи будь-якої з молекул. Це може бути здійснене за допомогою звичайних захисних груп, таких як описані у *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; та T.W. Greene & P.O.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, 1991. Захисні групи можуть бути зручно видалені на наступних стадіях відомими фахівцям методами.

Передбачається, що визначення будь-якого замісника чи змінної в конкретному положенні молекули є незалежним від їхніх визначень в будь-якому іншому положенні цієї саме молекули. Передбачається, що замісники та схеми заміщення сполук за даним винаходом можуть бути вибрані пересічним фахівцем в цій області техніки для одержання хімічно стабільних сполук, які можуть бути легко синтезовані з використанням методів, відомих фахівцям, а також методів, описаних в цій заявці.

Згідно зі стандартною номенклатурою, що використовується в цьому описі, спочатку описується термінальна частина описуваного бічного ланцюга, а потім суміжна з нею функціональність в напрямку до точки приєднання. Так, наприклад, замісник "феніл- C_1-C_6 -алкіламінокарбоніл- C_1-C_6 -алкіл" стосується групи формули



Двовалентні замісники, зображені чи названі тут, описуються у базовій структурі зліва направо.

Терміни, що використовуються для опису винаходу, є звичайно застосовуваними та відомими фахівцям в цій області техніки. Однак, далі наведені визначення термінів, які можуть мати інші значення. Ці визначення стосуються термінів, що використовуються в цьому описі, якщо вони не будуть визначені інакше у конкретних випадках, будь-то окремо або у складі більшої групи.

"Незалежно" вибраний замісник стосується групи замісників, до складу якої можуть входити різні замісники. Таким чином, вказана кількість атомів карбону (напр., C_{1-6}) має стосуватися незалежно від кількості атомів карбону у алкільному чи циклоалкільному фрагменті або в алкільній частині більшого за розміром замісника, у префіксі якого буде зазначений алкіл.

Якщо не вказано інше, термін "алкіл" стосується насиченого лінійного чи розгалуженого ланцюга, що складається виключно з 1-8 атомів карбону, заміщених гідрогеном, або суміші атомів карбону, заміщених гідрогеном та флюором, де на кожному атомі карбону може знаходитися 1-3 атоми флюору за умови, що загальна кількість атомів флюору не перевищує 3, а загальна кількість атомів карбону не перевищує 8; краще, 1-6 атомів карбону, заміщених гідрогеном, або суміші атомів карбону, заміщених гідрогеном та флюором, де на кожному атомі карбону може знаходитися 1-3 атоми флюору за умови, що загальна кількість атомів флюору не перевищує 3, а загальна кількість атомів карбону не перевищує 6; і найкраще, 1-4 атомів карбону, заміщених гідрогеном, або суміші атомів карбону, заміщених гідрогеном та флюором, де на кожному атомі карбону може знаходитися 1-3 атоми флюору за умови, що загальна кількість атомів флюору не перевищує 3, а загальна кількість атомів карбону не перевищує 4. Термін "алкокси" стосується -O-алкілу, де алкіл має наведене вище визначення. Термін "гідроксіалкіл" стосується радикалів, у яких алкільний ланцюг закінчується гідроксильним радикалом, формули HO-алкіл, де алкіл має наведене вище визначення. Алкільні ланцюги є необов'язково заміщеними в алкільному ланцюзі чи на термінальному атомі карбону.

Термін "циклоалкіл" стосується насиченого чи частково ненасиченого моноциклічного алкільного кільця, що складається з 3-8 атомів карбону, заміщених гідрогеном, або насиченого чи частково ненасиченого біциклічного кільця, що складається з 9 чи 10 атомів карбону, заміщених гідрогеном. Приклади включають, без обмеження, циклопропіл, циклопентил, циклогексил чи циклогептил.

Термін "одновалентний гетероциклічний радикал" стосується насиченого чи частково ненасиченого кільця, яке містить п'ять чи шість атомів, з яких щонайменше один є атомом N, O чи S, і яке необов'язково містить додаткові атоми N, O чи S; насиченого чи частково ненасиченого біциклічного кільця, яке складається з

дев'яти чи десяти атомів, з яких щонайменше один є атомом N, O чи S і яке необов'язково містить додаткові атоми N, O чи S. Приклади включають, без обмеження, піролініл, піролідиніл, 1,3-діоксоланіл, імідазолініл, імідазолідиніл, піразолініл, піразолідиніл, піперидиніл, морфолініл чи піперазиніл.

Термін "арил" стосується фенільної чи нафтильної групи.

Термін "гетероарил" стосується ароматичної моноциклічної кільцевої системи, яка містить п'ять чи шість атомів, з яких щонайменше один є атомом N, O чи S, і яка необов'язково містить додаткові атоми N, S чи O; ароматичного біциклічного кільця, яке містить дев'ять чи десять атомів, з яких щонайменше один є атомом N, O чи S, і яке необов'язково містить додаткові атоми N, S чи O. Приклади включають, без обмеження, фурил, тієніл, піроліл, оксазоліл, тiazоліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, індазоліл, бензо[b]тієніл, хінолініл, ізохінолініл чи хіназолініл.

У тих випадках, коли терміни "арил" та "гетероарил" використовуються окремо чи як частина назви замісника (напр., арилоксигрупа, гетероарилоксигрупа і т.д.), зазначені арил чи гетероарил можуть бути необов'язково заміщеними одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, гідроксильної групи, ціаногрупи, C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкоксигрупи та нітрогрупи; крім того, арил чи гетероарил можуть також бути необов'язково заміщені однією фенільною групою (яка може бути необов'язково заміщеною одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, гідроксильної групи, ціаногрупи, C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкоксигрупи та нітрогрупи), якщо замісники на арильній чи гетероарильній групі не визначені інакше.

Якщо термін "алкіл", "арил" чи "гетероарил" використовується у назві замісника чи входить до його префіксу (напр., гетероарил-(C₁₋₆)-алкіл), його слід тлумачити як такий, що включає обмеження, вказані вище для "алкілу", "арилу" та "гетероарилу". Вказана кількість атомів карбону (напр., C₁₋₆) має стосуватися незалежно кількості атомів карбону в алкільному чи циклоалкільному фрагменті або в алкільній частині більшого за розміром замісника, у префіксі якого зазначений алкіл.

Термін "галоген" повинен включати йод, бром, хлор та флюор.

Термін "суб'єкт" в тому значенні, що використовується тут, стосується тварини, краще, ссавця, найкраще, людини, яка є об'єктом лікування, спостереження чи експерименту.

Термін "терапевтично ефективна кількість" в тому значенні, що використовується тут, позначає таку кількість активної сполуки чи фармацевтичного агента, яка викликає біологічну чи медичну відповідь у тканинній системі, тварині чи людині, бажану для дослідника, ветеринара, лікаря чи іншого клінічного працівника, що включає полегшення симптомів хвороби чи розладу, лікування яких проводиться.

В тому значенні, що використовується тут, термін "композиція" має охоплювати продукт, який включає визначені інгредієнти у визначеній кількості, а також будь-який продукт, утворений, прямо чи опосередковано, з комбінацій визначених інгредієнтів у визначеній кількості.

Нові сполуки за даним винаходом є корисними модуляторами опіоїдних рецепторів. Зокрема, певні сполуки є агоністами опіоїдних рецепторів, придатними для лікування чи полегшення таких станів, як біль та шлунково-кишкові розлади. Приклади болю, що мають бути включені до обсягу даного винаходу, включають, без обмеження, центрально медійований біль, периферично медійований біль, структурний біль чи біль, асоційований з ушкодженнями м'яких тканин, біль, асоційований з розвитком хвороби, невропатичний біль та гострий біль, такий як спричинений гострим ушкодженням, травмою чи хірургічним втручанням, і хронічний біль, такий як спричинений невропатичними больовими станами, діабетичною периферичною невропатією, постгерпетичною невралгією, тригемінальною невралгією, післяінсультними больовими синдромами або гістаміновим головним болем чи мігренню. Приклади шлунково-кишкових розладів, що мають входити до обсягу даного винаходу, включають, без обмеження, діареїні синдроми, розлади моторики, такі як післяопераційна непрохідність кишечника та запор, і вісцеральний біль. Також, певні сполуки за даним винаходом є агоністами опіоїдних рецепторів, придатними для лікування чи поліпшення таких станів, як біль та шлунково-кишкові розлади.

Даний винахід також пропонує фармацевтичні композиції, що включають одну чи кілька сполук за даним винаходом у поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм. Краще, ці композиції мають вигляд дозованих лікарських форм, таких як таблетки, пілюлі, капсули, порошки, гранули, стерильні розчини чи суспензії для парентерального введення, дозовані аерозольні чи рідинні спреї, краплі, ампули, автоінжекторні пристрої чи супозиторії, призначених для орального, парентерального, інтраназального, сублінгвального чи ректального введення, або для введення шляхом інгаляції чи інсуфляції. За іншим варіантом, композиція може мати форму, придатну для введення раз на тиждень чи раз на місяць; наприклад, нерозчинна сіль активної сполуки, така як деканоатна сіль, може бути адаптована для створення препарату депо для внутрішньом'язової ін'єкції. Для виготовлення твердих композицій, таких як таблетки, основний активний інгредієнт змішують з фармацевтичним носієм, наприклад, звичайними інгредієнтами для таблетування, такими як кукурудзяний крохмаль, лактоза, сахароза, сорбіт, тальк, стеаринова кислота, стеарат магнію, дикальційфосфат чи камеді та інші фармацевтичні розріджувачі, наприклад, вода, з утворенням твердої композиції попередньо визначеного складу, що містить гомогенну суміш сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. Коли говориться, що ці композиції попередньо визначеного складу є гомогенними, це означає, що активний інгредієнт є рівномірно диспергованим у композиції, так що композиція може бути легко розділена на дозовані форми рівної ефективності, такі як таблетки, пілюлі та капсули. Цю тверду композицію попередньо визначеного складу згодом ділять на дозовані лікарські форми описаного вище типу, які містять від 5 до близько 1000мг активного інгредієнта за даним винаходом. Таблетки чи пілюлі нової композиції можуть мати нанесене покриття чи бути у інший спосіб оброблені для одержання дозованої форми, що має переваги пролонгованої дії. Наприклад, таблетка чи пілюля може включати внутрішній дозований та зовнішній дозований компоненти, причому останній утворює оболонку навколо першого. Два компоненти можуть бути розділені шаром ентросолюбільного покриття, яке має запобігати дезінтеграції у шлунку і дозволяє внутрішньому компоненту надходити інтактним до дванадцятипалої кишки чи мати уповільнене вивільнення. Для таких ентросолюбільних шарів чи покриттів можуть бути використані різноманітні матеріали, які

включають ряд полімерних кислот та такі матеріали, як шелак, цетиловий спирт та ацетат целюлози.

Рідкі форми, до складу яких можуть бути введені нові композиції за даним винаходом, призначені для введення перорально чи шляхом ін'єкції, включають водні розчини, сиропи з придатними смаковими домішками, водні чи масляні суспензії та ароматизовані емульсії з їстівними маслами, такими як бавовняна олія, кунжутна олія, кокосова олія чи арахісова олія, а також еліксири та подібні фармацевтичні носії. Придатні диспергувальні чи суспендувальні агенти для водних суспензій включають синтетичні та природні смоли, такі як трагакант, гуміарабік, альгінат, декстран, натрієву сіль карбоксиметилцелюлози, метилцелюлозу, полівінілпіролідон чи желатин.

Спосіб лікування болю чи шлунково-кишкових розладів, описаний в даному винаході, може бути здійснений також з використанням фармацевтичної композиції, що включає будь-які сполуки, описані тут, та фармацевтично прийнятний носій. Фармацевтична композиція може містити від приблизно 5мг до 1000мг, краще, від приблизно 10 до 500мг, сполуки, і може бути виготовлена у будь-якій формі, придатній для вибраного шляху введення. Носії включають необхідні та інертні фармацевтичні ексципієнти, включаючи, без обмеження, зв'язуючі, суспендувальні агенти, змашувальні речовини, смакові добавки, підсолоджувачі, консерванти, барвники та матеріали покриття. Композиції, придатні для перорального введення, включають тверді форми, такі як пілулі, таблетки, таблетки у вигляді капсул, капсули (кожна з яких включає композиції з негайним вивільненням, з вивільненням через певний проміжок часу та з уповільненим вивільненням), гранули та порошки, і рідкі форми, такі як розчини, сиропи, еліксири, емульсії та суспензії. Форми, придатні для парентерального введення, включають стерильні розчини, емульсії та суспензії.

Краще, сполуки за даним винаходом можуть бути введені у вигляді разової добової дози, або ж загальна добова доза може бути введена кратними дозами два, три чи чотири рази на добу. Крім того, сполуки за даним винаходом можуть бути введені у інтраназальній формі шляхом локального застосування придатних інтраназальних носіїв, або за допомогою трансдермальних шкірних пластирів, добре відомих пересічним фахівцям в цій області техніки. При введенні у формі системи для трансдермальної доставки, процес введення дози протягом періоду її введення буде, звичайно, безперервним, а не періодичним.

Наприклад, для перорального введення у формі таблетки чи капсули, активний компонент лікарського засобу може бути поєднаний з нетоксичним фармацевтично прийнятним інертним носієм для орального введення, таким як етанол, гліцерин, вода і т.п. Крім того, коли це бажано чи потрібно, суміш може також включати придатні зв'язуючі, змашувальні речовини, розпушувальні агенти та барвні агенти. Придатні зв'язуючі включають, без обмеження, крохмаль, желатин, природні цукри, такі як глюкоза чи бета-лактоза, цукристі речовини кукурудзи, природні та синтетичні смолисті речовини, такі як гуміарабік, трагакант чи олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію і т.п. Розпушувальні речовини включають, без обмеження, крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову смолу і т.п.

Рідкі форми можуть включати відповідно ароматизовані суспендувальні чи диспергувальні агенти, такі як синтетичні та природні смоли, наприклад, трагакант, гуміарабік, метилцелюлозу і т.п. Для парентерального введення, кращими є стерильні суспензії та розчини. Якщо бажаним є внутрішньовенне введення, використовують ізотонічні препарати, які звичайно містять придатні консерванти.

Сполука за даним винаходом може бути введена також у формі систем ліпосомальної доставки, таких як малі одношарові везикули, великі одношарові везикули та багатошарові везикули. Ліпосоми можуть бути виготовлені з різноманітних фосфоліпідів, таких як холестерин, стеариламін чи фосфатидилхоліні.

Даний винахід включає спосіб лікування розладу, модульованого опіоїдними рецепторами. Варіантом реалізація даного винаходу є спосіб лікування болю чи шлунково-кишкових розладів або будь-яких інших розладів, модульованих опіоїдними рецепторами.

Таким чином, даний винахід пропонує спосіб використання сполук за винаходом як модуляторів опіоїдних рецепторів, який включає введення суб'єкту будь-яких визначених тут сполук у терапевтично ефективній кількості. Сполука може бути введена суб'єкту, що потребує лікування, будь-яким звичайним шляхом введення, включаючи, без обмеження, оральний, назальний, сублінгвальний, очний, трансдермальний, ректальний, вагінальний та парентеральний (тобто, підшкірний, внутрішньом'язовий, інтрадермальний, внутрішньовенний і т.д.).

Терапевтично ефективна кількість для використання сполук за даним винаходом чи їхніх фармацевтичних композицій включає діапазон доз від приблизно 0,001мг до приблизно 1000мг, зокрема, від приблизно 0,1мг до приблизно 500мг, або, ще краще, від приблизно 1мг до приблизно 250мг активного інгредієнта за добу для людини середньої ваги (70кг).

Для орального введення, фармацевтичну композицію краще виготовляють у формі таблетки, що містить 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 та 500 міліграмів активного інгредієнта, з метою симптоматичного регулювання дози для суб'єкта, що одержує лікування. Краще, сполуки за даним винаходом можуть бути введені у разовій добовій дозі, або загальна добова доза може бути розділена на кратні дози для введення два, три чи чотири рази на добу.

Фахівцю в цій області зрозуміло, що терапевтично ефективна доза активної сполуки за винаходом чи її фармацевтичної композиції буде змінюватися у залежності від бажаного ефекту. Тому, оптимальні дози для введення можуть бути легко визначені і будуть змінюватися у залежності від конкретної сполуки, що використовується, шляху введення, активності препарату та стадії хворобливого стану. Крім того, фактори, асоційовані з конкретним суб'єктом, що одержує лікування, включаючи вік, вагу, режим харчування суб'єкта та час введення, викликатимуть потребу регулювання дози до належного терапевтичного рівня. Дозування лікарського засобу пацієнту можна контролювати звичайними засобами, відомими фахівцям, такими як контроль рівнів лікарського засобу у крові пацієнта.

Сполуки за даним винаходом можуть бути введені з використанням будь-якої з описаних вище композицій та схем введення або з використанням композицій та схем дозування, відомих фахівцям, якщо застосування сполук за винаходом як модуляторів опіоїдних рецепторів вважається потрібним для суб'єкта, що потребує лікування.

Терміни, що використовуються в описі винаходу, є загально застосовними і відомі фахівцям в цій області техніки. Аббревіатури, що використовуються тут, мають такі значення:

ДМФ= N,N-диметилформамід

CBZ= бензилоксикарбоніл

BOC= т-бутоксикарбоніл

TFA= трифлюороцтова кислота

TMSI= триметилсилілідрид

EDCI= 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідро хлорид

HOBT= 1-гідроксибензотриазол

NMM= N-метилморфолін

DXM= дихлорметан

DPPF= 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен

PuBOP= бензотриазол-1-ілокси-трис-піролідинофосфонію гексафлюорофосфат

DIPEA= діізопропілетиламін

Загальні методи синтезу

Типові сполуки за даним винаходом можуть бути синтезовані у відповідності до загальних методів синтезу, описаних нижче, та проілюстровані на наведених схемах. Оскільки ці схеми є ілюстраціями, винахід не слід тлумачити як обмежений описаними хімічними реакціями та умовами. Синтез різних вихідних матеріалів, що використовуються в схемах, є цілком доступним фахівцям в цій області.

Схема А

Деякі гетероциклічні проміжні сполуки за даним винаходом можуть бути синтезовані у спосіб, зображений на Схемі А нижче.

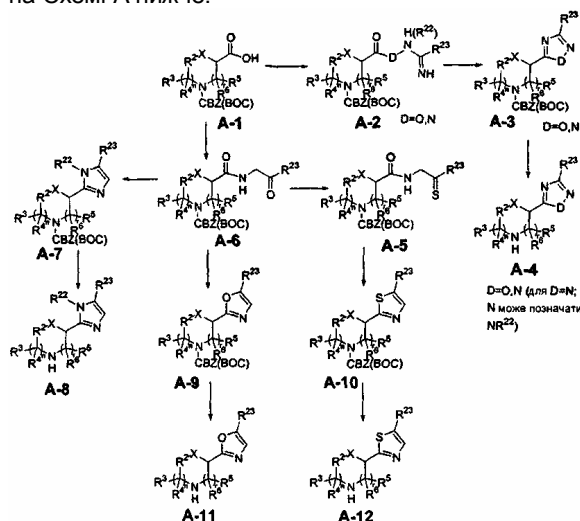


Схема А

Більш конкретно, карбонову кислоту формули А-1, комерційно доступну чи синтезовану за протоколами, описаними у науковій літературі, вводять до реакції сполучення з аміном формули $H-D-N(R^{22})-C(=NH)-R^{23}$, комерційно доступним чи синтезованим за протоколами, описаними у науковій літературі, де D вибирають з групи, що складається з O та N, з використанням стандартних умов сполучення карбодііміду, з утворенням сполуки формули А-2.

Сполуку формули А-2 потім циклізують до сполуки формули А-3 у присутності основи, такої як піридин, при нагріванні у нерозведеному стані, якщо D позначає O, або у придатному розчиннику, такому як ксиол, якщо D позначає N.

Після цього захисну групу у сполуці формули А-3 видаляють за умов, відомих фахівцям в цій області техніки, застосовних до конкретної використовуваної захисної групи. Наприклад, якщо як захисна група використовується BOC, то її видаляють шляхом обробки TFA, тоді як при використанні як захисної групи CBZ її видаляють шляхом обробки TMSI.

За іншим варіантом, сполуку формули А-1 вводять до реакції сполучення з аміном формули $NH_2CH_2C(O)R^{23}$ з використанням таких самих стандартних умов для реакції сполучення карбодііміду, як описано раніше, з утворенням сполуки формули А-6.

Сполука формули А-6 при нагріванні у присутності ацетату амонію у придатному розчиннику, такому як ксиол, циклізується з утворенням імідазолінової сполуки формули А-7, захисна група якої може бути видалена, як описано вище, або шляхом гідрогенлізу з використанням Pd та H_2 як альтернативним способом для захисної групи CBZ, з утворенням сполуки формули А-8.

За іншим варіантом, оксазолінолії сполуки формули А-9 можуть бути одержані шляхом обробки проміжної сполуки формули А-6 реагентом, таким як $POCl_3$. Видалення захисної групи, як описано вище, дає сполуки формули А-11.

Зрештою, проміжні сполуки формули А-6 можуть бути перетворені на відповідні тіокетони формули А-5 шляхом обробки реагентом Лоусона (2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3-дитіа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфід). Тіокетони формули А-5 можуть бути потім циклізовані при нагріванні в оцтовій кислоті з утворенням тіазольних сполук формули А-10. Видалення захисної групи, як описано вище, дає сполуки формули А-12.

Схема В

Деякі гетероциклічні проміжні сполуки за даним винаходом можуть бути одержані у спосіб, зображений на Схемі В нижче.

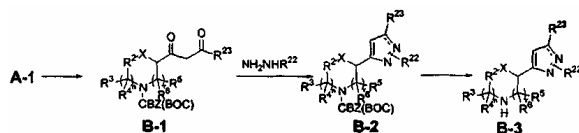


Схема В

Більш конкретно, піразолільні проміжні сполуки формули В-3 можуть бути одержані шляхом проведення спочатку перетворення сполуки формули А-1 на β -дикетон формули В-1. Це перетворення може бути здійснене через послідовність реакцій, як описано для субстратів амінокислотного типу у Tetrahedron 1992, 48, 8007-8022.

β -Дикетон формули В-1 може потім бути циклізований у відповідній кислоті, такий як оцтова кислота, при нагріванні, з утворенням піразолільних проміжних сполук формули В-2. Видалення захисної групи, як описано вище, дає цільові проміжні сполуки формули В-3.

Схема С

Деякі гетероциклічні проміжні сполуки за даним винаходом можуть бути одержані у спосіб, зображений на Схемі С нижче.

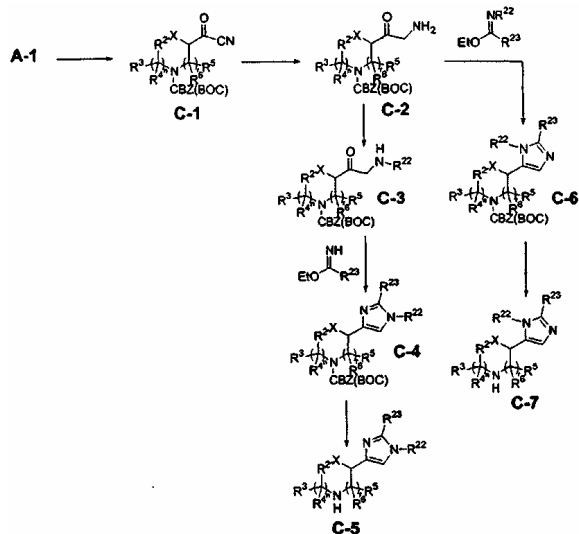


Схема С

Більш конкретно, імідазолільні проміжні сполуки формул С-5 та С-7 можуть бути одержані шляхом перетворення спочатку карбонової кислоти формули А-1 на ацилнітрил формули С-1 шляхом проведення реакції кислоти з реагентом, таким як $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CN}$, у присутності аміну, такого як Et_3N .

Ацилнітрил згодом відновлюють до аміну формули С-2 в умовах гідратування у присутності придатного паладієвого каталізатора, а також у присутності кислоти, такої як AcOH .

Первинний амін формули С-2 потім піддають відновному алкілюванню в стандартних умовах, наприклад, шляхом обробки альдегідом формули RCHO , з наступною обробкою відновником, тким як $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$, з утворенням сполуки формули С-3.

Сполуку формули С-3 потім циклізують до імідазолільної сполуки формули С-4 за реакцією з імідатною сполукою формули $\text{EtOC}(\text{NH})\text{R}^{23}$. Видалення захисної групи, як описано на Схемі А, дає сполуки формули С-5.

За іншим варіантом, сполуки формули С-2 можуть бути циклізовані з імідатною сполукою формули $\text{EtOC}(\text{NR}^{22})\text{R}^{23}$ з утворенням сполук формули С-6. Видалення захисної групи, як описано на Схемі А, дає сполуки формули С-7.

Схема D

Деякі гетероциклічні проміжні сполуки за даним винаходом можуть бути одержані у спосіб, зображений на Схемі D нижче.

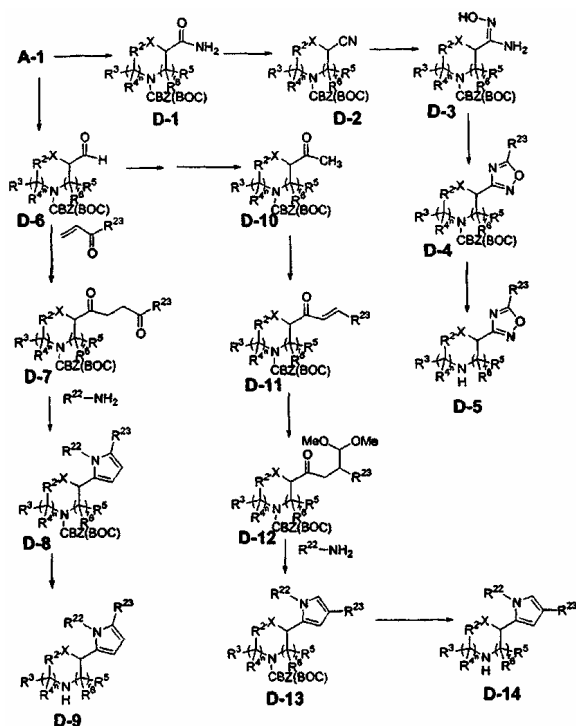


Схема D

Більш конкретно, деякі оксадіазольні проміжні сполуки формули D-5 можуть бути синтезовані шляхом одержання спочатку первинної амідосполуки формули D-1 шляхом сполучення карбонової кислоти формули A-1 з аміаком з використанням карбодіімідного реагенту сполучення, такого як EDC.

Сполуку формули D-1 потім обробляють реагентом формули Cl₃C(O)Cl у присутності аміну, такого як Et₃N з утворенням нітрилу формули D-2.

Нітрil формули D-2 потім перетворюють на сполуку формули D-3 за реакцією з реагентом, таким як гідроксиламін.

Сполуку формули D-3 потім постадійно циклізують до оксадіазолу формули D-4 шляхом проведення першої реакції з хлорангідридом кислоти формули R²³C(O)Cl, а потім нагрівання у основі, такий як піридин і т.п. Видалення захисної групи, як зображено на Схемі A, дає сполуки формули D-5.

За іншим варіантом, піролільні проміжні сполуки формули D-8 можуть бути одержані шляхом відновлення сполуки формули A-1 до альдегіду формули D-6. Це перетворення може бути здійснене постадійно шляхом обробки кислоти N-метилметоксиламіном у присутності реагенту сполучення, такого як EDC, а також у присутності необхідної для реакції сполучення домішки, такої як HOBT, з наступним відновленням одержаної проміжної сполуки відновним реагентом, таким як літійалюмінійгідрид (LiAlH₄).

Сполуку формули D-6 потім перетворюють на дикетосполуку D-7 шляхом обробки альдегіду ненасиченим кетонном формули CH=CH-C(O)R у присутності каталізатора.

Дикетосполуку формули D-7 потім циклізують з аміном формули R²²-NH₂ шляхом нагрівання у кислоті, такий як AcOH, з утворенням піролільної сполуки формули D-8. Видалення захисної групи, як зображено на Схемі A, дає сполуки формули D-9.

Інший тип піролільної проміжної сполуки - сполука формули D-14 - може бути одержаний шляхом проведення реакції сполуки формули D-6 з реагентом Грин'єра з наступним окисненням одержаної спиртової проміжної сполуки з утворенням сполуки формули D-10.

Метилкетон формули D-10 потім піддають альдольній конденсації з альдегідом формули R²³C(O)H з наступним видаленням води для одержання сполуки формули D-11.

Сполуку формули D-11 потім піддають тристадійному перетворенню на сполуку формули D-12. Спочатку, сполуку формули D-11 вводять до реакції Міхаєля з аніоном реагенту, такого як нітрометан, у присутності основи. Одержану проміжну сполуку потім вводять до реакції з основою і згодом гасять спиртовим розчинником, таким як метанол, етанол і т.п., у присутності кислоти, з утворенням сполуки формули D-12.

Сполуку формули D-12 потім циклізують при нагріванні у кислоті, такий як AcOH, у присутності аміну формули R²²-NH₂ з утворенням сполуки формули D-13. Видалення захисної групи, як зображено на Схемі A, дає сполуки формули D-14.

Всі хімічні процеси, зображені на Схемі D, що приводять до утворення піролільних проміжних сполук D-8 та D-14, більш детально описані у літературі (J. Mod. Chem. 2000, 43, 409-419).

Схема E

Деякі гетероциклічні проміжні сполуки за даним винаходом можуть бути одержані у спосіб, зображений на Схемі E нижче.

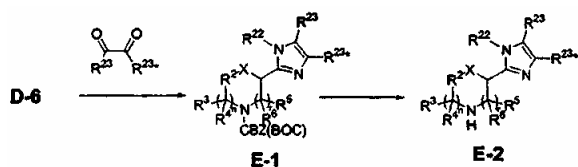
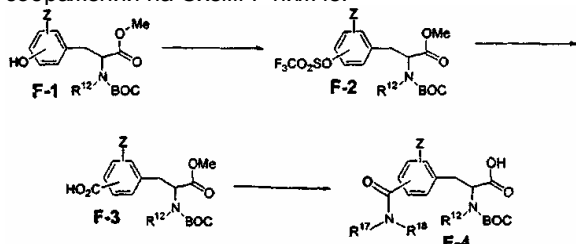


Схема E

Більш конкретно, імідазолільні проміжні сполуки формули E-2 можуть бути одержані за реакцією сполуки формули D-6 з дикетосполукою формули $R^{23}C(O)C(O)R^{23}$, де замісники R^{23} можуть бути однаковими чи різними, у присутності такого реагенту, як ацетат амонію, а також у присутності кислоти, такої як $AcOH$, при нагріванні, з утворенням сполуки формули E-1. Видалення захисної групи, як зображено на Схемі A, дає сполуки формули E-2.

Схема F

Деякі проміжні сполуки карбонових кислот за даним винаходом можуть бути одержані у спосіб, зображений на Схемі F нижче.



Більш конкретно, метиловий складний ефір формули F-1 може бути перетворений на відповідний трифлат шляхом обробки реагентом формули $(CF_3SO_2)_2NC_6H_5$ у присутності основи, такої як Et_3N , з утворенням сполуки формули F-2.

Трифлат формули F-2 згодом перетворюють на карбонову кислоту формули F-3 шляхом обробки газоподібним монооксидом карбону у присутності паладієвого каталізатора, такого як $Pd(OAc)_2$, а також у присутності основи, такої як карбонат калію, та у присутності реагенту, такого як DPPF, у розчиннику, такому як ДМФ.

Кислоту формули F-3 потім вводять до реакції сполучення з аміном формули $HNR^{17}R^{18}$ при стандартних умовах реакції сполучення пептидів з використанням реагенту сполучення, такого як $RuBOP$, у присутності необхідної для реакції сполучення домішки, такої як $HOBT$, з наступним гідролізом метилового складного ефіру основою, такою як $LiOH$, у водному розчиннику, такому як водний ТГФ і т.п., з утворенням цільової проміжної сполуки формули F-4.

Сполука формули F-4 може бути використана, як зазначено у описаних далі схемах, або вона може бути використана у описаних далі схемах після видалення захисної групи в стандартних умовах, відомих фахівцям.

Схема G

Деякі проміжні сполуки карбонових кислот за даним винаходом можуть бути одержані у спосіб, зображений на Схемі G нижче.

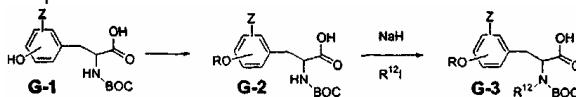


Схема G

Сполуку карбонової кислоти формули G-1 вводять в реакцію з електрофільним реагентом, таким як алкілідрид чи бензилбромід і т.п., у присутності основи, такої як NaH , з утворенням заміщеної оксисполуки формули G-2.

Сполуку формули G-2 потім далі вводять у реакцію з електрофільним реагентом, таким як сполука формули $R^{12}I$, у присутності основи, такої як NaH , з утворенням проміжної сполуки формули G-3.

Сполука формули G-3 може бути використана, як зазначено у описаних далі схемах, або вона може бути використана у описаних далі схемах після видалення захисної групи в стандартних умовах, відомих фахівцям.

Схема H

Деякі цільові сполуки за даним винаходом можуть бути одержані згідно зі способом, зображеним на Схемі H нижче.

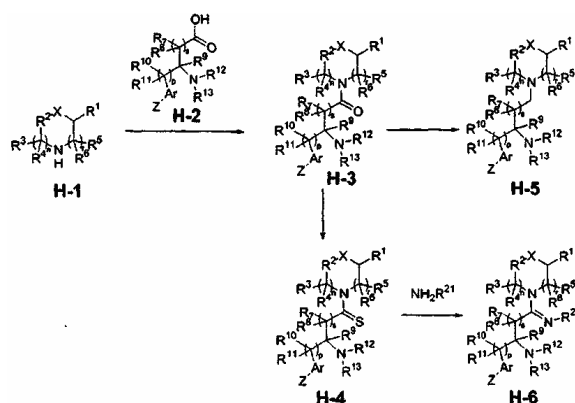


Схема Н

Більш конкретно, деякі сполуки за даним винаходом можуть бути одержані шляхом проведення реакції сполучення проміжної сполуки формули H-1, синтез якої був описаний у попередніх схемах для різних замісників R¹, з карбоною кислотою формули H-2, в стандартних умовах проведення реакції сполучення пептидів, таких як у присутності реагенту сполучення, такого як EDC чи PyBor, а також у присутності необхідної для проведення реакції сполучення домішки, такої як НОВТ, з утворенням сполуки формули H-3.

Сполуку формули H-3 можна обробити реагентом Лоусона з утворенням цільової сполуки формули H-4, яку згодом можна ввести у реакцію з аміном формули NH₂R²¹ для одержання, додатково, цільової сполуки формули H-6.

За іншим варіантом, сполука формули H-3 може бути відновлена за допомогою відновника, такого як боран, з утворенням цільової сполуки формули H-5.

Схема I

Деякі цільові сполуки за даним винаходом можуть бути одержані у спосіб, зображений на Схемі I нижче.

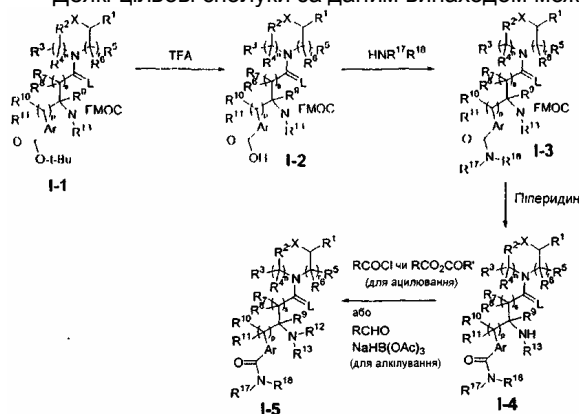


Схема I

Більш конкретно, захисна група сполуки формули 1-1 може бути видалена шляхом обробки кислотою, такою як TFA, HCl і т.п., з утворенням сполуки формули 1-2.

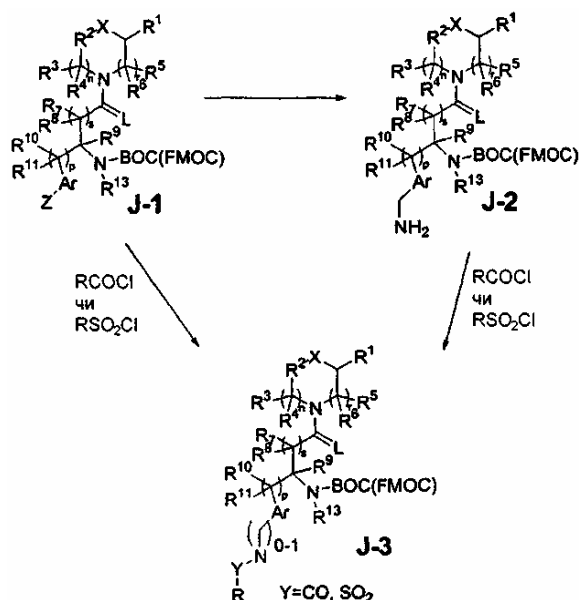
Сполука формули 1-2 може бути далі введена в реакцію сполучення з аміном в стандартних умовах проведення реакції сполучення пептидів, як описано вище, з утворенням сполуки формули 1-3.

Видалення захисної групи сполуки формули 1-3 може бути здійснене шляхом обробки сполуки основою, такою як піперидин, з утворенням сполуки формули 1-4.

Сполука формули 1-4 може бути далі ацилована за допомогою придатного реагенту, такого як хлорангідрид кислоти формули RC(O)Cl або ангідрид формули RCO₂C(O)R', з утворенням сполуки формули 1-5, де R¹² позначає ацильну групу. За іншим варіантом, сполука формули 1-4 може бути піддана відновному алкілюванню альдегідом формули RCHO у присутності відновника, такого як NaB(OAc)₃H, з утворенням сполуки формули 1-5, де R¹² позначає алкільну групу.

Схема J

Деякі цільові сполуки за даним винаходом можуть одержані у спосіб, зображений на Схемі J нижче.



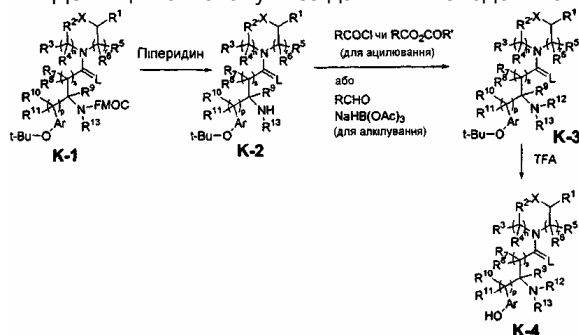
Більш конкретно, сполука формули J-1, у якій Z позначає CN, може бути відновлена до сполуки формули J-2 з використанням стандартних умов гідрування, відомих фахівцям в цій області.

Сполука формули J-2 може бути згодом функціоналізована за реакцією з хлорангідридом кислоти формули $RC(O)Cl$ з утворенням ацилованих аміносполук формули J-3, у яких Y позначає CO і присутня одна метиленова група. За іншим варіантом, сполука формули J-2 може бути введена до реакції з сульфонілхлоридом формули RSO_2Cl з утворенням сульфонаміду формули J-3, де Y позначає SO_2 і присутня одна метиленова група.

За іншим варіантом, якщо Z позначає аміногрупу, сполука формули J-1 може бути далі функціоналізована за реакцією з хлорангідридом кислоти формули $RC(O)Cl$ з утворенням ацилової аміносполуки формули J-3, у якій Y позначає CO і немає метиленових груп. За іншим варіантом, сполука формули J-1 може бути введена до реакції з сульфонілхлоридом формули RSO_2Cl з утворенням сульфонаміду формули J-3, де Y позначає SO_2 і немає метиленових груп.

Схема K

Деякі цільові сполуки за даним винаходом можуть бути одержані у спосіб, зображений на Схемі K нижче.



Більш конкретно, захисна група сполуки формули K-1 може бути видалена з використанням стандартних умов видалення захисних груп, відомих фахівцям в цій області техніки, з утворенням сполуки формули K-2.

Сполука формули K-2 може бути далі ацилована за допомогою придатного реагенту, такого як хлорангідрид кислоти формули $RC(O)Cl$ або ангідрид формули $RCO_2C(O)R'$, з утворенням сполуки формули K-3, де R^{12} позначає ацильну групу. За іншим варіантом, сполука формули K-2 може бути піддана відновному алкілюванню альдегідом формули $RCHO$ у присутності відновника, такого як $NaBH(OAc)_3H$, з утворенням сполуки формули K-3, де R^{12} позначає алکیلну групу. Видалення захисної групи, як описано вище, дає цільову сполуку формули K-4.

Схема L

Деякі проміжні сполуки за даним винаходом можуть бути одержані у спосіб, зображений на Схемі L нижче.

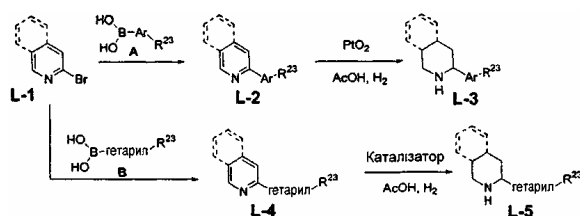


Схема L

Більш конкретно, деякі проміжні сполуки формул L-3 та L-5 можуть бути одержані шляхом проведення реакції сполучення за Сузукі комерційно доступного арил- чи гетероарилброміду, представленому, без обмеження, формулою L-1, з гетероарил- чи арилбороновою кислотою, представленою, без обмеження, сполуками формули A та B, з утворенням сполук формули L-2 чи L-4, відповідно. Аналогічно, сполука формули L-2 чи L-4 може бути відновлена з використанням стандартних умов гідрювання, відомих фахівцям, з утворенням проміжних сполук L-3 та L-5.

Використовуючи указані загальні схеми синтезу та описані проміжні сполуки, і змінюючи відповідні вихідні матеріали та реакційні умови, як це відомо фахівцям в цій області техніки, можна синтезувати відповідні сполуки за даним винаходом.

Конкретні приклади синтезу

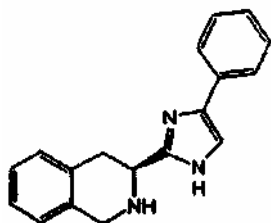
Конкретні сполуки, що є типовими для винаходу, можуть бути одержані, як описано у наведених далі прикладах, які приводяться лише для ілюстрації, не обмежуючи його. Не робилося спроб оптимізувати вихід продукту, одержуваного у будь-якій з реакцій. Фахівець в цій області знає, як збільшити такий вихід шляхом рутинних маніпуляцій з часом реакції, температурами, розчинниками та/або реагентами.

Якщо не вказано інше, спектри ^1H ЯМР реєструвалися з використанням інструмента Bruker AC-300. Мас-спектральні аналізи проводилися з використанням інструмента Fisons (Hewlett-Packard HPLC-спряжений МС-аналізатор з електророзпилюванням).

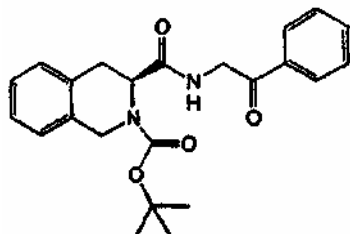
Синтез ключових проміжних сполук та вибрані приклади сполук

Приклад 1

3-(4-Феніл-1H-імідазол-2-іл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

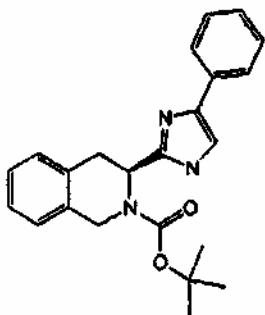


А. трет-Бутиловий складний ефір 3-(2-оксо-2-феніл-етилкарбамоїл)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонової кислоти



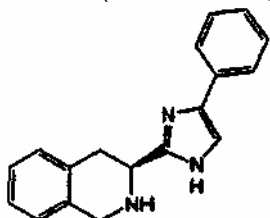
2-трет-Бутиловий складний ефір 3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2,3-дикарбонової кислоти (2,77г, 10ммоль) та 2-аміно-1-фенілетанон (1,71г, 10ммоль) і НОВТ (1-гідроксibenзотриазол) (2,70г, 20ммоль) розчиняють у дихлорметані (100мл). Розчин охолоджують до 0°C і додають (4-диметиламінобутил)етилкарбодіїмід (2,29г, 12ммоль), а потім NMM (N-метилморфолін) (1,31г, 13ммоль). Реакційну суміш потім нагрівають до кімнатної температури. Через 72 години реакційну суміш екстрагують водою, і органічну фазу екстрагують по черзі насиченим NaHCO_3 , 2Н лимонною кислотою та NaHCO_3 , осушають над MgSO_4 , фільтрують та концентрують, одержуючи названий у заголовку продукт у вигляді жовтої піни. За даними рідинної хроматографії (LC), сполука мала чистоту 86% (214нм) і використовувалася без додаткової очистки.

В. трет-Бутиловий складний ефір 3-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонової кислоти



Продукт, одержаний на Стадії А вище (3,55г, 9ммоль), NH_4OAc (ацетат амонію) (20,8г, 270ммоль) та AcOH (оцтову кислоту) (30мл) змішують при кімнатній температурі і реакційну суміш нагрівають на паровій бані протягом приблизно 3 годин. Реакційну суміш потім охолоджують до кімнатної температури та виливають у суміш льоду з водою (400г). До цієї суміші додають концентрований гідроксид амонію (50мл) та діетиловий ефір. Шари розділяють і водну фазу промивають другою порцією діетилового ефіру. Органічні фази об'єднують, осушають над MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску, одержуючи коричневу піну. Цей зразок очищають методом препаративної ВЕРХ, одержуючи очищену названу в заголовку сполуку у вигляді білого порошку. За даними РХ, зразок мав чистоту 96% на 214нм. Виміряна молекулярна вага (м.в.) (MH^+): 376.

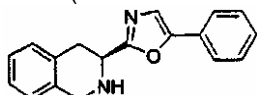
С. 3-(4-Феніл-1Н-імідазол-2-іл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін



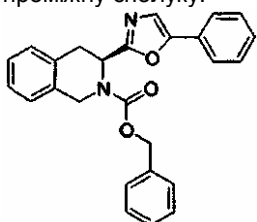
Трифлуороцтову кислоту (TFA) (4мл) охолоджують у пробірці до приблизно 0°C . До холодного розчинника додають потім продукт, одержаний на Стадії В вище (0,75г, 2ммоль). Реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури протягом приблизно 45 хвилин. Надлишок TFA видаляють у потоці газоподібного N_2 . Залишок розподіляють між дихлорметаном (15мл) та насиченим NaHCO_3 . Водну фазу потім знов екстрагують другою порцією дихлорметану і органічні фази об'єднують, осушають над MgSO_4 та фільтрують, одержуючи названу в заголовку сполуку у дихлорметановому розчині. Фільтрат використовують на наступній стадії без додаткової очистки чи виділення. Виміряна м.в. (MH^+): 276.

Приклад 2

3-(5-Фенілоксазол-2-іл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін



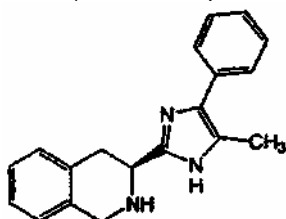
Дегідратація бензилового складного ефіру 3-(2-оксо-2-фенілетилкарбамоїл)-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-карбонової кислоти (синтезованого у спосіб, аналогічний трет-бутилового складного ефіру 3-(2-оксо-2-фенілетилкарбамоїл)-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-карбонової кислоти за Прикладом 1) з POCl_3 дає таку проміжну сполуку:



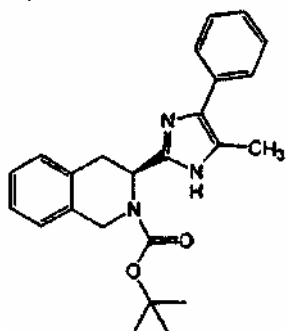
Групу CBZ легко видаляють з одержаного оксазолу шляхом обробки йодтриметилсиланом. Одержана нор-аміноксальна проміжна сполука може бути використана у синтезі різних типових сполук.

Приклад 3

3-(5-Метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін

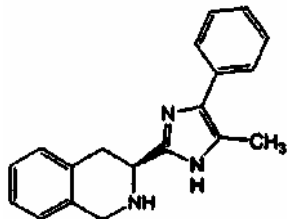


А. трет-Бутиловий складний ефір 3-(5-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-карбонової кислоти



трет-Бутиловий складний ефір 3-форміл-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонової кислоти (1,83г, 7ммоль) змішують з AcOH (25мл) і негайно додають 1-фенілпропан-1,2-діон (3,11г, 21ммоль) та NH₄OAc (13,49г, 175ммоль). Реакційну суміш потім поміщають на парову баню та нагрівають під атмосферою аргону протягом 20 хвилин. Реакційну суміш охолоджують на льодяній бані, а потім виливають у водно-льодяну суміш (44г). Одержану суміш підлговують додаванням концентрованого NH₄OH (50мл), а потім двічі екстрагують діетиловим ефіром (150мл кожна порція). Об'єднані органічні фази осушають над MgSO₄, фільтрують та концентрують, одержуючи сировий продукт. Цей матеріал очищають методом препаративної ВЕРХ, одержуючи названу в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. Виміряна м.в. (M⁺): 390.

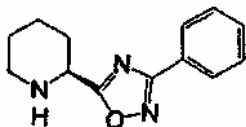
В. 3-(5-Метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін



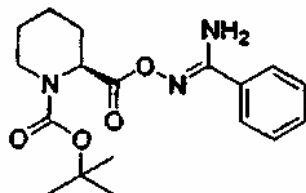
До розчину TFA (5мл), охолодженого до приблизно 0°C, додають сполуку, одержану на Стадії А вище (1,10г, 2,82ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом приблизно 30 хвилин. Реакційну суміш потім забирають з льодяної бані і залишають нагрітися до кімнатної температури. Надлишок TFA видаляють у потоці N₂. Залишок розподіляють між насиченим NaHCO₃ та дихлорметаном. Водну фазу промивають другою порцією дихлорметану і органічні фази об'єднують. Об'єднані органічні фази осушають над Na₂SO₄, а потім фільтрують, одержуючи названий у заголовку продукт у вигляді розчину в дихлорметані, який використовують без додаткової очистки чи виділення.

Приклад 4

(S)-2-(3-Феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)піперидин



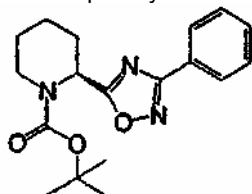
А. О-Ациламідоксим



Розчин (S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-піперидинкарбонової кислоти (0,229г, 1,00ммоль) та N-гідроксисбензамідину (0,140г, 1,03ммоль) у дихлорметані (10мл) охолоджують на льодяній бані. Через одну годину додають по черзі при перемішуванні НОВТ (0,27г, 2,0ммоль), NMM (0,24мл, 2,2ммоль) та EDCI (0,25г, 1,3ммоль) і одержаний жовтий розчин повільно нагрівають до кімнатної температури. Після зникнення вихідних матеріалів, яке контролюють методом тонкошарової хроматографії (ТШХ), реакцію гасять додаванням холодної води. Відокремлену органічну фазу промивають насиченим водним розчином NaHCO₃, 2Н водним розчином лимонної кислоти, насиченим водним розчином NaHCO₃ і осушають над Na₂SO₄. Після фільтрації та випаровування, залишок (0,216г яскраво-жовтої маслянистої рідини) піддають аналізу та визначають як О-ациламідоксим з достатнім ступенем чистоти (HPLC: 77% на 254nm, 75% на 214nm) для наступної реакції.

Мас-спектрометрія (МС) з іонізацією електророзпилюванням (ES⁺) (відносна інтенсивність): 348,3 (100) (M+1).

В. трет-Бутиловий складний ефір (S)-2-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)піперидин-1-карбонової кислоти

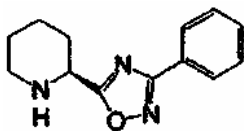


Розчин сирового О-ациламідоксиму (0,216г) у піридині (10мл) нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником. Через чотири години, за результатами аналізу методом ВЕРХ, реакція завершується. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та концентрують під вакуумом, одержуючи залишок, який піддають флеш-хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: гексан - EtOAc 3:1, об./об.). Одержують 0,132г [40% для двох стадій] оксадіазолу у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 1,48 [9H, с) перекривні 2H, м], 1,73 (2H, дт, J=13,4, 2,7Гц), 1,94 (1H, м), 2,38 (1H, д, J=13,4Гц), 3,04 (1H, шир.т), 4,11 (1H, шир.с), 5,65 (1H, шир.д), 7,44-7,56 (3H, м), 8,09 (2H, дд, J=7,4, 2,8Гц);

МС (ES⁺) (відносна інтенсивність): 274 (100) (M-tBu), 681 (85) (2M+Na).

С. (S)-2-(3-Феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)піперидин



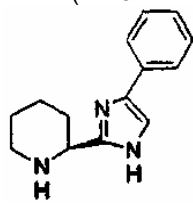
Охолоджений льодом розчин 10% TFA у дихлорметані додають однією порцією до t-Вос-захищеного піперидину (0,132г, 0,40ммоль). Реакцію поміщають на льодяну баню і повільно нагрівають до кімнатної температури. Після витрачання вихідних матеріалів, яке контролюють методом ТШХ, реакцію розводять ацетонітрилом та концентрують під вакуумом при температурі навколишнього середовища. Одержують 0,186г (100% для біс-TFA солі) названого у заголовку піперидину у вигляді воскоподібної речовини бежевого кольору. Аналіз методом ВЕРХ показав, що сировий продукт має чистоту 100% на 254нм і 214нм.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 1,72 (1H, шир.т), 1,89 (3H, м), 2,20 (1H, шир.дт), 2,42 (1H, шир.д), 3,17 (1H, шир.т), 3,59 (1H, шир.д), 4,68 (1H, дд, $J=9,7$, 3,5Гц), 7,41-7,53 (3H, м), 7,98 (2H, д, $J=8,1$ Гц);

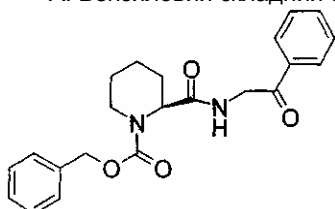
МС (ES^+) (відносна інтенсивність): 230 (100) ($\text{M}+1$).

Приклад 5

2-(4-Феніл-1H-імідазол-2-іл)піперидин

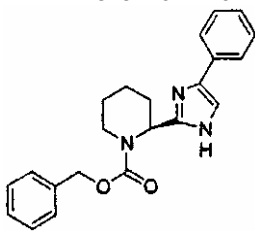


А. Бензиловий складний ефір 2-(2-оксо-2-фенілетилкарбамоїл)піперидин-1-карбонової кислоти



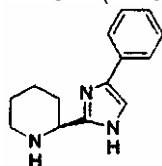
(S)-1-(Карбобензилокси)-2-піперидинкарбонову кислоту (15,8г, 60ммоль), 2-аміно-1-фенілетанону гідрохлорид (10,30г, 60ммоль) та НОВТ (1-гідроксибензотриазол) (16,20г, 120ммоль) змішують у дихлорметані (400мл). Перемішувану суміш охолоджують до 0°C , а потім додають (4-диметиламінобутил)етилкарбодіїмід (14,90г, 78ммоль) та NMM (N-метилморфолін) (7,27г, 72ммоль). Реакційну суміш потім нагрівають до кімнатної температури. Через 16 годин реакційну суміш обробляють водою, і одержану тверду речовину збирають на фільтрі. Органічну фазу фільтрату відокремлюють та промивають по черзі насиченим NaHCO_3 , 2Н лимонною кислотою та знов насиченим NaHCO_3 , а потім осушають над MgSO_4 , фільтрують та концентрують, одержуючи названий у заголовку продукт - бензиловий складний ефір 2-(2-оксо-2-фенілетилкарбамоїл)піперидин-1-карбонової кислоти у вигляді жовтої маслянистої рідини, яку використовують без додаткової очистки.

В. Бензиловий складний ефір 2-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



Бензиловий складний ефір 2-(2-оксо-2-фенілетилкарбамоїл)піперидин-1-карбонової кислоти (22,83г, 60ммоль), NH_4OAc (ацетат амонію) (63,5г, 824ммоль), AcOH (оцтову кислоту) (30мл) та ксилол (350мл) змішують при кімнатній температурі, і нагрівають при перемішуванні реакційної суміші на масляній бані при 165°C протягом приблизно 6 годин. Реакційну суміш потім охолоджують до кімнатної температури та виливають у розеол. Органічну фазу осушають над MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску, одержуючи 31,24г білуватого порошку. Цей зразок тритурують у діетиловому ефірі (100мл), фільтрують та промивають великою кількістю діетилового ефіру, одержуючи 15,12г (70% для двох стадій) бажаного продукту - бензилового складного ефіру 2-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини. Аналіз методом ВЕРХ показав, що сполука має чистоту 100% на 254нм і 98,1% на 214нм.

С. 2-(4-Феніл-1H-імідазол-2-іл)піперидин

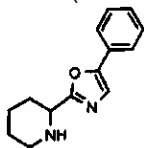


Бензиловий складний ефір 2-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбонової кислоти (7,50г, 20,75ммоль), суспендований в етанолі (200мл), поміщають у склянку Parr , що містить 0,75г 10% Pd/C , під шаром Ag . Зразок потім обробляють воднем протягом 48 годин при тиску 310кПа (45psi). Одержану суміш фільтрують крізь дікаліт та концентрують при зниженому тиску, одержуючи 5,45г коричневої маслянистої

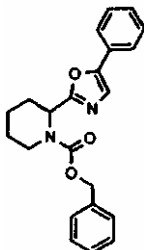
рідини. Цей матеріал тритувають по черзі з діетиловим ефіром, а потім з охолодженим льодом ацетонітрилом (10мл). Одержану тверду речовину збирають на фільтрі та промивають 5мл охолодженого льодом ацетонітрилу, одержуючи 2,86г (61 %) бажаного 2-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)піперидину у вигляді білої твердої речовини, яка має чистоту 99,6% за результатами ВЕРХ на 254 та 214нм. РХ/МС: Виміряна м.в. (МН⁺): 228.

Приклад 6

2-(5-Фенілоксазол-2-іл)піперидин

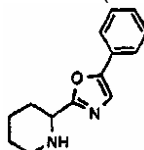


С. Бензиловий складний ефір 2-(5-фенілоксазол-2-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До 0,8г (2,0ммоль) бензинового складного ефіру 2-(2-оксо-2-фенілетилкарбамоїл)піперидин-1-карбонової кислоти додають 4мл оксихлориду фосфору. Одержану суміш нагрівають до 120°C під аргеном протягом однієї години. Суміш виливають на лід і доводять значення рН до ~7 додаванням розчину гідроксиду амонію. Одержаний розчин екстрагують три рази хлороформом. Об'єднані органічні екстракти осушають над сульфатом магнію та концентрують до бурого маслянистої рідини. Залишок розчиняють у метилехлориді та фільтрують крізь шар силікагелю. Фільтруючий матеріал потім промивають 5% розчином метанолу в хлороформі. Фільтрат концентрують до 0,56г (1,5ммоль, вихід сирової речовини 75%) бензинового складного ефіру 2-(5-фенілоксазол-2-іл)піперидин-1-карбонової кислоти у вигляді бурого маслянистої рідини. Масляниста рідина мала чистоту 80% за результатами аналізу методом РХ і використовувалася як є, без додаткової очистки.

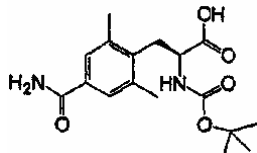
D. 2-(5-Фенілоксазол-2-іл)піперидин



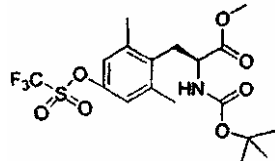
До розчину 0,56г (1,5ммоль) бензинового складного ефіру 2-(5-фенілоксазол-2-іл)піперидин-1-карбонової кислоти у 5мл хлороформу, охолодженого на льодяній бані під аргеном, додають 5мл триметилсилілідиду. Суміші дають повільно нагрітися до кімнатної температури та перемішують протягом п'яти годин. До реакційної суміші додають 10мл метанолу і одержану суміш залишають при перемішуванні при кімнатній температурі на 0,5 години. Одержану суміш розподіляють між діетиловим ефіром і 2Н хлористоводневою кислотою. Водний шар відокремлюють, підлугуюють 2Н гідроксидом натрію і екстрагують двічі діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти діетилового ефіру осушають над сульфатом магнію і концентрують до 0,20г (0,88ммоль, вихід 58%) жовтої маслянистої рідини. Масляниста рідина мала чистоту 98% за результатами аналізу методом РХ.

Приклад 7

(S)-2-трет-Бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіонова кислота



A. Метилловий складний ефір трифлюорметансульфонілфеніл)пропіонової кислоти



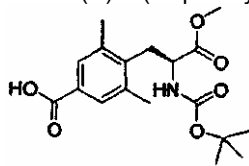
(S)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(2,6-диметил-4-

В холодний розчин Вос-L-(2,6-ди-Ме)Тур-ОМе (7,0г, 21,6ммоль) та N-фенілтрифлюорметансульфоніміду (7,9г, 22,0ммоль) у дихлорметані (60мл) додають триетиламін (3,25мл, 23,3ммоль). Одержаний розчин перемішують при 0°C протягом 1год. і повільно нагрівають до кімнатної температури. Після витрачання вихідних матеріалів, яке контролюють методом ТШХ, реакцію гасять додаванням води. Відокремлену органічну фазу промивають 1Н водним розчином NaOH, водою та осушають над Na₂SO₄ протягом ночі. Після фільтрації та випаровування, залишок очищають флеш-хроматографією на колонці (елюент: EtOAc-гексан=3:7, об./об.), одержуючи названий у заголовку трифлат, 9,74г, 99%;

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 1,36 (9H, c), 2,39 (6H, c), 3,06 (2H, д, J=7,7Гц), 3,64 (3H, c), 4,51-4,59 (1H, м), 5,12 (1H, д, J=8,5Гц), 6,92 (2H, c);

МС (ES⁺) (відносна інтенсивність): 355,8 (100) (М-Вос)⁺.

В. (S)-4-(2-трет-Бутоксикарбоніламіно-2-метоксикарбонілетил)-3,5-диметилбензойна кислота

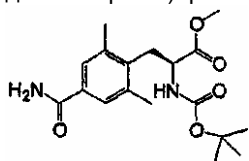


Крізь суспензію трифлату (9,68г, 21,3ммоль), K₂CO₃ (14,1г, 0,102ммоль), Pd(OAc)₂ (0,48г, 2,13ммоль) та 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцену (DPPF, 2,56г, 4,47ммоль) у ДМФ (48мл) барботують газоподібний СО протягом 15хв. Суміш нагрівають до 60°C протягом 8год. з балоном СО. Холодну суміш розподіляють між NaHCO₃ та EtOAc і фільтрують. Водний шар відокремлюють, підкислюють 10% водним розчином лимонної кислоти, екстрагують EtOAc і зрештою осушають над Na₂SO₄. Перекристалізація з EtOAc-гексану дає названу у заголовку кислоту, 7,05г, 94%;

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 1,36 (9H, c), 2,42 (6H, c), 3,14 (2H, J=7,4Гц), 3,65 (3H, c), 4,57-4,59 (1H, м), 5,14 (1H, д, J=8,6Гц), 7,75 (2H, c);

МС (ES⁺) (відносна інтенсивність): 251,9 (100) (М-Вос)⁺.

С. Метилловий складний ефір (S)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)пропіонової кислоти

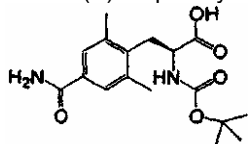


До перемішаного розчину бензойної кислоти зі стадії В (3,00г, 8,54ммоль), PyBOP (6,68г, 12,8ммоль) та НОВt (1,74г, 12,8ммоль) у ДМФ (36мл) додають DIPEA (5,96мл, 34,2ммоль) і NH₄Cl (0,92г, 17,1ммоль). Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 40хв., а потім розподіляють між водним розчином NH₄Cl та EtOAc. Відокремлену органічну фазу промивають 2Н водним розчином лимонної кислоти, насиченим водним розчином NaHCO₃ та розсоллом і осушають над Na₂SO₄ протягом ночі. Після концентрування, залишок очищають флеш-хроматографією на колонці (елюент: EtOAc), одержуючи названий у заголовку амід, 3,00г, 100%;

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 1,36 (9H, c), 2,39 (6H, c), 3,11 (2H, J=7,2Гц), 3,65 (3H, c), 4,53-4,56 (1H, м), 5,12 (1H, д, J=8,7Гц), 5,65 (1H, шир.с), 6,09 (1H, шир.с), 7,46 (2H, c);

МС (ES⁺) (відносна інтенсивність): 250,9 (100) (М-Вос)⁺.

Д. (S)-2-трет-Бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)-пропіонова кислота



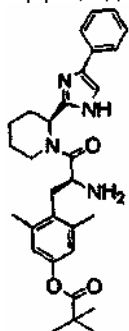
До охолоджуваного льодом розчину метилового складного ефіру зі Стадії С (2,99г, 8,54ммоль) у ТГФ (50мл) додають водний розчин LiOH (1Н, 50мл) і перемішують при 0°C. Після витрачання вихідних матеріалів, яке контролюють методом ТШХ, органічні розчинники видаляють і водну фазу нейтралізують охолодженою 1Н HCl при 0°C та екстрагують EtOAc, і зрештою осушають над Na₂SO₄ протягом ночі. Фільтрація та випаровування до сухого залишку дають названу у заголовку кислоту, 2,51г, 87%;

¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 1,30 (9H, c), 2,32 (6H, c), 2,95 (1H, дд, J=8,8, 13,9Гц), 3,10 (1H, дд, J=6,2, 14,0Гц), 4,02-4,12 (1H, м), 7,18-7,23 (2H, м), 7,48 (2H, c), 7,80 (1H, c);

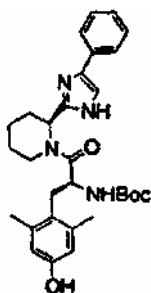
МС (ES⁺) (відносна інтенсивність): 236,9 (6) (М-Вос)⁺.

Приклад 8

4-{2-Аміно-3-оксо-3-[2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-піперидин-1-іл]пропіл}-3,5-диметилфенільний складний ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти

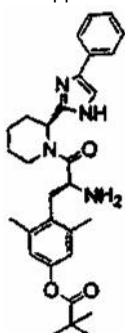


А. трет-Бутиловий складний ефір {1-(4-гідрокси-2,6-диметилбензил)-2-оксо-2-[2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]етил}карбамоїнової кислоти



До суміші 114мг (0,5ммоль) 2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)піперидину, 155мг (0,5ммоль) 2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-гідрокси-2,6-диметилфеніл)-пропіонової кислоти, 135мг (1,0ммоль) гідрату гідроксibenзотриазолу та 115мг (0,6ммоль) 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодііміду гідрохлориду додають 1мл диметилформаміду. Одержану суміш залишають при перемішуванні при кімнатній температурі під аргоном протягом ночі. Суміш розподіляють між етилацетатом та водою. Органічний шар відокремлюють, промивають лимонною кислотою, розчином бікарбонату натрію та водою, осушають над сульфатом магнію та концентрують. Одержують 214мг (0,41ммоль, вихід 82%) сирового продукту трет-бутилового складного ефіру {1-(4-гідрокси-2,6-диметилбензил)-2-оксо-2-[2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]етил}карбамінової кислоти, який використовують на наступній стадії без додаткової очистки.

В. 4-(2-Аміно-3-оксо-3-[2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-піперидин-1-іл]-пропіл)-3,5-диметилфенільний складний ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти



До розчину трет-бутилового складного ефіру {1-(4-гідрокси-2,6-диметилбензил)-2-оксо-2-[2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]етил}-карбамінової кислоти у 5мл хлороформу, охолоджуваному на льодяній бані під аргоном, додають 2,2-диметилпропіонілхлорид (62мкл, 0,5ммоль), а потім 75мкл (0,5ммоль) DBU. Суміш залишають повільно нагрітисся до кімнатної температури та перемішують протягом ночі. Аналіз методом РХ показує, що реакція закінчилася. До цієї суміші додають 1мл трифлюороцтової кислоти. Після перемішування протягом 2 годин, ця реакція, за даними РХ, була завершеною на ~50%. Додають ще 1мл трифлюороцтової кислоти. Після перемішування протягом ще години, аналіз методом РХ показав, що реакція закінчилася. Суміш концентрують та очищують за допомогою пристрою Gilson для препаративної РХ. Одержують 61мг (0,10ммоль, вихід 25%) продукту 4-{2-аміно-3-оксо-3-[2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]пропіл}-3,5-диметилфенільного складного ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти у вигляді білого порошку.

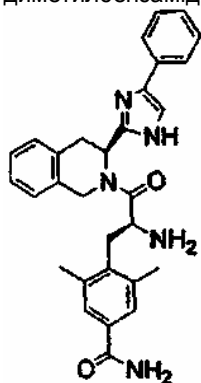
¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD): δ 1,08-1,75 (13H, м), 1,88-2,22 (3H, м), 2,41-2,69 (4H, м), 3,12-3,53 (3H, м), 4,57-5,02 (3H, м), 5,88 (0,3H, т), 6,60 (0,3H, с), 6,85 (1H, с), 7,39-7,88 (6H, м).

ТШХ (90:9:1, CHCl₃:MeOH:NH₄OH) R_f=0,50.

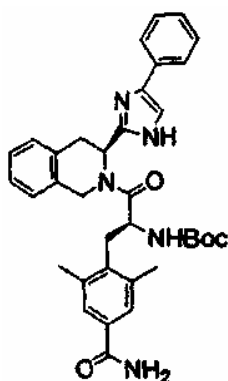
МС (ES⁺) (відносна інтенсивність): 503,0 (100).

Приклад 9

S,S-ізомер 4-{2-аміно-3-оксо-3-[3-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]пропіл}-3,5-диметилбензаміду

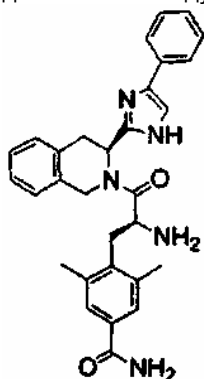


А. трет-Бутиловий складний ефір (1-(4-карбамоіл-2,6-диметилбензил)-2-оксо-2-[3-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]етил}-карбамінової кислоти



До суміші 220мг (0,8ммоль) 3-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну, 269мг (0,8ммоль) 2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоіл-2,6-диметилфеніл)пропіонової кислоти, 216мг (1,6ммоль) гідроксибензотриазолу гідрату та 184мг (0,96ммоль) 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодііміду гідрохлориду додають 3мл диметилформаміду. Одержану суміш залишають при перемішуванні на ніч при кімнатній температурі під аргоном. Суміш потім розподіляють між етилацетатом та водою. Органічний шар відокремлюють, осушають над сульфатом магнію та концентрують. Продукт, який є трет-бутиловим складним ефіром (1-(4-карбамоіл-2,6-диметил-бензил)-2-оксо-2-[3-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-етил}карбамінової кислоти, використовують на наступній стадії без додаткової очистки.

В. S,S-ізомер 4-{2-аміно-3-оксо-3-[3-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]пропіл}-3,5-диметилбензаміду



До 0,8ммоль трет-бутилового складного ефіру {1-(4-карбамоіл-2,6-диметил-бензил)-2-оксо-2-[3-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-етил}карбамінової кислоти, охолодженого на льодяній бані під аргоном, додають 3мл трифлюороцтової кислоти. Після перемішування протягом 3 годин, реакційну суміш концентрують та очищують за допомогою системи для препаративної РХ Gilson. Одержують 79мг (0,13ммоль) чистого S,S-ізомеру 4-{2-аміно-3-оксо-3-[3-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]пропіл}-3,5-диметилбензаміду та 58мг (0,09ммоль) суміші діастереомерів, загалом 137мг (0,22ммоль, вихід 28%). Дані для "чистого" ізомеру (може містити слідові домішки іншого ізомеру за результатами ТШХ):

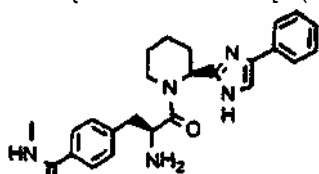
^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 1,85 (0,5H, дд), 2,13-2,51 (6H, м), 2,91 (0,4H, дд), 3,18-3,52 (4H, м), 3,70 (0,5H, д), 4,28-4,47 (1H, м), 4,60-5,06 (2,5H, м), 5,62 (0,5H, т), 6,95-7,90 (13H, м).

ТШХ (90:9:1, CHCl_3 :MeOH:NH₄OH) Rf=0,31 великий, 0,23 малий.

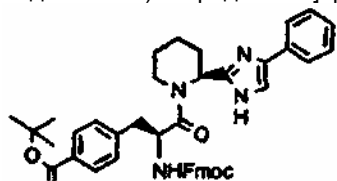
МС (ES⁺) (відносна інтенсивність): 494,1 (100).

Приклад 10

4-{2-Аміно-3-оксо-3-[2-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]пропіл}-N-метилбензамід



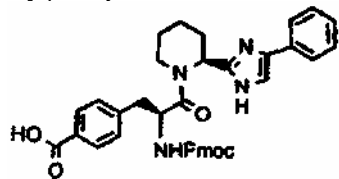
А. трет-Бутиловий складний ефір 4-(2-(9H-флуорен-9-ілметоксикарбоніл-аміно)-3-оксо-3-[2-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]пропіл)бензойної кислоти



До суміші 182мг (0,8ммоль) 2-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)піперидину, 390мг (0,8ммоль) трет-бутилового складного ефіру 4-[2-карбокси-2-(9H-флуорен-9-ілметоксикарбоніламіно)етил]бензойної кислоти, 216мг (1,6ммоль) 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодііміду гідрохлориду та 192мг гідрату 1-

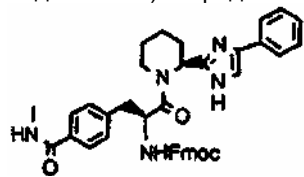
гідроксибензотриазолу додають 2,5мл диметилформаміду. Суміш залишають при перемішуванні при кімнатній температурі на ніч. Суміш потім розподіляють між етилацетатом та водою. Органічний шар відокремлюють, осушають над $MgSO_4$ та концентрують до 670мг сирового продукту.

В. 4-{2-(9H-Флуорен-9-ілметоксикарбоніламіно)-3-оксо-3-[2-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]пропіл}бензойна кислота



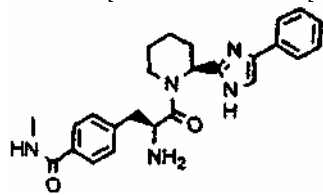
До 670мг продукту зі стадії А (неочищений, але гадано містить 0,8ммоль, за результатами попередньої реакції), охолодженого на льодяній бані під аргоном, додають 3мл трифлюороцтової кислоти. Одержаній суміші дають повільно нагрітись до кімнатної температури та перемішують протягом 5 годин. Суміш потім розподіляють між насиченим розчином $NaHCO_3$ та етилацетатом. Органічний шар відокремлюють, осушають над $MgSO_4$ та концентрують до 139мг білої твердої речовини (чистота 83% за даними PX). Водний шар екстрагують двічі етилацетатом і об'єднані органічні шари осушають над $MgSO_4$ та концентрують до 0,10г жовтої маслянистої рідини (чистота 70% за даними PX). Одержують загалом 239мг (0,37ммоль, вихід 47%) сирового названого у заголовку продукту.

С. 9H-Флуорен-9-ілметиловий складний ефір {1-(4-метилкарбамоїлбензил)-2-оксо-2-[2-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]етил}карбамінової кислоти



До суміші 150мг (0,23ммоль) продукту зі стадії В, 17мг (0,25ммоль) метиламіну гідрохлориду, 27мкл (0,25ммоль) N-метилморфоліну, 62мг (0,46ммоль) гідрату 1-гідроксибензотриазолу та 57мг (0,3ммоль) 1-[3-(диметиламіно)-пропіл]-3-етилкарбодііміду гідрохлориду додають 2мл диметилформаміду. Одержану суміш залишають при перемішуванні при кімнатній температурі під аргоном на 5,5 годин. Суміш розподіляють між етилацетатом та водою і розділяють. Органічний шар осушають над $MgSO_4$ та концентрують. Одержують 148мг (0,21ммоль, вихід 92%) сирового продукту.

Д. 4-{2-Аміно-3-оксо-3-[2-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]пропіл}-N-метилбензамід



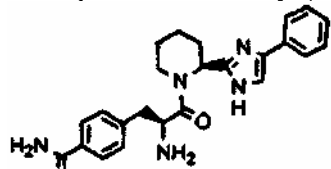
До розчину 148мг (0,21ммоль) продукту зі стадії С у 2мл хлороформу додають 2мл піперидину. Одержану суміш залишають при перемішуванні при кімнатній температурі під аргоном на 3,5 години. Реакційну суміш потім концентрують і залишок очищають за допомогою системи препаративної РХ Gilson. Продукт ліофілізують, одержуючи 47мг (0,08ммоль, вихід 48%) бажаного продукту у вигляді білого порошку, який гадано є TFA-сіллю.

1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 1,20-1,45 (2H, м), 1,50-1,80 (4H, м), 1,90-2,40 (2H, м), 2,90 (3H, д), 2,95-3,21 (2H, м), 3,78 (1H, м), 4,54 (1H, д), 5,12 (1H, с), 5,92 (1H, т), 7,28 (1H, д), 7,33-7,88 (10H, м).

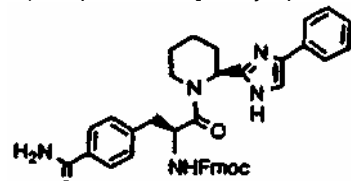
ТШХ (90:9:9, $CHCl_3$:MeOH:NH₄OH) R_f =0,33.

Приклад 11

4-{2-Аміно-3-оксо-3-[2-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]пропіл}-бензамід



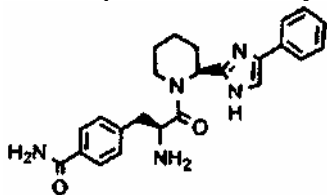
А. 9H-Флуорен-9-ілметиловий складний ефір {1-(4-карбамоїлбензил)-2-оксо-2-[2-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]етил}карбамінової кислоти



До суміші 138мг (0,5ммоль) 2-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)піперидину, 215мг (0,5ммоль) 3-(4-карбамоїлфеніл)-2-(9H-флуорен-9-ілметоксикарбоніламіно)-пропіонової кислоти, 135мг (1,0ммоль) гідрату

гідроксибензотриазолу, 115мг (0,6ммоль) 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодііміду гідрохлориду додають 2мл диметилформаміду. Одержану суміш залишають при перемішуванні при кімнатній температурі під аргонном на ніч. Суміш потім розподіляють між етилацетатом та водою. Органічний шар відокремлюють, осушають над MgSO_4 та концентрують до жовтої маслянистої рідини, яку використовують на наступній стадії без додаткової очистки.

В. 4-{2-Аміно-3-оксо-3-[2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]пропіл}-бензамід



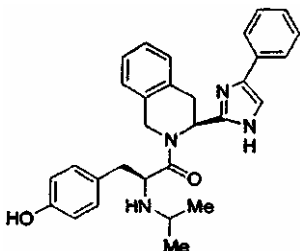
До розчину продукту зі стадії А (кількість якого гадано становить 0,5ммоль за результатами попередньої стадії) у 4мл хлороформу додають 1мл піперидину. Суміш залишають при перемішуванні на ніч при кімнатній температурі під аргонном. Суміш потім концентрують і залишок очищують за допомогою системи препаративної РХ Gilson. За результатами аналізу методом РХ, сполука була 88:12 сумішшю діастереомерів, у якій переважав S,S-ізомер (зображений). Одержано 48мг (0,083ммоль, вихід 17%) продукту у вигляді блідо-жовтого порошку, який гадано є TFA-сіллю.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 3,10-3,58 (4H, м), 4,20 (0,2H, д), 4,68-5,06 (3H, м), 5,33 (0,2H, м), 5,63 (1H, м), 5,85 (0,2H, м), 7,01-7,23 (2H, м), 7,25-7,67 (10H, м), 7,69-7,88 (3H, м).

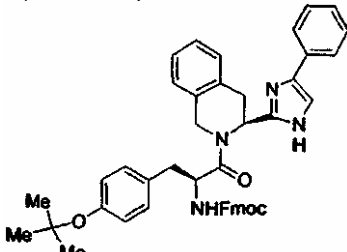
ТШХ (90:9:9, CHCl_3 :MeOH:NH $_4$ OH) Rf=0,53 (малий), 0,60 (великий).

Приклад 12

3-(4-Гідроксифеніл)-2-ізопропіламіно-1-[3-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]пропан-1-он

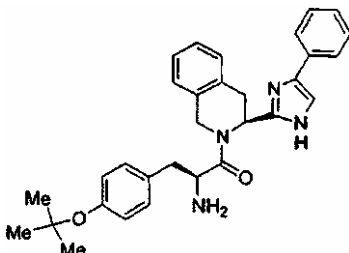


А. 9Н-Флуорен-9-ілметиловий складний ефір {1-(4-трет-бутоксibenзил)-2-оксо-2-[3-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]етил}-карбамінової кислоти



3-(4-трет-Бутоксифеніл)-2-(9Н-флуорен-9-ілметоксикарбоніламіно)-пропіонову кислоту (1,93г, 4,2ммоль) розчиняють у дихлорметані (100мл), охолоджують до 0°C та додають нерозведений N-метилморфолін (0,42г, 4,2ммоль), а потім ізобутилхлороформіат (0,52мл, 4ммоль). Через 1,25 години додають нерозведений 3-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін (1,10г, 4ммоль) і реакції дають нагрітись до кімнатної температури. Через 16 годин реакцію екстрагують водою, потім насиченим NaHCO_3 , осушають над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску, одержуючи 2,53г (88%) бажаного продукту - 9Н-флуорен-9-ілметилового складного ефіру {1-(4-трет-бутоксibenзил)-2-оксо-2-[3-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]етил}карбамінової кислоти - у вигляді коричневої піни, яку використовують без додаткової очистки. (РХ/МС; Виміряна м.в. (MH^+): 717).

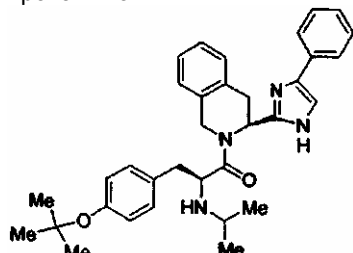
В. 2-Аміно-3-(4-трет-бутоксифеніл)-1-[3-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]пропан-1-он



Піперидин у метанолі (20%; 2мл) додають до 9Н-флуорен-9-ілметилового складного ефіру {1-(4-трет-бутоксibenзил)-2-оксо-2-[3-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл]етил}карбамінової кислоти (0,20г, 0,28ммоль) при кімнатній температурі. Через 30 хвилин реакцію концентрують при зниженому тиску, і залишок 200мг бажаного продукту 2-аміно-3-(4-трет-бутоксифеніл)-1-[3-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-3,4-дигідро-

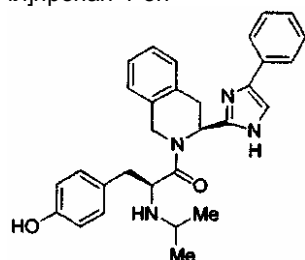
1H-ізохінолін-2-іл] пропан-1-ону використовують без додаткової очистки. (PX/МС; Виміряна м.в. (МН⁺): 495).

С. 3-(4-трет-Бутоксифеніл)-2-ізопропіламіно-1-[3-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл] пропан-1-он



2-Аміно-3-(4-трет-бутоксифеніл)-1-[3-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]пропан-1-он (0,145г, 0,29ммоль) розчиняють у 1,2-дихлоретані (12мл). До розчину додають ацетон (0,068г, 1,17ммоль), а потім оцтову кислоту (0,018г, 0,29ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (0,10г, 0,47ммоль). Через 3 години реакцію обробляють насиченим водним NaHCO₃ (5мл) і перемішують протягом 1 години. Шари потім розділяють, органічну фазу осушають над MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску, одержуючи 0,16г прозорої маслянистої рідини. Цю маслянисту рідину обробляють діетиловим ефіром (2мл) і одержану тверду речовину фільтрують та промивають діетиловим ефіром, одержуючи 60мг (38%) бажаного продукту 3-(4-трет-бутоксифеніл)-2-ізопропіламіно-1-[3-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]пропан-1-ону у вигляді білої твердої речовини, яка за результатами аналізу методом ВЕРХ мала чистоту 100% на 254 та 214нм. (PX/МС; Виміряна м.в. (МН⁺): 537).

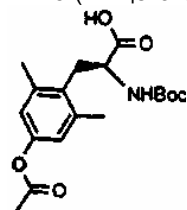
Д. 3-(4-Гідроксифеніл)-2-ізопропіламіно-1-[3-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]пропан-1-он



3-(4-трет-Бутоксифеніл)-2-ізопропіламіно-1-[3-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-пропан-1-он (0,086г, 0,16ммоль) додають до охолодженої льодом трифлюороцтової кислоти (3мл). Через 1,5 години реакцію концентрують при зниженому тиску, одержуючи прозору маслянисту рідину. Цей матеріал очищають за допомогою пристрою для препаративної ВЕРХ Gilson, одержуючи після ліофілізації бажаний продукт 3-(4-гідроксифеніл)-2-ізопропіламіно-1-[3-(4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл]-пропан-1-он у вигляді білої твердої речовини, яка за даними ВЕРХ має чистоту 100% на 254 та 214нм. (PX/МС; Виміряна м.в. (МН⁺): 481).

Приклад 13

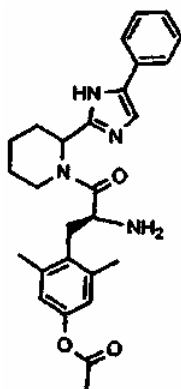
3-(4-Ацетокси-2,6-диметилфеніл)-2-трет-бутоксикарбоніламінопропіонова кислота



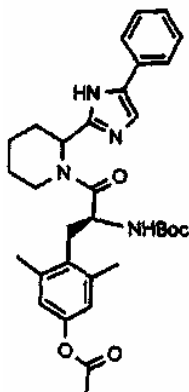
До розчину 0,77г (2,5ммоль) 2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-гідрокси-2,6-диметилфеніл)пропіонової кислоти та 3мл 3Н розчину гідроксиду натрію, охолодженого на льодяній бані, додають по краплях 0,89мл (9,4ммоль) оцтового ангідриду протягом приблизно 30 секунд. Після перемішування протягом 2 годин суміш підкислюють шляхом додавання 4,5мл 2Н хлористоводневої кислоти. Суміш екстрагують двічі етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти осушають над сульфатом магнію та концентрують до прозорої маслянистої рідини. Названий у заголовку продукт використовують для наступної реакції без додаткової очистки.

Приклад 14

4-{2-Аміно-3-оксо-3-[2-(5-феніл-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]пропіл}-3,5-диметилфеніловий складний ефір оцтової кислоти

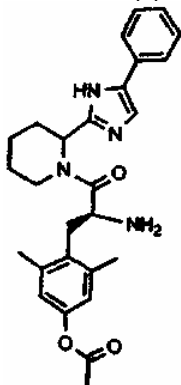


А. 4-(2-трет-Бутоксикарбоніламіно-3-оксо-3-[2-(5-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-піперидин-1-іл]пропіл}-3,5-диметилфеніловий складний ефір оцтової кислоти



До суміші 0,377г (1,66ммоль) 2-(5-феніл-1Н-імідазол-2-іл)піперидину, 0,72г (1,66ммоль) 3-(4-ацетокси-2,6-диметилфеніл)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-пропіонов, 0,448г (3,32ммоль) гідрату гідроксибензотриазолу та 0,383г (1,99ммоль) 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодііміду гідрохлориду додають 2,5мл диметилформаміду. Одержану суміш залишають при перемішуванні при кімнатній температурі під аргоном на ніч. Суміш потім розподіляють між етилацетатом та водою. Органічний шар відокремлюють, осушають над сульфатом магнію та концентрують. Одержують 0,81г (1,4ммоль, вихід 88%) сирового продукту у вигляді бурої маслянистої рідини, яку використовують для наступної реакції без додаткової очистки.

В. 4-(2-Аміно-3-оксо-3-[2-(5-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-піперидин-1-іл]-пропіл)-3,5-диметилфеніловий складний ефір оцтової кислоти



До розчину 0,81г (1,4ммоль) продукту зі стадії А у 5мл хлороформу, охолодженого на льодяній бані, додають 3,5мл трифлюорооцтової кислоти. Суміші дають повільно нагрітися до кімнатної температури та перемішують її під аргоном протягом 3 годин. Суміш концентрують до 0,59г (1,3ммоль, вихід 93%) продукту у вигляді бурої маслянистої рідини. Половину його використовують на наступній стадії як сировий продукт. Половину очищують за допомогою пристрою для препаративної РХ Gilson. Одержують 0,083г (0,14ммоль) чистого продукту у вигляді білого порошку, який гадано є TFA-сіллю.

¹Н ЯМР (300МГц, CD₃OD): δ 1,06-1,35 (1Н, м), 1,49-1,74 (2Н, м), 1,75-2,20 (3Н, м), 2,20-40 (6Н, м), 2,40-2,70 (1Н, м), 3,12-3,71 (2Н, м), 4,56-5,12 (1,5Н, м), 5,92 (0,5Н, т), 6,64-6,90 (2Н, м), 7,37-7,89 (5Н, м).

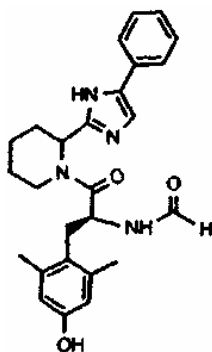
РХ 92% на 214нм;

ТШХ (90:9:1, CHCl₃:MeOH:NH₄OH) R_f=0,33 (малий), 0,37 (великий).

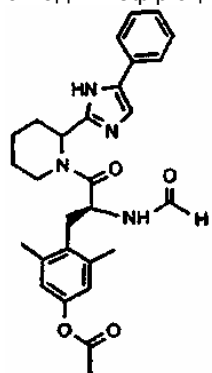
МС (ES⁺) (відносна інтенсивність): 461,3 (100).

Приклад 16

Н-(1-(4-Гідрокси-2,6-диметилбензил)-2-оксо-2-[2-(5-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-піперидин-1-іл]етил}формамід

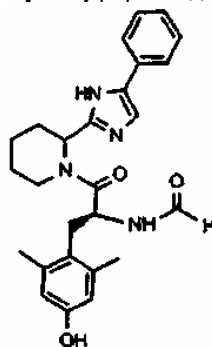


А. 4-{2-Форміламіно-3-оксо-3-[2-(5-феніл-1Н-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-пропіл}-3,5-диметилфеніловий складний ефір оцтової кислоти



До розчину 0,7ммоль 4-{2-аміно-3-оксо-3-[2-(5-феніл-1Н-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]пропіл}-3,5-диметилфенілового складного ефіру оцтової кислоти та 0,8мл формальдегіду, охолодженого на льодяній бані, додають під аргоном 0,5мл оцтової кислоти. Одержаній суміші дають повільно нагрітися до кімнатної температури та перемішують протягом ночі. Суміш потім екстрагують етилацетатом. Етилацетат промивають водою, осушають над сульфатом магнію та концентрують до 0,39г оранжево-жовтої маслянистої рідини, яку використовують на наступній стадії без додаткової очистки.

В. N-{1-(4-Гідрокси-2,6-диметилбензил)-2-оксо-2-[2-(5-феніл-1Н-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]етил}формамід



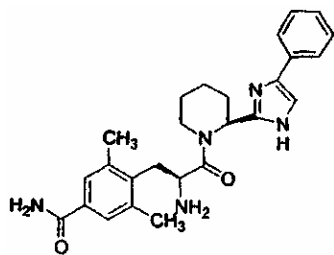
До розчину 0,34г (0,7ммоль) продукту зі стадії А у приблизно 10мл метанолу додають 0,211г (1,5ммоль) карбонату калію. Після перемішування протягом 2 годин, за результатами аналізу методом РХ, реакція була незавершеною. Додають ще 100мг карбонату калію і суміш перемішують ще дві години. Реакція, за результатами аналізу методом РХ, була закінченою. Суміш фільтрують та концентрують. Концентрат очищають за допомогою системи для препаративної РХ, одержуючи 45мг (0,08ммоль, вихід 10%) продукту у вигляді білого порошку. Продукт, гадано, був ТФА-сіллю.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 0,5 (1H, м), 1,12-1,77 (4H, м), 2,14 (2H, с), 2,15-2,39 (6H, м), 2,92-3,09 (1,6H, дд), 3,32 (3,4H, м), 4,62 (1H, д), 5,06 (0,5H, м), 6,40 (0,5H, д), 6,59 (2H, с), 7,49 (3H, м), 7,88 (3H, м), 8,17 (1H, с). ТШХ (90:9:1, CHCl_3 :MeOH:NH₄OH) R_f=0,33.

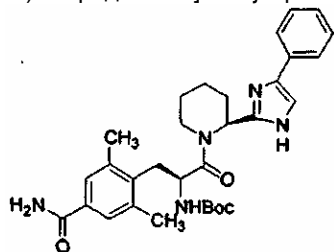
МС(ES⁺) (відносна інтенсивність): 447,3 (100).

Приклад 16

4-{2-Аміно-3-оксо-3-[2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]пропіл}-3,5-диметилбензамід



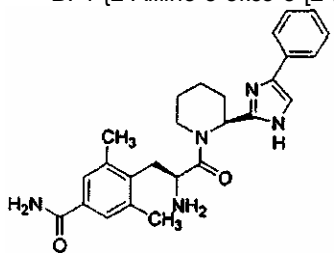
А. трет-Бутиловий складний ефір {1-(4-карбамоїл-2,6-диметилбензил)-2-оксо-2-[2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]етил}карбамінової кислоти



Розчиняють у ДМФ (5мл) 2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-карбамоїл-2,6-диметилфеніл)пропіонову кислоту (0,42г, 1,25ммоль), а потім 1-гідроксибензотриазол (0,34г, 1,75ммоль), і одержаний розчин охолоджують до 0°C. До цієї реакційної суміші додають 2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)піперидин (0,31г, 1,75ммоль), а потім (4-диметиламінобутил)етилкарбодіімід (0,34г, 1,75ммоль). Реакцію після цього нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом 16 годин. Реакційну суміш потім об'єднують з 2Н лимонною кислотою і промивають багато разів етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивають насиченим водним NaHCO₃, осушають над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску, одержуючи 600мг бажаного продукту трет-бутилового складного ефіру {1-(4-карбамоїл-2,6-диметилбензил)-2-оксо-2-[2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]етил}карбамінової кислоти у вигляді склоподібного матеріалу, який використовують "як є", без додаткової очистки.

(ТШХ: 5:1 CHCl₃:MeOH Rf=0,6).

В. 4-{2-Аміно-3-оксо-3-[2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-піперидин-1-іл]-пропіл}-3,5-диметилбензамід

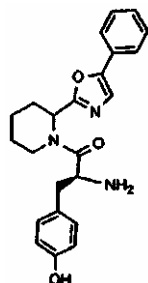


До трет-бутилового складного ефіру {1-(4-карбамоїл-2,6-диметилбензил)-2-оксо-2-[2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]етил}карбамінової кислоти (0,60г, 1,10ммоль) додають при 0°C трифлюороцтову кислоту (4мл). Одержаний розчин нагрівають до кімнатної температури, і через 30 хвилин надлишок трифлюороцтової кислоти видаляють у потоці азоту. Цей матеріал очищають за допомогою системи для препаративної ВЕРХ Gilson, виділяючи в результаті бажаний продукт 4-{2-аміно-3-оксо-3-[2-(4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]пропіл}-3,5-диметилбензамід, який після ліофілізації має вигляд білої твердої речовини, чистота якого складає 100% за даними ВЕРХ на 254 та 214нм.

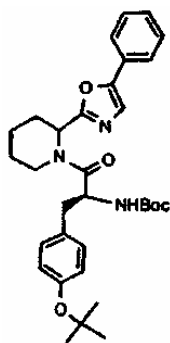
(РХ/МС; Виміряна м.в. (MН⁺): 446).

Приклад 17

2-Аміно-3-(4-гідроксифеніл)-1-[2-(5-фенілоксазол-2-іл)піперидин-1-іл]-пропан-1-он

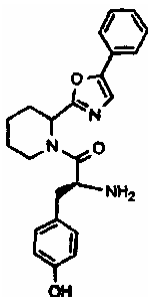


А. трет-Бутиловий складний ефір {1-(4-трет-бутоксифеніл)-2-оксо-2-[2-(5-фенілоксазол-2-іл)піперидин-1-іл]етил}карбамінової кислоти



До суміші 0,20г (0,88ммоль) 2-(5-фенілоксазол-2-іл)піперидину, 0,36г (1,05ммоль) 2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-трет-бутоксифеніл)пропіонової кислоти, 0,49г (1,05ммоль) PyBrop та 0,287мл діізопропілетиламіну додають 1мл диметилформаміду. Одержану суміш залишають при перемішуванні під аргоном при кімнатній температурі на ніч. Наступного ранку, аналіз методом РХ показав, що залишилося близько 20% вихідного матеріалу. Додають ще 0,09г (0,26ммоль) 2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-трет-бутоксифеніл)пропіонової кислоти, 0,12г (0,26ммоль) PyBrop та 0,072мл (0,45ммоль) діізопропілетиламіну. Після перемішування протягом 3 годин суміш розподіляють між етилацетатом та водою. Органічний шар відокремлюють, промивають водою, осушають над сульфатом магнію та концентрують. Продукт використовують на наступній стадії "як є", без додаткової очистки.

В. 2-Аміно-3-(4-гідроксифеніл)-1-[2-(5-фенілоксазол-2-іл)піперидин-1-іл]-пропан-1-ол



До розчину 0,88ммоль продукту зі стадії А та 3мл хлороформу, охолоджене на льодяній бані, додають 3мл трифлюорооцтової кислоти. Суміші дають повільно нагрітися до кімнатної температури та перемішують протягом двох годин. Аналіз методом РХ показав, що реакція закінчилася. Суміш концентрують і концентрат очищають методом препаративної РХ. Одержують 126мг (0,25ммоль, вихід 28%) продукту у вигляді білого порошку, який за результатами аналізу методом РХ мав чистоту 88%. Продукт, гадаю, є TFA-сіллю.

З використанням процедур наведених вище Прикладів і відповідних реагентів, вихідних матеріалів та методів очищення, відомих фахівцям в цій області техніки, можуть бути одержані інші сполуки за даним винаходом, включаючи, без обмеження:

Таблиця 3

Мас-спектральні дані для вибраних сполук

Сполука	Теоретична м.в.	Виміряна м.в. (МН ⁺)
1	445,6	446
2	535,6	536,3
3	500,6	501,1
4	445,6	446
5	453,6	454
6	445,6	446
7	417,5	418,1
8	399,5	400,3
9	418,5	419,2
10	416,5	417,3
11	460,6	461,3
12	502,7	503
13	493,6	494,1
14	461,6	462
15	417,5	418
16	405,5	406
17	435,5	436
18	403,5	404
19	420,5	421,4
20	392,5	393,3
21	431,5	432,7
22	390,9	391
24	426,5	427,4
25	404,5	405,1
26	494,6	495

27	432,6	433
28	432,6	433
29	432,6	433
30	389,5	390
31	400,5	401
32	400,5	401
33	446,6	447
34	418,5	419
37	446,6	447,3
38	417,6	418
101	487,6	487,9
102	548,7	549,1
103	493,6	494,1
104	501,61	502
105	493,61	494,1
106	466,5	467,1
109	474,5	475,4
110	464,6	465,3
111	541,7	542,2
112	509,6	510,1
113	508,6	509,4
114	515,6	516,1
115	465,6	466,4
116	550,7	551,2
117	479,6	480,4
118	479,6	480
120	481,6	482
121	452,6	453,1
122	542,7	543
127	480,6	481
128	536,7	537
129	483,5	484
130	452,6	453
131	466,6	467
132	545,5	547
133	501,0	501
134	528,7	529
135	528,7	529
136	466,6	467
137	466,6	467
138	480,6	481
140	494,6	495,6
141	493,6	494
142	451,6	452
143	454,5	455,2
144	457,0	457
145	452,6	453
146	494,6	495
147	480,6	481
148	628,7	629,3
149	480,6	481,2
153	452,6	453
154	466,6	467,1
155	466,6	467,3
156	466,6	467,1
157	466,6	467,3
158	418,5	419
160	447,5	448
161	438,5	439
162	493,6	494
201	437,5	438
202	480,6	481,2
304	402,5	403
305	450,6	451
306	450,5	451

Біологічні приклади

Спорідненість зв'язування з опіоїдними рецепторами для сполук даного винаходу визначали згідно з описаними далі процедурами, причому були одержані наведені результати.

Приклад 1

Аналіз зв'язування з дельта-опіоїдними рецепторами мозку пацюка

Самців пацюків Wistar (150-250г, VAF, Charles River, Kingston, NY) вбивають шляхом дислокації шийних хребців, і їхні мозки видаляють та негайно поміщають в охолоджуваний льодом буфер трис-HCl (50мМ, pH7,4). Передній мозок відокремлювали від решти мозку фронтальним зрізом, починаючи з дорсального кінця

біля горбка та проходячи вентрально по середньомозково-мостовому з'єднанню. Після препарування передні мозки гомогенізують в буфері трис у тефлоново-скляному гомогенізаторі. Гомогенат розводять до концентрації 1г тканини переднього мозку на 80мл трис та центрифугують при 39000×g протягом 10хв. Осад ресуспендують в такому самому об'ємі буферу трис, що містить 5мМ MgCl₂, за допомогою кількох коротких імпульсів гомогенізатора Polytron. Цей препарат використовують для проведення аналізів зв'язування з дельта-опіоїдними рецепторами. Після інкубування з дельта-селективним пептидним лігандом ~4нм [³H]DPDPE при 25°C протягом 2,5год. на 96-лунковому планшеті у загальному об'ємі 1мл, вміст планшету фільтрують крізь листовий фільтр Wallace filtermat B за допомогою харвестера для 96-лункових планшетів Tomtec. Фільтри промивають тричі 2мл 10мМ HEPES (pH7,4) та висушують у мікрохвильовій печі двічі по 1:45хв. До кожної плями зразка додають 2×40мкл сцинтиляційної рідини Betaplate Scint (LKB) і аналізують за допомогою рідинного сцинтиляційного лічильника LKB (Wallac) 1205 BetaPlate.

Дані використовують для розрахунку % інгібування порівняно з контрольним зв'язуванням (якщо аналізується лише одна концентрація дослідної сполуки) або значення K_i (якщо досліджується інтервал концентрацій). % інгібування розраховують як: [(загальна величина dpm (розпадів за хвилину)-dpm дослідної сполуки)/(загальна величина dpm-dpm неспецифічного зв'язування)]×100. Значення K_d та K_i обчислюють за допомогою програми для аналізу даних GraphPad PRISM.

Приклад 2

Аналіз зв'язування з мю-опіоїдними рецепторами мозку пацюка

Самців пацюків Wistar (150-250г, VAF, Charles River, Kingston, NY) вбивають шляхом дислокації шийних хребців, і їхні мозки видаляють та негайно поміщають в охолоджуваний льодом буфер трис-HCl (50мМ, pH7,4). Передній мозок відокремлювали від решти мозку фронтальним зрізом, починаючи з дорсального кінця біля горбка та проходячи вентрально по середньомозково-мостовому з'єднанню. Після препарування передні мозки гомогенізують у буфері трис в тефлоново-скляному гомогенізаторі. Гомогенат розводять до концентрації 1г тканини переднього мозку на 80мл трис та центрифугують при 39000×g протягом 10хв. Осад ресуспендують в такому саме об'ємі буферу трис, що містить 5мМ MgCl₂, за допомогою кількох коротких імпульсів гомогенізатора Polytron. Цей препарат використовують для проведення аналізів зв'язування з мю-опіоїдними рецепторами. Після інкубування з мю-селективним пептидним лігандом ~0,8нм [³H]DAMGO при 25°C протягом 2,5год. на 96-лунковому планшеті у загальному об'ємі 1мл, вміст планшету фільтрують крізь листовий фільтр Wallace filtermat B за допомогою харвестера для 96-лункових планшетів Tomtec. Фільтри промивають тричі 2мл 10мМ HEPES (pH7,4) та висушують у мікрохвильовій печі двічі по 1:45хв. До кожної плями зразка додають 2×40мкл сцинтиляційної рідини Betaplate Scint (LKB) і аналізують за допомогою рідинного сцинтиляційного лічильника LKB (Wallac) 1205 BetaPlate.

Дані використовують для розрахунку % інгібування порівняно з контрольним зв'язуванням (якщо аналізується лише одна концентрація дослідної сполуки) або значення K_i (якщо досліджується інтервал концентрацій). % інгібування розраховують як: [(загальна величина dpm (розпадів за хвилину)-dpm дослідної сполуки)/(загальна величина dpm-dpm неспецифічного зв'язування)]×100. Значення K_d та K_i обчислюють за допомогою програми для аналізу даних GraphPad PRISM.

Результати вимірів біологічної активності для вибраних сполук за даним винаходом, визначені для однієї серії експериментів з використанням описаних вище процедур, наведені у Таблиці 1 нижче, включаючи зв'язування з δ- та μ-опіоїдними рецепторами (K_i).

Таблиця 1

Біологічна активність феніл-гетероциклічних сполук

Сполука	Зв'язування з δ-опіоїдними рецепторами, (нМ)	Зв'язування з μ-опіоїдними рецепторами, (нМ)
1	20,9	0,15
2	121	3
3	10000	10000
4	764	135
5	6180	40,8
6	13,9	0,13
7	6070	88,3
8	10000	207
9	606	26,8
10	932,6	23,6
11	6,7	0,16
12	11,9	0,17
13	656	27,7
14	5135	9,3
15	65,3	2,6
16	5328	115
17	5118	320
18	7524	409
19	46,3	0,14
20	10000	231
21	33,9	0,22
22	433	16
24	5663	9,27
25	107	1,69

26	628	87
27	1000	8,56
28	21,5	0,3
29	0,51	0,09
30	1019	57,2
31	10000	565
32	5899	541
33	273	42,9
34	1,86	0,05
35	476	869
37	5233	13,3
38	1187	734
101	37	169
102	5350	1235
103	578	900
104	174	592
105	0,06	1,44
106	5203	5776
109	12,6	167
110	30,4	413
111	103	293
112	43,7	92,3
113	0,2	0,5
114	342	356
115	1,3	23,2
116	3,5	9,6
117	1,61	23,6
118	0,73	23,1
120	674	1349
121	1,32	38
122	346	2523
127	0,4	7,1
128	5,2	213
129	50000	25707
130	466	912
131	0,09	0,3
132	0,1	0,17
133	0,12	0,18
134	10000	329
135	185	10000
136	116	229
137	3,89	368
138	397	10000
140	1	69
141	34	207
142	93	857
143	687	12769
144	1130	5264
145	1,18	59,1
146	668	817
147	43	150
148	6	922
149	0,8	3,0
154	10000	10000
155	0,44	23,2
156	28,0	178,6
157	0,57	30
158	5,43	0,15
160	752	1335
161	133	480
162	1,7	6,5
201	208	11350
202	60,9	5323
304	26961	28277
305	25827	2311
306	27090	50000

Хоч у наведеному вище описі викладені принципи даного винаходу, і приклади наведені для ілюстрації, слід розуміти, що практика винаходу охоплює всі звичайні варіанти, адаптації та/або модифікації, що входять до обсягу наведених далі пунктів формули винаходу та їхніх еквівалентів.