



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 82073

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61P 3/00

A61K 31/55

A61K 31/54

A61K 31/535

A61K 31/495

A61K 31/50

A61K 31/505

A61K 31/44

A61K 31/445

A61K 31/425

A61K 31/42

A61K 31/415

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ АРОМАТИЧНІ СПОЛУКИ

1

2

(21) a200503097

(22) 02.09.2003

(24) 11.03.2008

(86) PCT/US2003/027513, 02.09.2003

(31) 60/408,099

(32) 04.09.2002

(33) US

(31) 60/491,645

(32) 31.07.2003

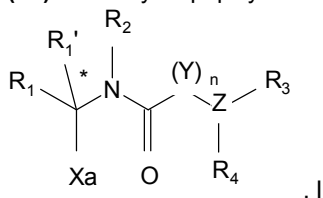
(33) US

(72) Ю ГУКСЮ, ЛІ ДЖУН, ЕВІНГ ВІЛЛЬЯМ Р.,
СУЛСКІ РІЧАРД Б., ЛІ ДЖЕЙМС ДЖ., ТІНО
ДЖОЗЕФ А.

(73) БРІСТОЛ-МАЙЕРС СКВІББ КОМПАНІ

(56) WO 99/12923 A1 18.03.1999

(57) 1. Сполука формули I



де

Xa складається з від 2 до 4 конденсованих або спіроциклоалкільних, гетероциклічних, арильних або гетероарильних кілець, де одне або більше із зазначених кілець можуть необов'язково бути заміщені від одного до п'яти замісниками, вибраними з групи, що складається з Ra і Rb;

R1 являє собою заміщену або незаміщену функціональну групу, вибрану з групи, що

складається з алкілу, арилу, алкенілу, алкінілу, арилалкілу, циклоалкілу, гетероциклу, алкоксіалкілу, арилалкілоксіалкілу, арилоксіалкілу, гетероарилу, циклоалкілалкоксіалкілу, гетероарилалкокси, гетероарилалкілу, гетероциклоалкілу і гетероциклоалкілу;

R2, R3 і R4 кожен незалежно являє собою заміщену або незаміщену функціональну групу, вибрану з групи, що складається з водню, алкілу, арилу, алкенілу, алкінілу, арилалкілу, циклоалкілу, гетероциклу, алкоксіалкілу, арилалкілоксіалкілу, арилоксіалкілу, гетероарилу, циклоалкілалкоксіалкілу, гетероарилалкілу і гетероциклоалкілу, або R3 і R4, узяті разом, можуть утворювати 3-8-членне циклоалкільне або гетероциклічне кільце, або один чи більше R3 і R4 можуть бути взяті разом з одним або більше Y і Z, щоб утворити моно- або біциклічне циклоалкільне або гетероциклічне кільце;

R1 являє собою заміщену або незаміщену функціональну групу, вибрану з групи, що складається з водню, алкілу, циклоалкілу, гетероциклу, арилу і гетероарилу;

Y являє собою сполучну групу, вибрану з групи, що складається з алкілену, алкенілену, алкінілену, арилену і гетероарилілену, зазначена сполучна група може необов'язково бути заміщена за допомогою однієї або більше функціональних груп, вибраних із групи, що складається з алкілу, арилу, циклоалкілу, гетероциклу, алкоксіалкілу, гетероарилу, арилалкілу, арилалкілоксіалкілу, арилоксіалкілу, циклоалкілалкоксіалкілу, гетероарилалкілу і гетероциклоалкілу, галогену, -

(13) C2

(11) 82073

(19) UA

OR_5 , $-OC(O)R_5$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N(R_5)C(O)R_5'$ і $-NR_5R_5'$;

R_5 і R_5' кожен незалежно вибраний із групи, що складається з водню, алкілу, циклоалкілу, гетероциклу й арилу, де R_5 і R_5' з кожною появою необов'язково можуть бути заміщені за допомогою однієї або більше Rb;

R_a і R_b кожен незалежно вибраний із групи, що складається з алкілу, алкенілу, алкінілу, галогену, ціано, карбонілу, $-CN$, арилу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, циклоалкілу, алкокси, алкоксіалкілу, арилокси, арилоксіалкілу, гетероциклу, гетероарили, гетероарилалкілу, $-OR_2$, $-NR_5R_5'$, $-CF_3$, $-SO_2R_6$, $-SO_2NR_6R_6'$, $-(CH_2)_mRa_8$ і R_9 ;

R_6 і R_6' кожен незалежно вибраний із групи, що складається з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкілтіоалкілу, алкоксіалкілу, арилу, арилалкілу, гетероциклу, гетероарили, гетероарилалкілу, гетероциклоалкілу і циклоалкілу, де R_6 і R_6' з кожною появою необов'язково можуть бути заміщені від 1 до 3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, $-OR_2$, алкокси, гетероциклоалкілу, $-NR_5C(O)NR_5R_5'$, $-C(O)NR_5R_5'$, $-NR_5C(O)R_5'$, $-CN$, $-NR_5SO_2R_5'$, $-OC(O)R_5$, $-SO_2NR_5R_5'$, $-SOR_7$, $-COOH$ і $-C(O)OR_7$, або R_6 і R_6' , узяті разом, можуть бути циклізовані, щоб утворити $-(CH_2)_qH(CH_2)_s$;

R_7 у кожному випадку незалежно вибраний із групи, що складається з від C_1 до C_6 алкілу, арилу і гетероарили, де R_7 може необов'язково бути заміщений $-(CH_2)_wOH$;

R_8 вибраний із групи, що складається з алкокси, алкоксикарбонілу, $-C(O)NR_6R_6'$, $-NR_5R_5'$, $-C(O)R_6$, $-NR_5C(O)NR_5R_5'$ і $-N$ -гетероарили;

R_9 вибраний із групи, що складається з гетероциклоалкілу, гетероарили, $-CN$, $-(CH_2)_pN(R_6)C(O)R_6'$, $-(CH_2)_pCN$, $-(CH_2)_pN(R_6)C(O)OR_6'$, $-(CH_2)_pN(R_6)C(O)NR_6R_6'$, $-(CH_2)_pN(R_6)SO_2R_6$, $-(CH_2)_pC(O)NR_6R_6'$, $-(CH_2)_pC(O)OR_6$, $-(CH_2)_pOC(O)OR_6$, $-(CH_2)_pOC(O)R_6$, $-(CH_2)_pOC(O)NR_6R_6'$, $-(CH_2)_pN(R_6)SO_2NR_6R_6'$, $-(CH_2)_pOR_6$, $-(CH_2)_pOC(O)N(R_6)(CH_2)_mOH$, $-(CH_2)_pSOR_6$ та $-(CH_2)_pOCH_2C(O)N(R_6)(CH_2)_mOH$;

X вибраний із групи, що складається з $-CR_5R_5'$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NC(O)OR_7-$, $-NC(O)NR_5-$ і $-NR_5-$;

Z являє собою азот;

m є цілим числом, що має значення між 1 і 6;

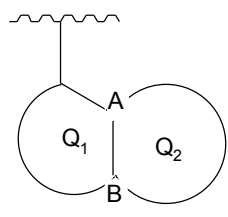
n є цілим числом, що має значення від 1 до 6;

p є цілим числом, що має значення від 0 до 5;

w є цілим числом, що має значення між 0 і 5; і

q і s кожен незалежно є цілим числом, що має значення між 1 і 3, за умови, що R_5 , R_5' , R_6 або R_6' не можуть бути воднем, або приєднані до карбонільної групи (наприклад, $C(O)R_6$) або до сульфоновної групи.

2. Сполука за пунктом 1, де X_a являє собою



де

Q_1 і Q_2 кожен незалежно являє собою циклоалкільне, гетероциклічне, арильне або гетероарильне кільце, де Q_1 може бути заміщений від 1 до чотирьох замісниками, вибраними з групи, що складається з R_a і R_b , і Q_2 може бути заміщений від 1 до чотирьох замісниками, вибраними з групи, що складається з R_a , R_b і Q_3 ;

Q_3 являє собою 3-8-членне конденсоване або спіроциклоалкільне, гетероциклічне, арильне або гетероарильне кільце, де Q_3 може необов'язково бути заміщений 1-5 замісниками, вибраними з групи, що складається з R_a , R_b і Q_4 ; і

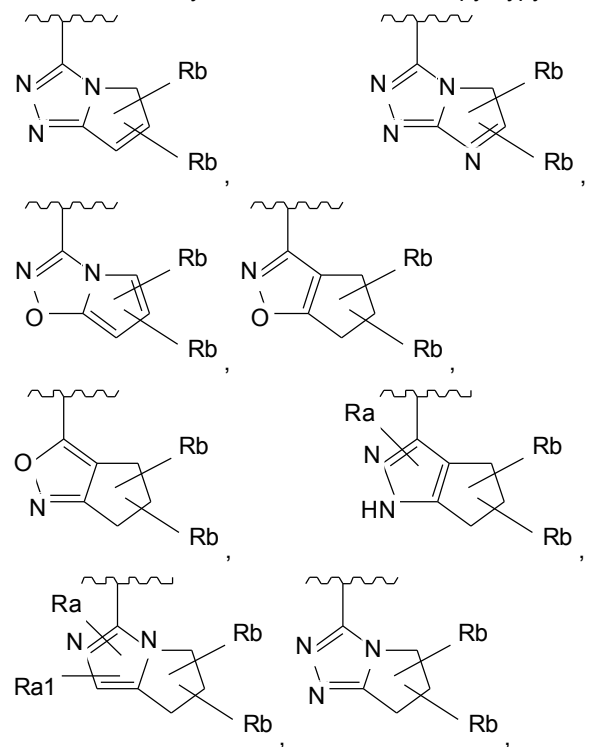
Q_4 являє собою 3-8-членне конденсоване або спіроциклоалкільне, гетероциклічне, арильне або гетероарильне кільце, де Q_4 може необов'язково бути заміщений 1-5 замісниками, вибраними з групи, що складається з R_a і R_b ;

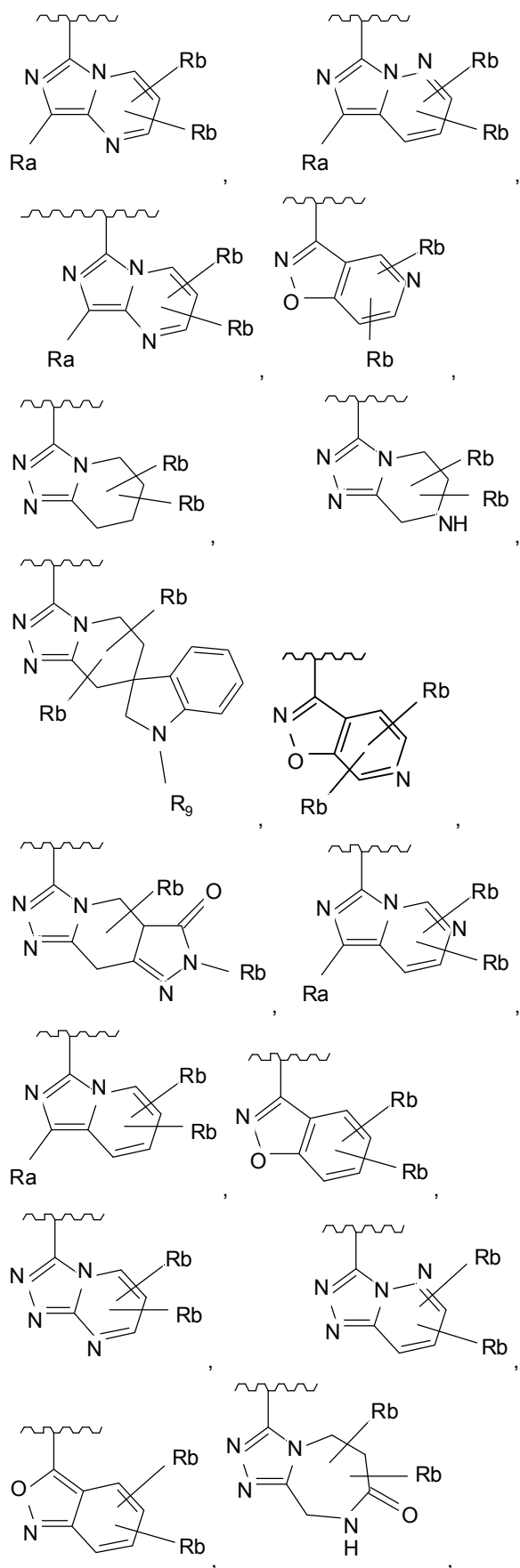
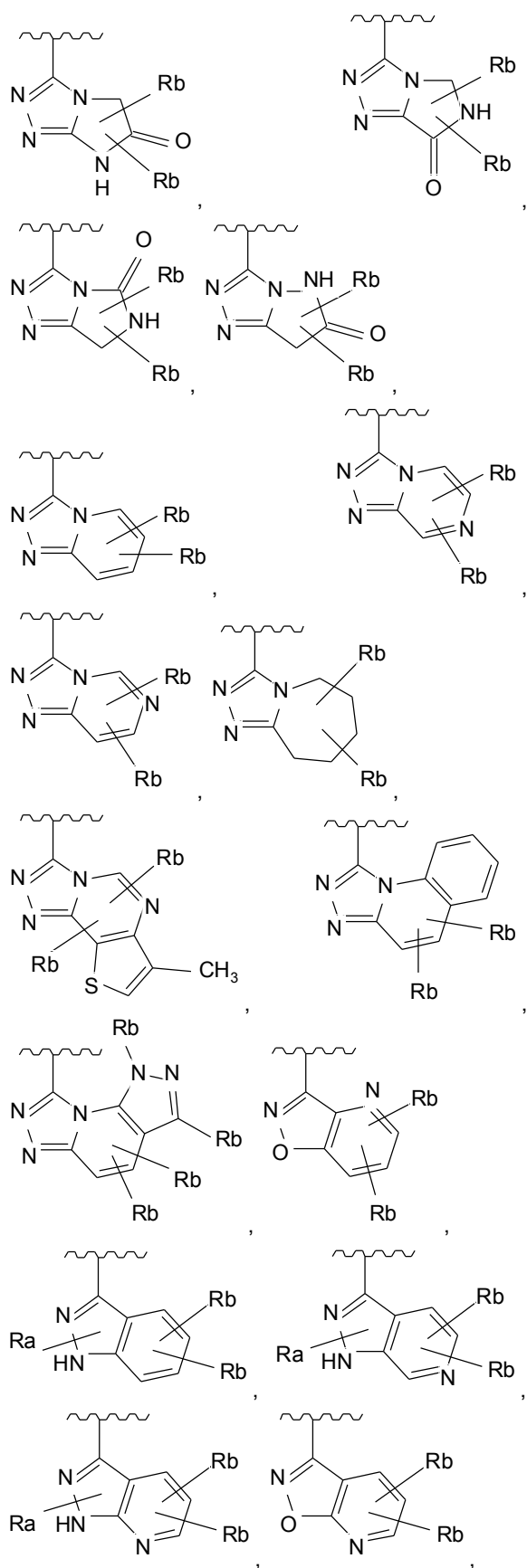
A являє собою N або CR_{11} ;

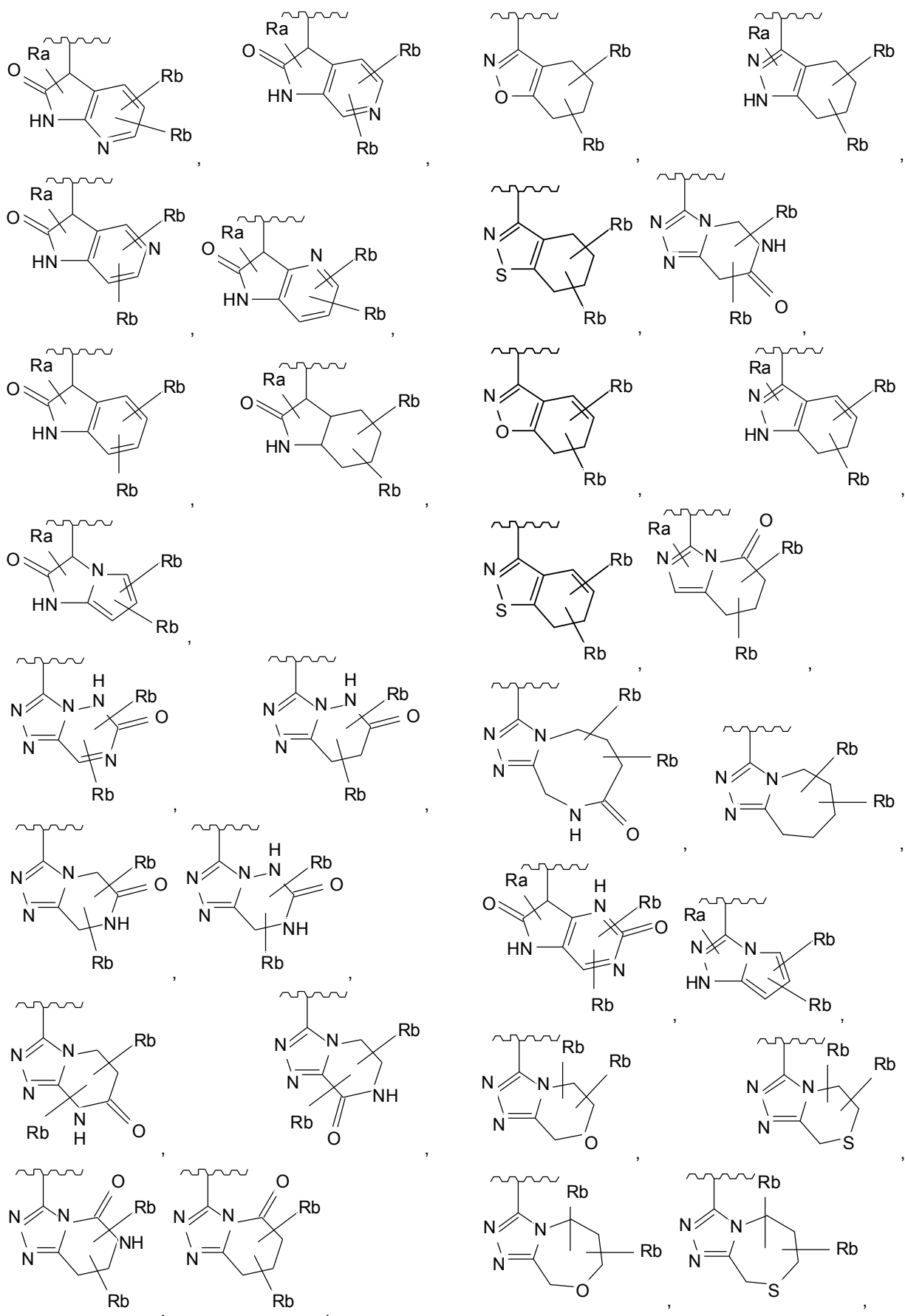
B являє собою N або CR_{11} ; і

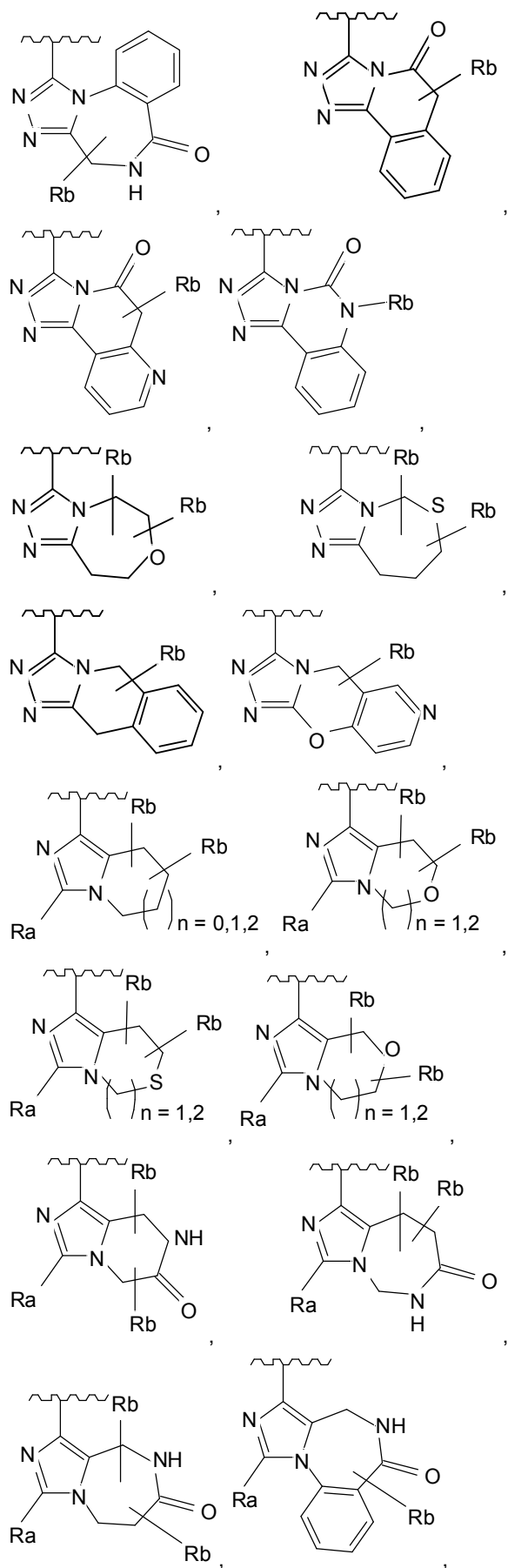
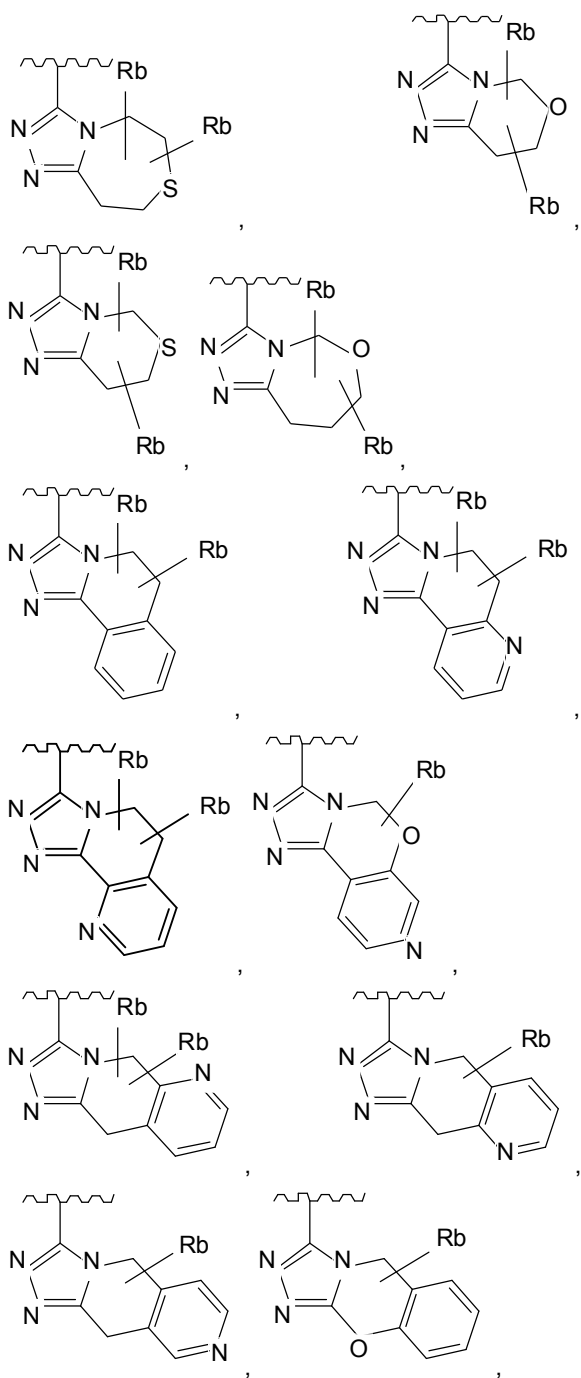
R_{11} являє собою H або зв'язок.

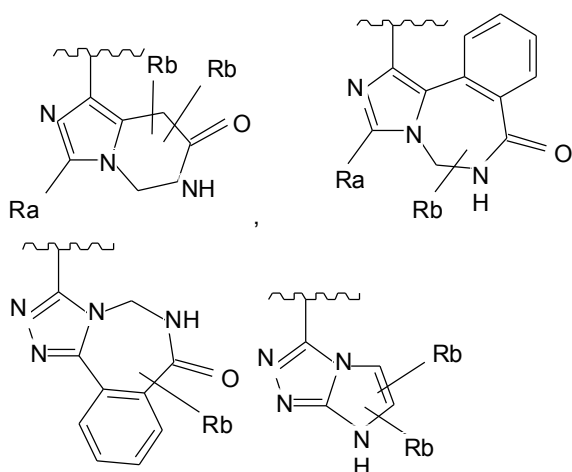
3. Сполука за п. 1, де X_a має структуру



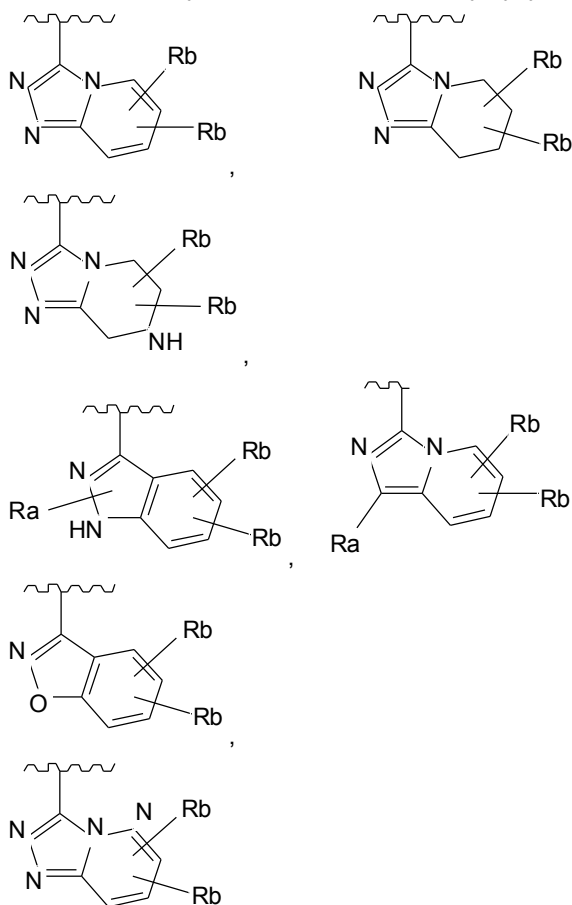








4. Сполука за п. 1, де Ха має структуру:



5. Сполука за п. 2, у якій, коли Ra або Rb являють собою R₉, R₆ являє собою гетероцикл або алкіл, необов'язково заміщений за допомогою гідроксилу або галогену.

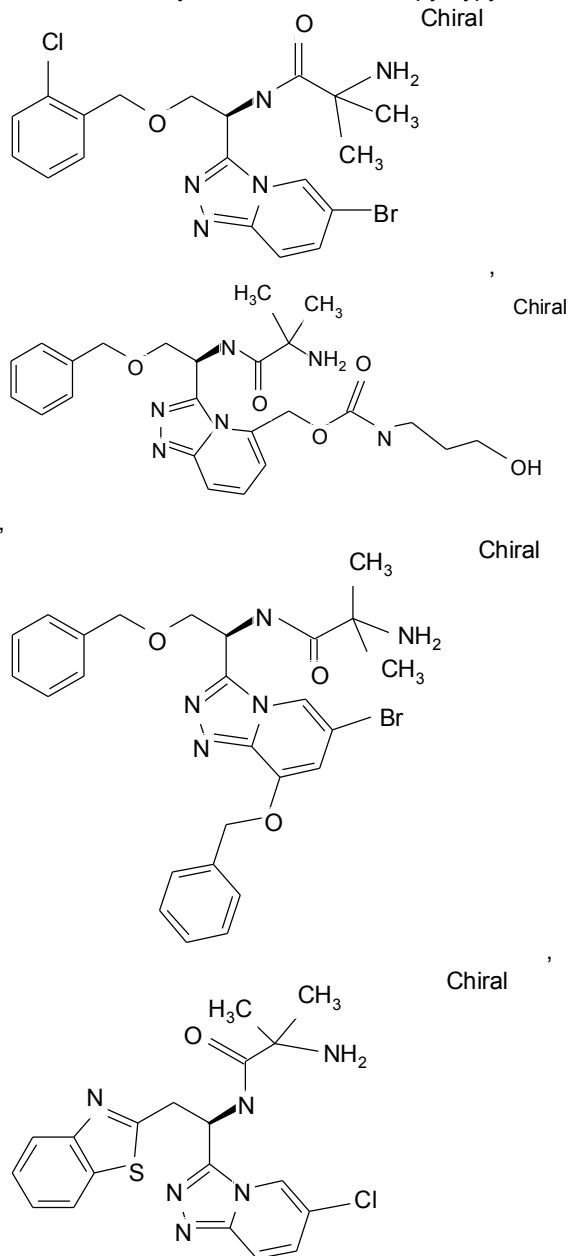
6. Сполука за п. 5, у якій R₉ являє собою (CH₂)_pC(O)OR₆, (CH₂)_pOC(O)R₆ або (CH₂)_pOC(O)N(R₆)(CH₂)_mOH.

7. Сполука за п. 2, у якій, коли Ra або Rb являють собою R₉, R₆ і R₆' незалежно являють собою водень, алкіл або циклоалкіл, де алкіл або циклоалкіл є необов'язково заміщеними за допомогою -C(O)OR₇ або -C(O)NR₅R₅', або R₆ і R₆'

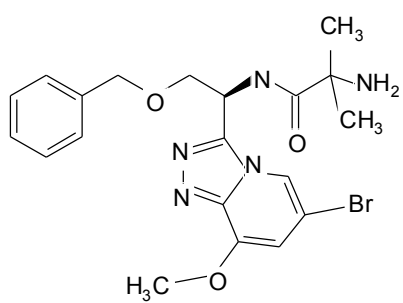
узяті разом, можуть бути циклізовані, щоб утворити -(CH₂)_q(CH₂)_s-.

8. Сполука за п. 7, у якій R₉ являє собою -(CH₂)_p(R₆)C(O)OR₆', -(CH₂)_p(R₆)C(O)NR₆R₆', або (CH₂)_{pic}(O)NR₆R₆', де R₆ і R₆' незалежно являють собою водень або алкіл, де алкіл є необов'язково заміщеним за допомогою -C(O)NR₅R₅', де R₅ і R₅' незалежно являють собою водень або алкіл.

9. Сполука за п. 1, що має структуру:



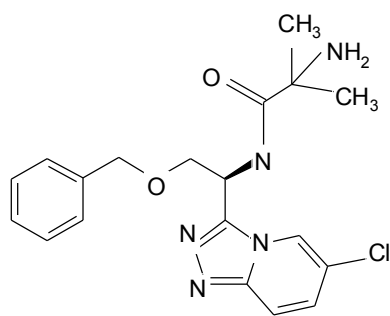
13



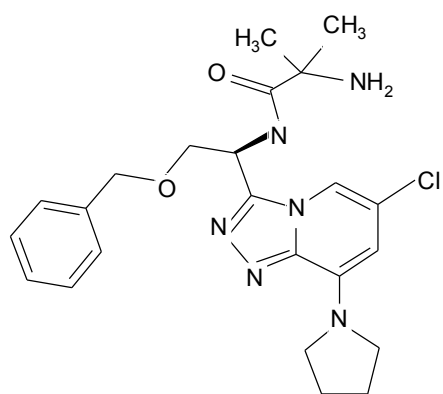
Chiral

82073

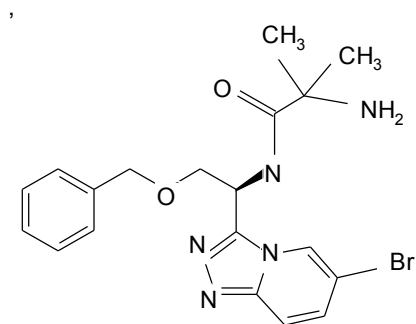
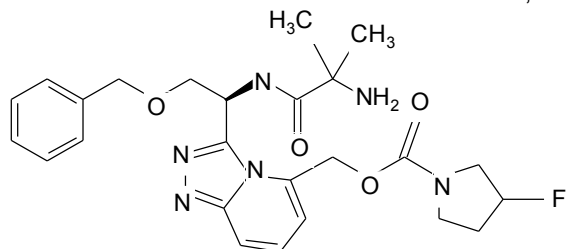
14



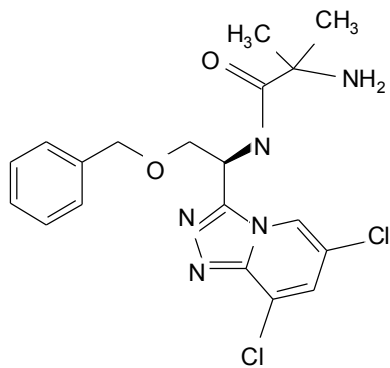
Chiral



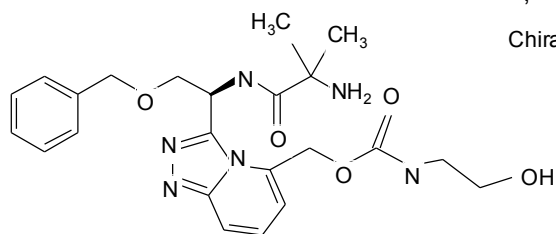
Chiral



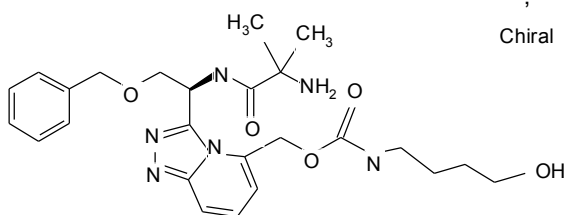
Chiral



Chiral

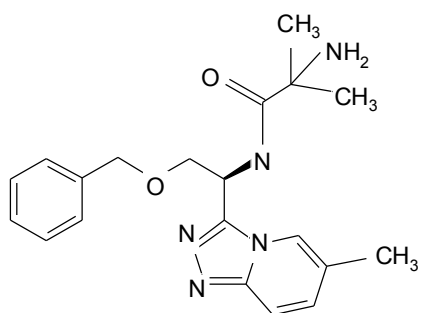


Chiral

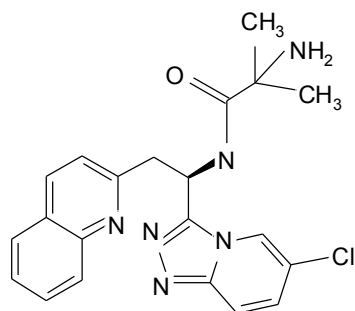


Chiral

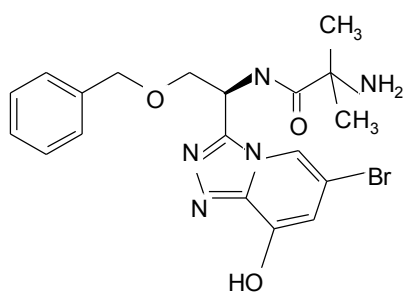
15



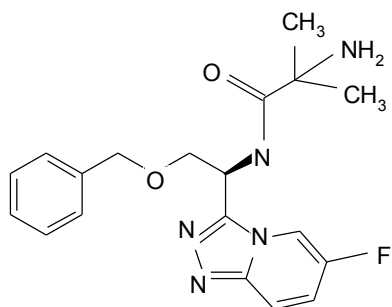
Chiral



Chiral



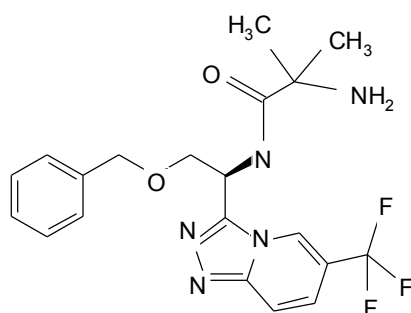
Chiral



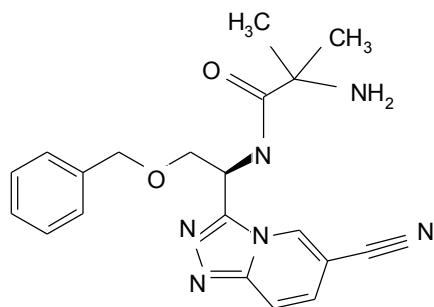
Chiral

82073

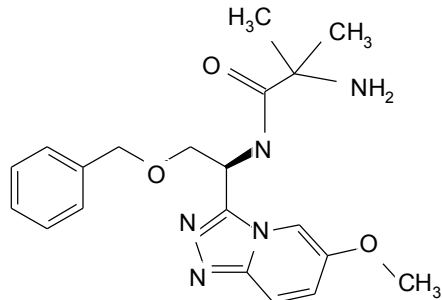
16



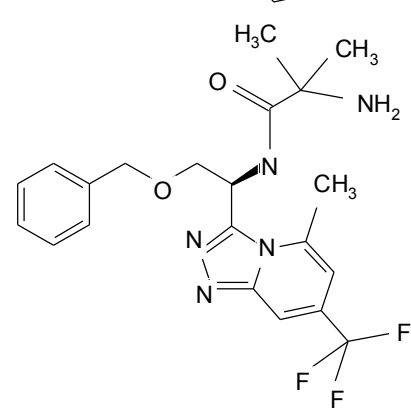
Chiral



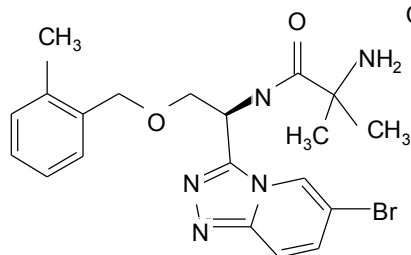
Chiral



Chiral



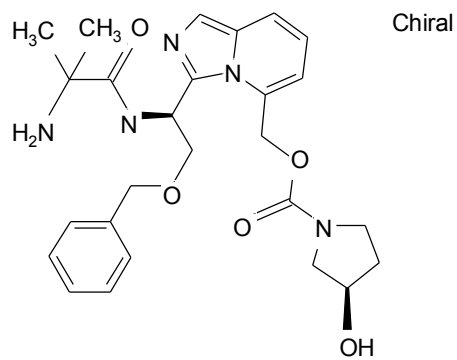
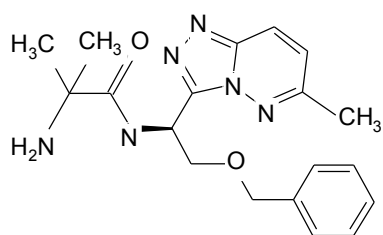
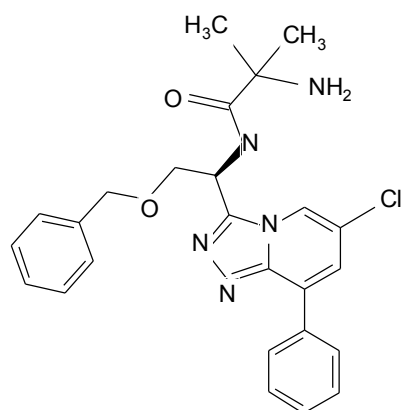
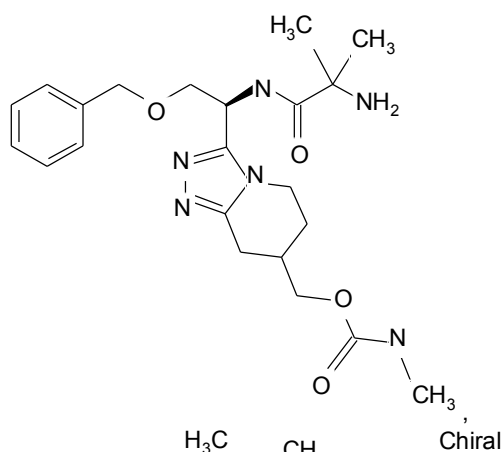
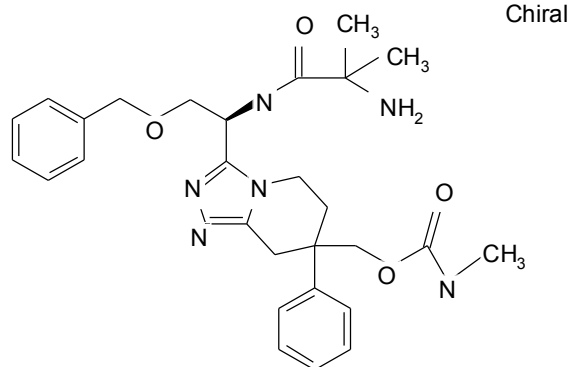
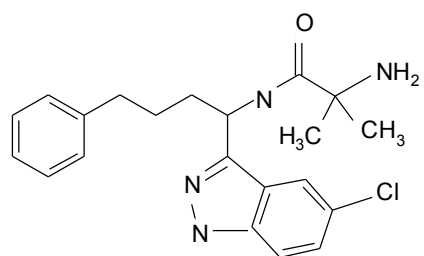
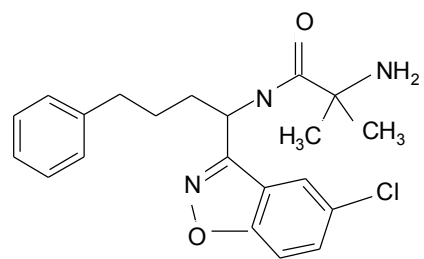
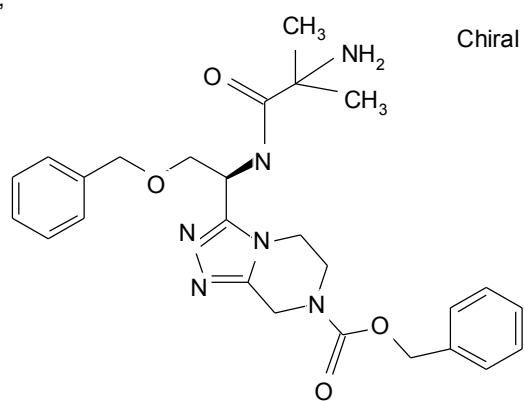
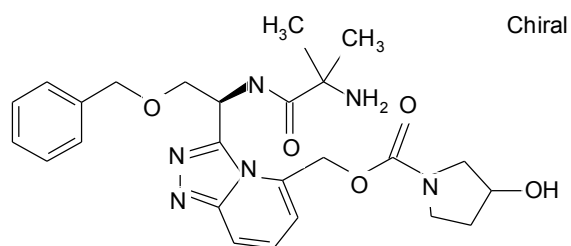
Chiral



17

82073

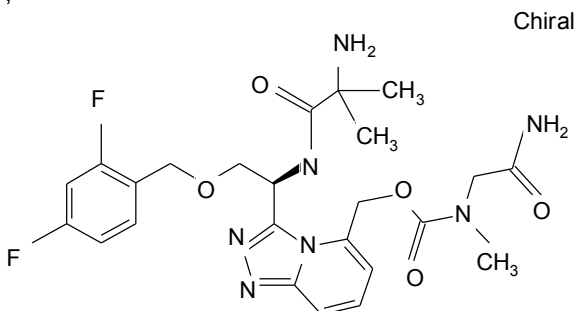
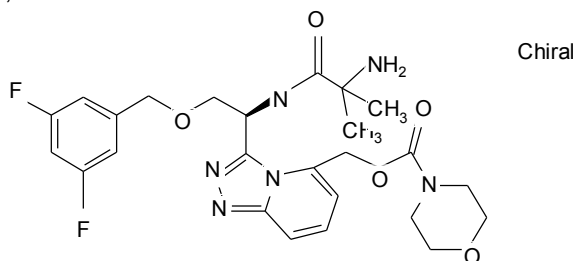
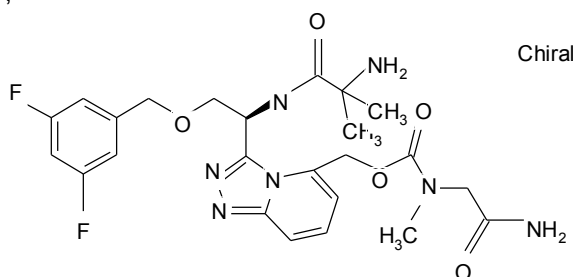
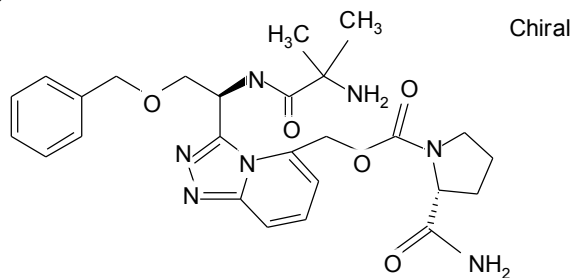
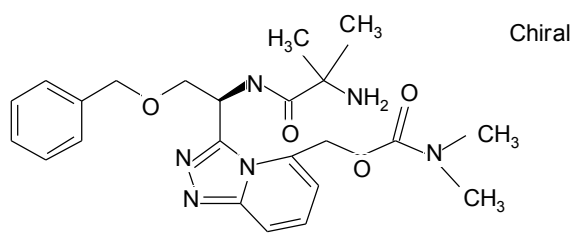
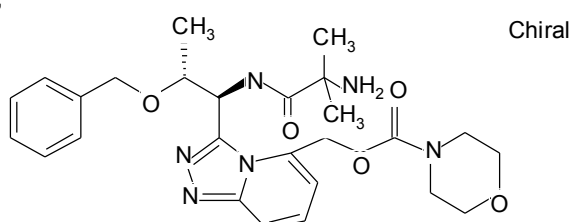
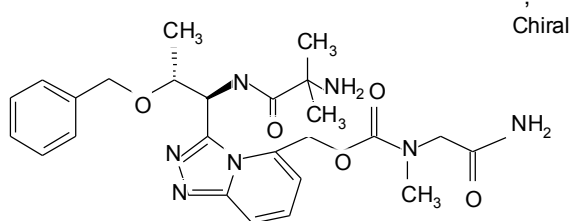
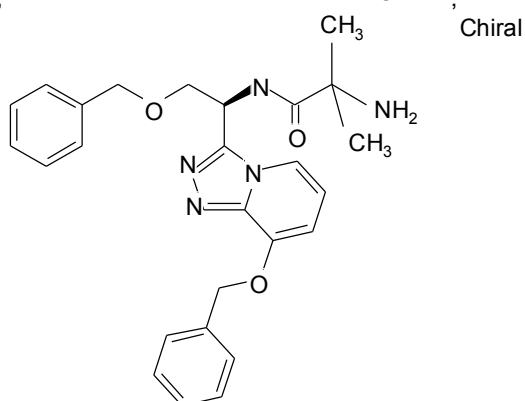
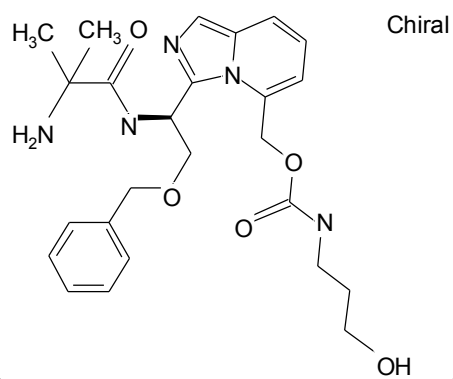
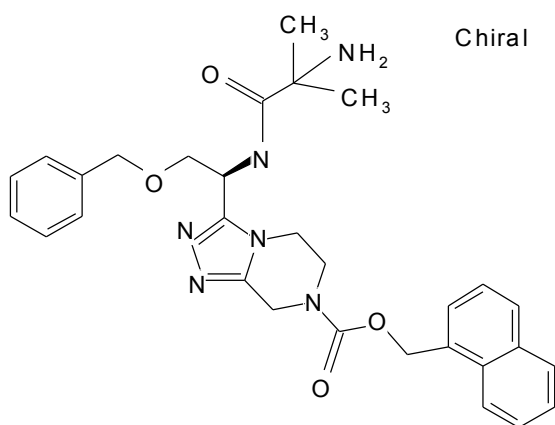
18



19

82073

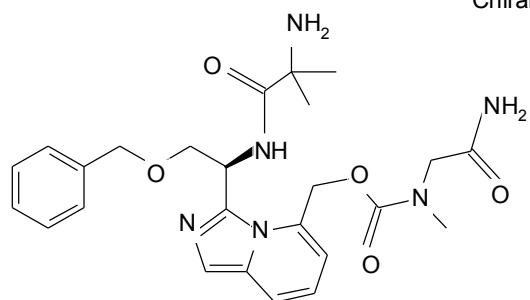
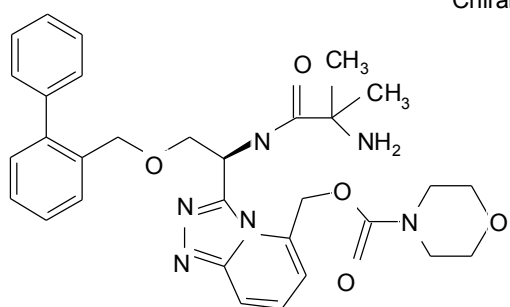
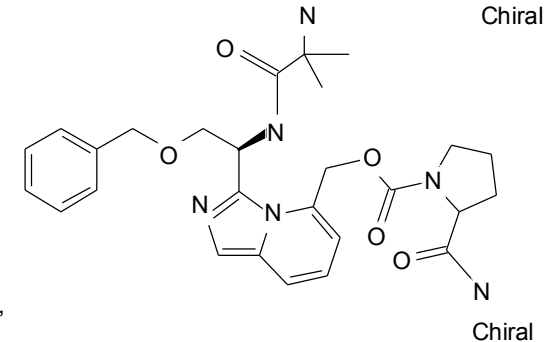
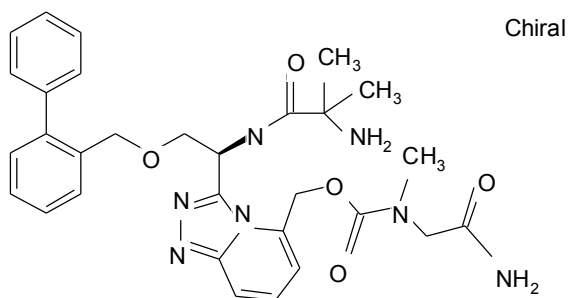
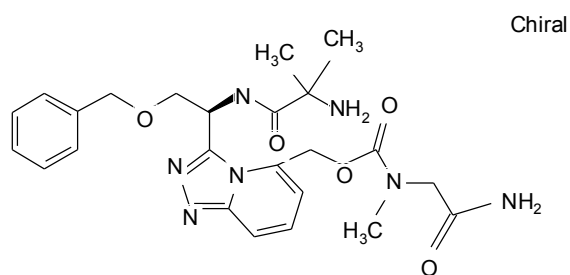
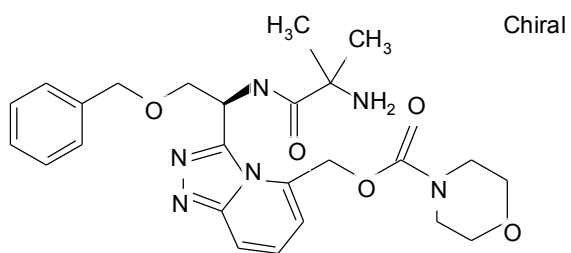
20



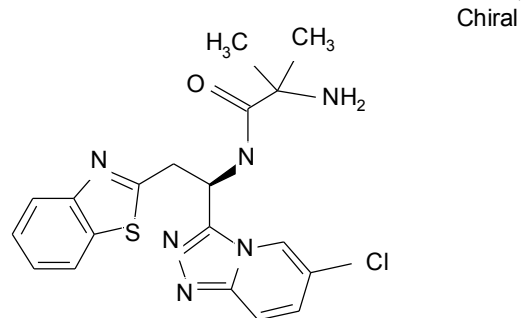
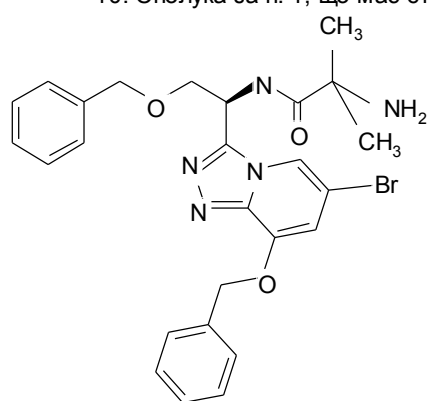
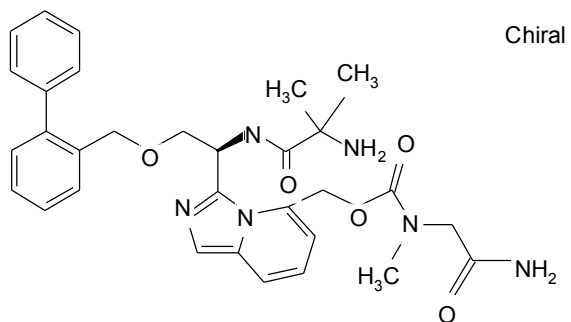
21

82073

22



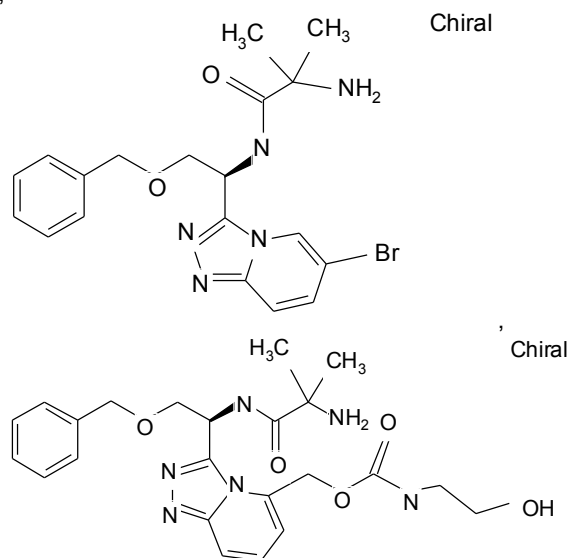
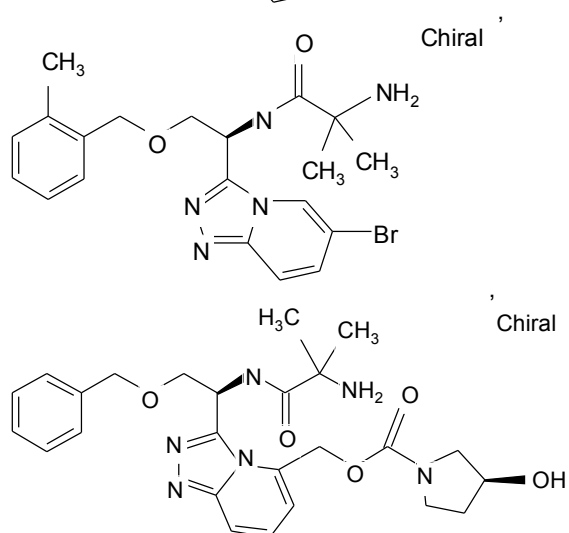
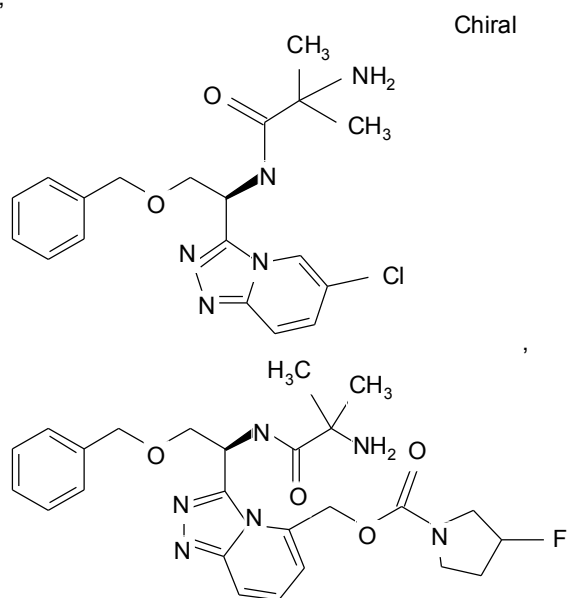
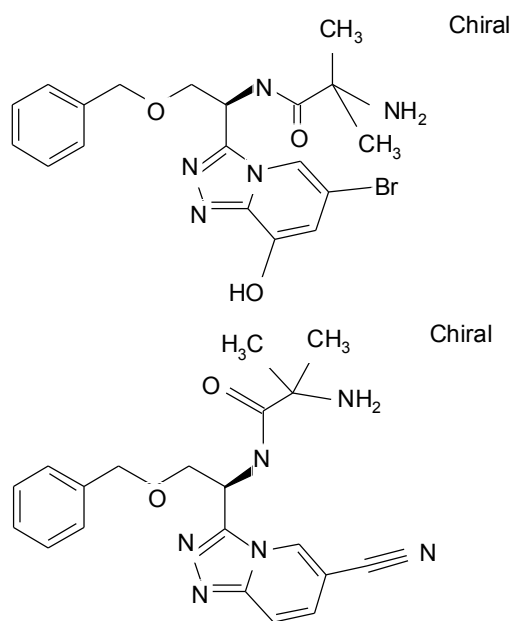
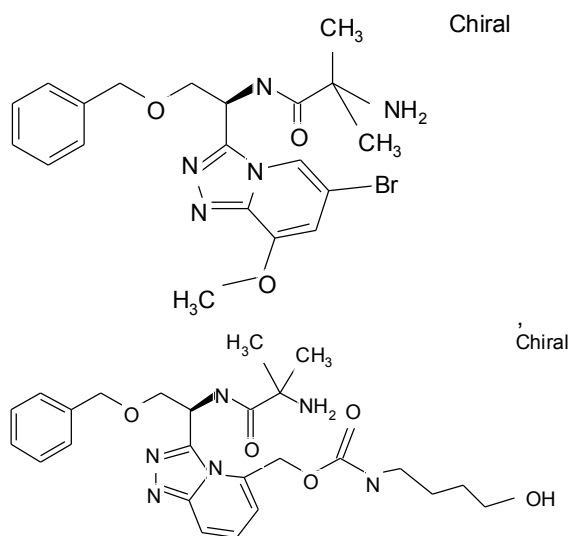
10. Сполука за п. 1, що має структуру:



23

82073

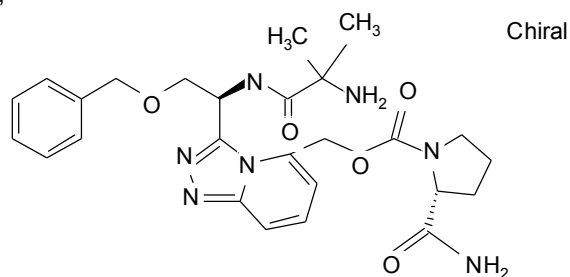
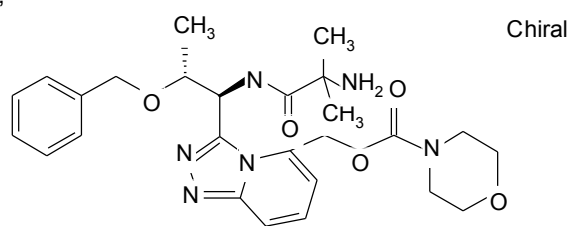
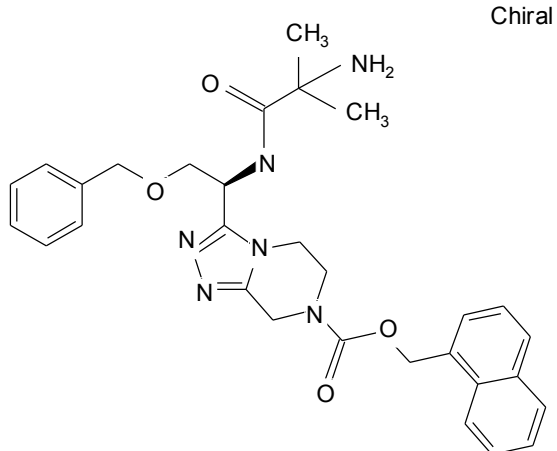
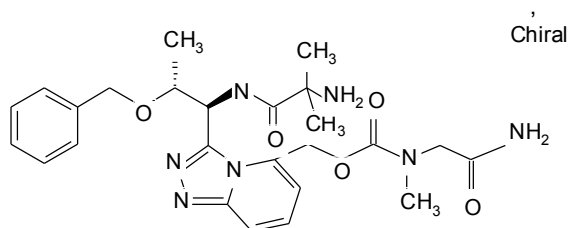
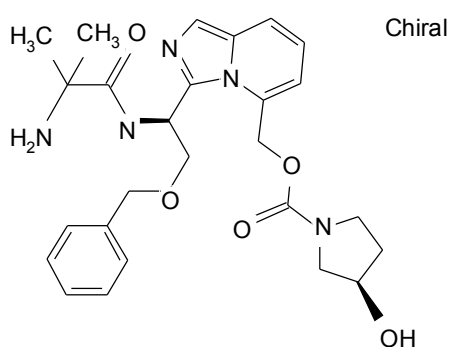
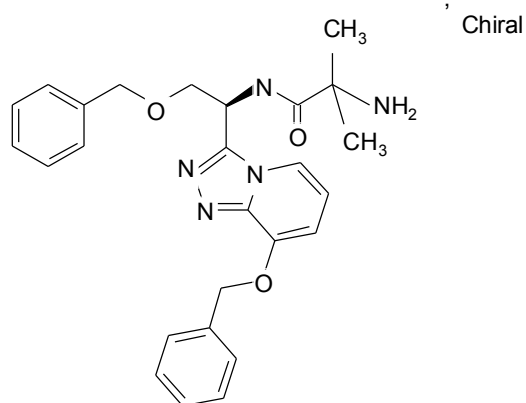
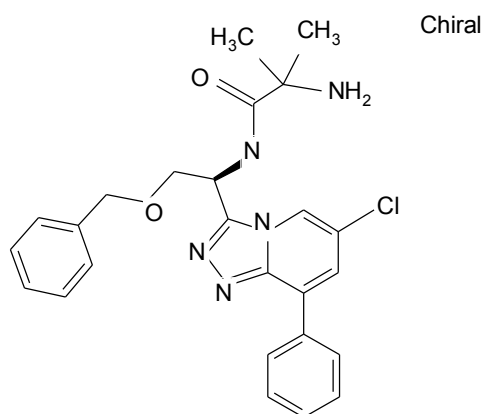
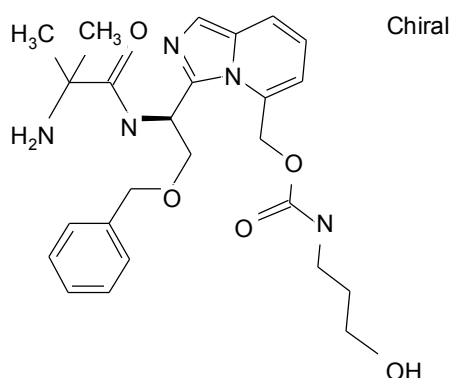
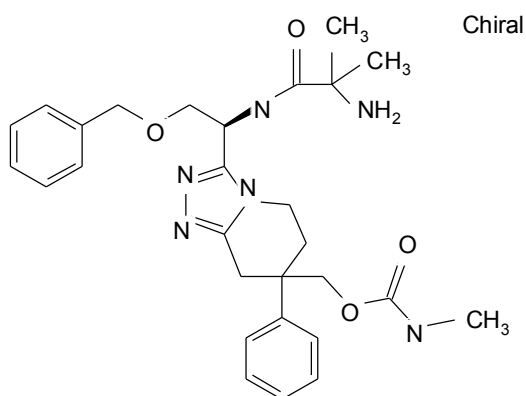
24



25

82073

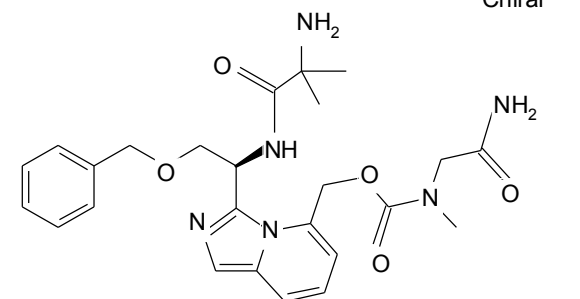
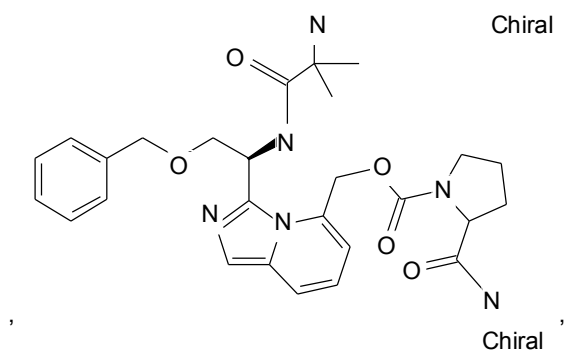
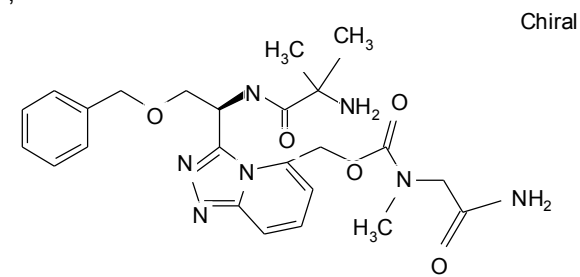
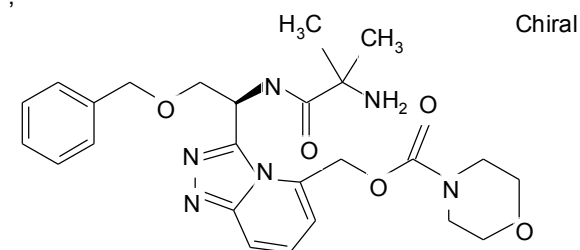
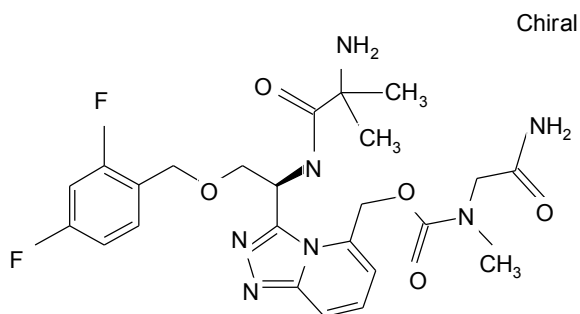
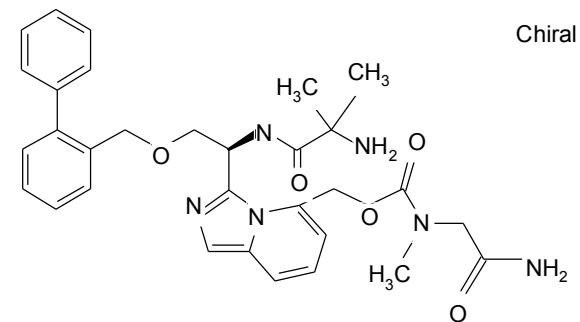
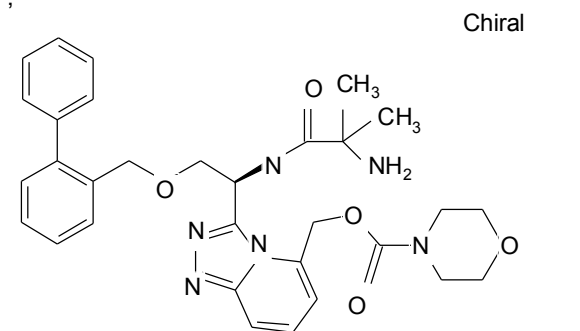
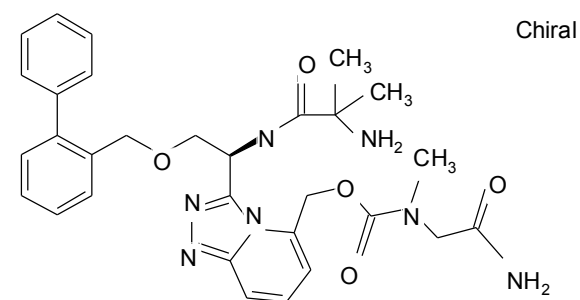
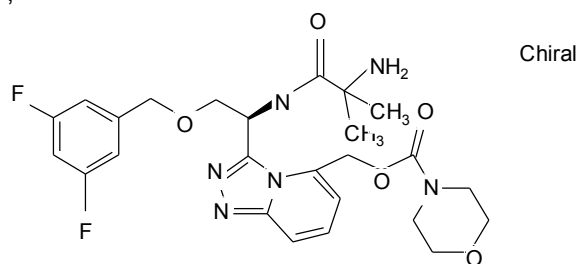
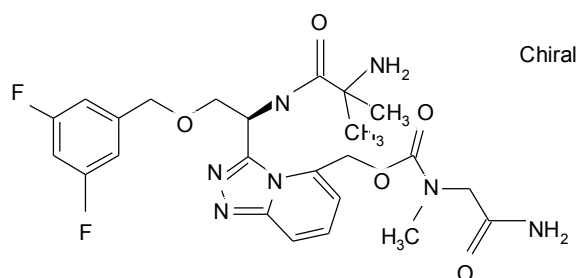
26



27

82073

28



11. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 1 і її фармацевтично прийнятний носій.

12. Фармацевтична композиція за п. 9, що додатково містить щонайменше один додатковий терапевтичний агент, вибраний із групи, що складається з інших сполук формули I, гормону парашитовидної залози, бісфосфонатів,

естрогену, тестостерону, селективних модуляторів естрогенового рецептора, селективних модуляторів андрогенового рецептора, агоністів прогестинного рецептора, протидіабетичних агентів, протигіпертензивних агентів, протизапальних агентів, протиостеопорозних агентів, агентів проти ожиріння, серцевих глікозидів, агентів, що знижують вміст холестерину і тиреоїдних міметиків.

13. Спосіб підвищення рівнів ендogenousного гормону росту, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 пацієнту, що потребує цього.

14. Спосіб лікування або профілактики прогресування або нападу синдрому виснаження, пов'язаного зі СНІДом, м'язовою атрофією, ліподистрофією, тривалими критичними захворюваннями, остеопорозами, саркопенією, крихкістю кісток або ARFD у людей літнього віку, ожирінням, захворюваннями нирок, втратою апетиту, порушеннями сну, депресією, синдромом Х, діабетами, застійною серцевою недостатністю, серцевою міопатією, пов'язаною із серцевою дисфункцією через порок клапанів, і кахексією, що включає введення такому пацієнту, як ссавець, що потребує лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1.

15. Спосіб за п. 12, що додатково включає введення, одночасне або послідовне, терапевтично ефективної кількості принаймні одного додаткового терапевтичного агента, вибраного з групи, що складається з інших сполук формули I, паратиреоїдного гормону, бісфосфонатів, естрогену, тестостерону, селективних модуляторів естрогенового рецептора, селективних модуляторів

андрогенового рецептора, агоністів прогестинного рецептора, протидіабетичних агентів, протигіпертензивних агентів, протизапальних агентів, протиостеопорозних агентів, агентів проти ожиріння, серцевих глікозидів, агентів, що знижують вміст холестерину і тиреоїдних міметиків.

16. Спосіб стимулювання загоєння рани і/або імунної системи, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 пацієнту, що потребує цього.

17. Спосіб збільшення м'язової маси і/або сили або підтримки м'язової сили і функції у людей літнього віку, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 пацієнту, що потребує цього.

18. Спосіб збільшення маси тіла у дистрофічних людей, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 пацієнту, що потребує цього.

19. Спосіб поліпшення когнітивної функції, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 пацієнту, що потребує цього.

20. Спосіб поліпшення імунної реакції до вакцинації, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 пацієнту, що потребує цього.

21. Спосіб прискорення відновлення перелому стегна, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 пацієнту, що потребує цього.

22. Фармацевтична композиція за п. 9, що додатково містить принаймні одну харчову добавку.

Даний винахід належить до нових гетероциклічних ароматичних сполук, що стимулюють ендogenousне вироблення і/або вивільнення гормону росту. Крім того, даний винахід належить до способів застосування таких сполук і до фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки.

Гормон росту є важливим не лише для лінійного росту тіла, але й також важливий для підтримання складу тіла, обміну речовин і функціонування серця у дорослої людини. Фактично, лікування за допомогою гормону росту застосовують як у дорослих, так і у дітей, що страждають від дефіциту гормону росту. Лікування за допомогою гормону росту, як було показано, знижує жирові відкладення, збільшує масу тіла, вільну від жирових відкладень, збільшує м'язову масу, підвищує кісткову масу і поліпшує самопочуття. Ці переваги, пов'язані з лікуванням гормоном росту, передбачають, що лікування за допомогою гормону росту може надалі бути корисним для лікування остеопорозу, крихкості кісток у людей похилого віку, ускладненої переломом, кардіоміопатії, ожиріння, і деяких азот-зв'язаних захворювань, зв'язаних зі СНІДом,

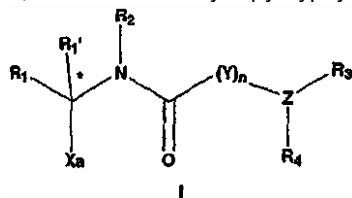
хронічним діалізом, катаболічною хворобою і лікуванням глюкокортикоїдами. [Johan Svensson, Exp. Opin. Ther. Patents, 2000 10(7) 1071-1080; Ankensen et al., DDT, 1999, 4(11) 497-506.] Крім того, терапія гормоном росту також була досліджена з точки зору зворотності змін, пов'язаних зі старінням.

Сучасні методики введення гормону росту є інвазивними, тобто синтетичний гормон росту може бути введений шляхом щоденної ін'єкції. Отже, якби застосовуваний стимулятор секреції міг бути введений орально, це стало б безпечним, ефективним лікуванням, що добре переноситься, і це забезпечило б наявність привабливої альтернативної методики лікування разом із сучасною методикою лікування гормоном росту.

Стимулятори секреції гормону росту являють собою синтезовані пептиди і непептидні форми, що стимулюють ендogenousне вироблення і/або вивільнення гормону росту, діючи на один чи більш певних рецепторів як у гіпофізі, так і на гіпоталамічних рівнях. Відповідно, активні стимулятори секреції гормону росту, що вводяться орально, можуть запропонувати привабливу альтернативу традиційної терапії гормоном росту,

забезпечуючи у такий спосіб більш зручний механізм лікування більшої кількості захворювань або порушень, пов'язаних з рівнями гормону росту у кров'яному потоці у пацієнта.

Відповідно до цього винаходу, новими гетероциклічними ароматичними сполуками є ті, що мають загальну структурну формулу I



де

Xa являє собою від 2 до 4 конденсованих або спіроциклоалкільних, гетероциклічних, арильних або гетероарильних кілець, де одне або більше із зазначених кілець можуть необов'язково бути заміщені від одного до п'яти замісниками, обраними із групи, що складається з Ra і Rb;

R1 являє собою заміщену або незаміщену функціональну групу, обрану з групи, що складається з алкілу, арилу, алкенілу, алкінілу, арилалкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, алкоксиалкілу, арилалкілоксиалкілу, арилоксиалкілу, гетероарилилу,

циклоалкілалкоксиалкілу, гетероарилалкокси, гетероарилалкілу, гетероциклоалкілу і гетероциклоалкілу;

R2, R3 і R4 кожен незалежно являє собою заміщену або незаміщену функціональну групу, обрану з групи, що складається з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, арилалкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, алкоксиалкілу, арилалкілоксиалкілу, арилоксиалкілу, гетероарилилу, циклоалкілалкоксиалкілу, гетероарилалкілу і гетероциклоалкілу, або R3 і R4, узяті разом, можуть утворювати 3-8 членне циклоалкільне або гетероциклічне кільце, або один чи більше R3 і R4 можуть бути взяті разом з одним або більше Y і Z, щоб утворити моно- або біциклічне циклоалкільне або гетероциклічне кільце;

R1' являє собою заміщену або незаміщену функціональну групу, обрану з групи, що складається з водню, алкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу і гетероарилилу;

Y являє собою зв'язувальну групу, обрану з групи, що складається з алкілену, алкенілену, алкінілену, арилену і гетероарилілену, зазначена зв'язувальна група може необов'язково бути заміщена за допомогою однієї або більше функціональних груп, обраних із групи, що складається з алкілу, арилу, циклоалкілу, гетероциклілу, алкоксиалкілу, гетероарилилу, арилалкілу, арилалкілоксиалкілу, арилоксиалкілу, циклоалкілалкоксиалкілу, гетероарилалкілу і гетероциклоалкілу, галогену, -OR5, -OC(O)R5, -CF3, -OCF3, -N(R5)C(O)R5' і -NR5R5';

R5 і R5' кожен незалежно обраний із групи, що складається з водню, алкілу, циклоалкілу, гетероциклілу і арилу, де R5 і R5' з кожною появою необов'язково будуть заміщені за допомогою однієї або більше Rb;

Ra і Rb кожен незалежно обраний із групи, що складається з алкілу, алкенілу, алкінілу, галогену, ціано, карбонілу, -CN, арилу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, циклоалкілу, алкокси, алкоксиалкілу, арилокси, арилоксиалкілу, гетероциклілу, гетероарилилу, гетероарилалкілу, -OR2, -NR5R5', -CF3, -SO2R6, -SO2NR6R6', -(CH2)mR8 і R9;

R6 і R6' кожен незалежно обраний із групи, що складається з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкілтіоалкілу, алкоксиалкілу, арилу, арилалкілу, гетероциклілу, гетероарилилу, гетероарилалкілу, гетероциклоалкілу і циклоалкілу, де R6 і R6' з кожною появою необов'язково будуть заміщені від 1 до 3 замісниками, обраними з групи, що складається з галогену, -OR2, алкокси, гетероциклоалкілу, -NR5C(O)NR5R5', -C(O)NR5R5' - NR5C(O)R5', -CN, -NR5SO2R5', -OC(O)R5, -SO2NR5R5', -SOR7, -COOH і -C(O)OR7, або R6 і R6', узяті разом, можуть бути циклізовані, щоб утворити -(CH2)qH(CH2)s-;

R7 у кожному випадку незалежно обраний із групи, що складається з від C1 до C6 алкілу, арилу і гетероарилилу, де R7 може необов'язково бути заміщений за допомогою -(CH2)mOH;

R8 обраний із групи, що складається з алкокси, алкоксикарбонілу, -C(O)NR6R6, -NR5R5', -C(O)R6, -NR5C(O)NR5R5' і -N-гетероарилилу;

R9 обраний із групи, що складається з гетероциклоалкілу, гетероарилилу, -CN, -(CH2)pN(R6)C(O)R6', -(CH2)pCN, -(CH2)pN(R6)C(O)OR6', -(CH2)pN(R6)C(O)NR6R6', -(CH2)pN(R6)SO2R6, -(CH2)pC(O)NR6R6', -(CH2)pC(O)OR6, -(CH2)pOC(O)OR6, -(CH2)pOC(O)R6, -(CH2)pOC(O)NR6R6', -(CH2)pN(R6)SO2NR6R6', -(CH2)pOR6, -(CH2)pOC(O)N(R6)(CH2)mOH, -(CH2)pSOR6 і -(CH2)pOCH2C(O)N(R6)(CH2)mOH;

X обраний із групи, що складається з -CR5R5', -O-, -S-, -SO-, -SO2-, -NC(O)OR7-, -NC(O)NR5- і -NR5-;

Z являє собою азот;

m є цілим числом, що має значення від 1 до 6;

p є цілим числом, що має значення від 1 до 6;

r є цілим числом, що має значення від 0 до 5;

w є цілим числом, що має значення між 0 і 5;

q і s кожен незалежно є цілим числом, що має значення між 1 і 3, за умови, що R5, R5', R6 або R6' не можуть бути воднем, або приєднані до карбонільної групи (наприклад, -C(O)R6) або до сульфоновної групи (наприклад, -SO2R6).

Визначення формули I, зазначене вище, включає всі проліки у вигляді складних ефірів, стереоізомери і фармацевтично прийнятні солі сполук формули I.

Сполуки формули I демонструють активність як стимулятори секреції гормону росту так, що вони стимулюють ендогенне вироблення і/або вивільнення гормону росту і їх застосовують при лікуванні захворювань або порушень, зв'язаних з рівнями гормону росту, таких захворювань або порушень, що розкриті в даному винаході.

Даний винахід охоплює сполуки формули I, фармацевтичні композиції, що використовують такі сполуки, що містять терапевтично ефективну кількість сполуки формули I, саму по собі або в

комбінації з фармацевтично прийнятним носієм і методи застосування таких сполук.

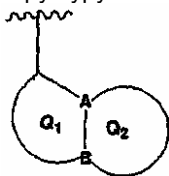
Крім того, відповідно до даного винаходу, пропонується спосіб, що забезпечує збільшення рівнів ендogenous гормону росту або збільшення ендogenous вироблення, або вивільнення гормону росту, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули I ссавцю, наприклад, людині, яка потребує лікування.

Крім того, відповідно до даного винаходу, пропонується спосіб, що забезпечує профілактику або лікування захворювань або порушень, зв'язаних з рівнями гормону росту у ссавців, таких, як описані в даному винаході, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули I ссавцю, людині, яка потребує лікування.

Сполуки за даним винаходом можуть застосовуватися самі по собі, у комбінації з іншими сполуками даного винаходу, або в комбінації з одним або кількома іншими агентом(ами), активними в терапевтичних областях, описаних у даному винаході.

Крім того, даний винахід містить у собі спосіб профілактики, інгібування або лікування захворювань, як визначено вище, тобто коли терапевтично ефективна кількість комбінації сполуки формули I і іншої сполуки формули I і/або, принаймні, одного з терапевтичних агентів іншого типу вводять ссавцю, а саме, людині, яка потребує лікування.

Кращими є сполуки формули I, де Ха має структуру



де

Q_1 і Q_2 кожен незалежно являє собою циклоалкільне, гетероциклічне, арильне або гетероарильне кільце, де Q_1 може бути заміщений від 1 до чотирьох замісниками, обраними з групи, що складається з Ra і Rb, і Q_2 може бути заміщений від 1 до чотирьох замісниками, обраними з групи, що складається з Ra, Rb і Q_3 ;

Q_3 являє собою 3-8-членне конденсоване або спіроциклоалкільне, гетероциклічне, арильне або гетероарильне кільце, де Q_3 може необов'язково бути заміщений 1-5 замісниками, обраними з групи, що складається з Ra, Rb і Q_4 ; і

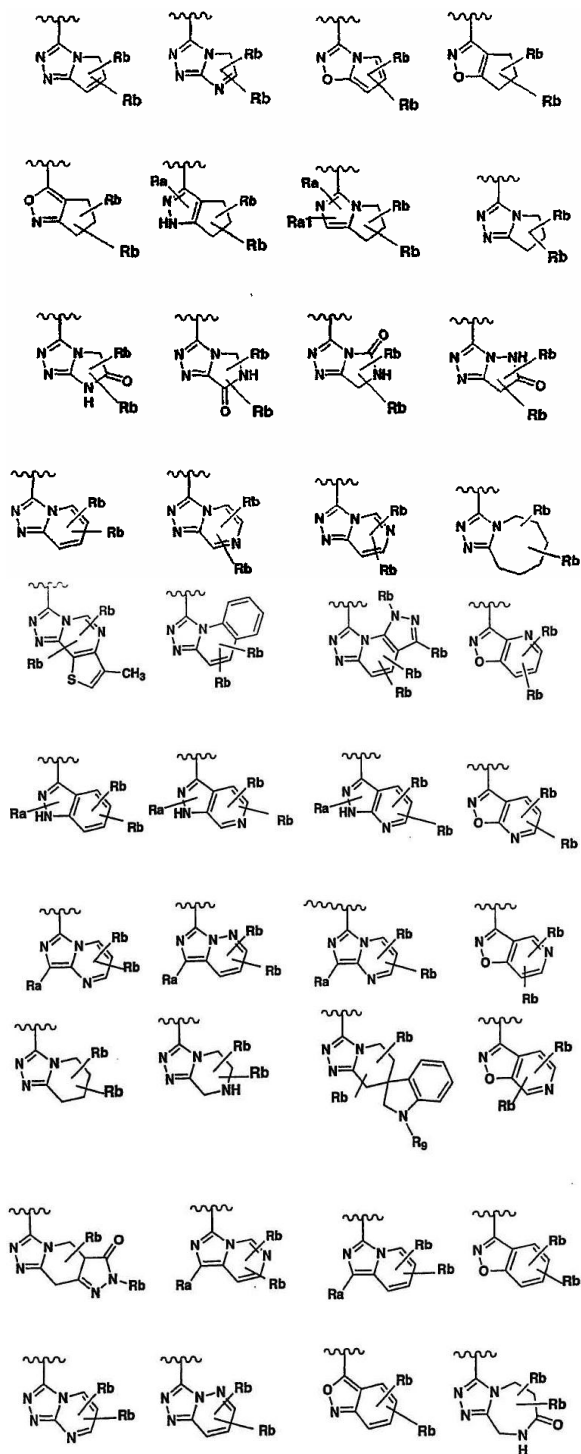
Q_4 являє собою 3-8-членне конденсоване або спіроциклоалкільне, гетероциклічне, арильне або гетероарильне кільце, де Q_4 може необов'язково бути заміщений 1-5 замісниками, обраними з групи, що складається з Ra і Rb;

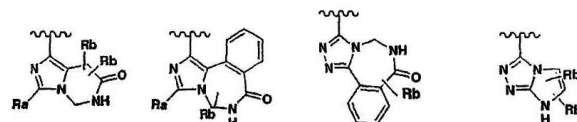
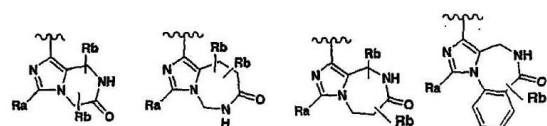
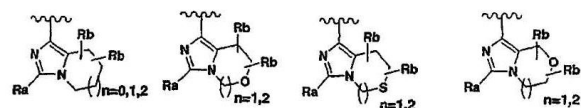
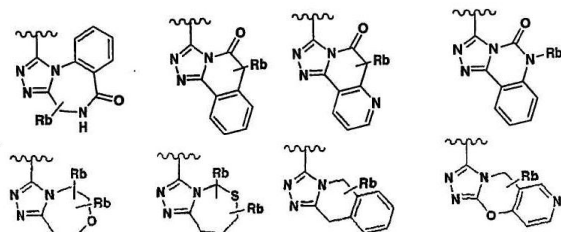
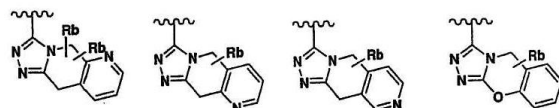
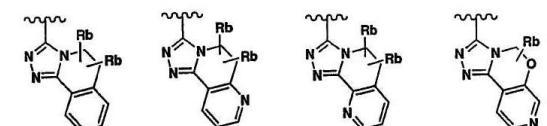
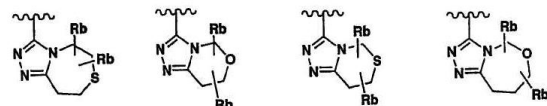
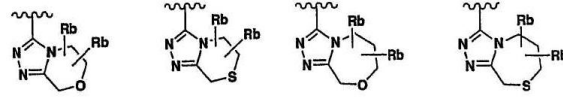
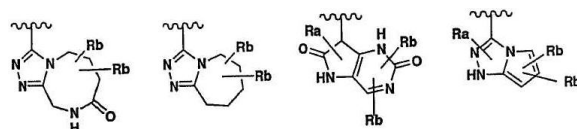
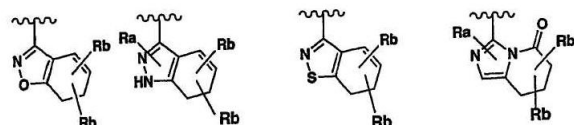
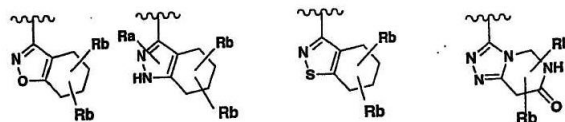
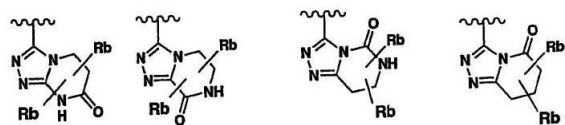
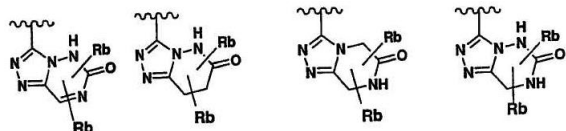
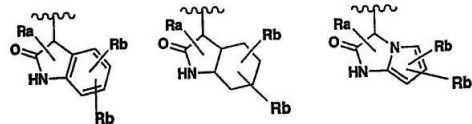
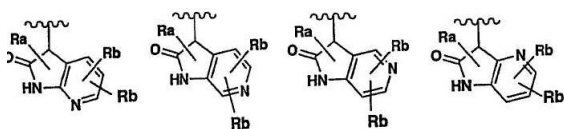
A являє собою N або CR_{11} ;

B являє собою N або CR_{11} ; і

R_{11} являє собою N або зв'язок.

Крім того, винахід охоплює сполуки формули I, де Ха має структуру





Хоча кращі Ха структури, розкриті вище, ілюструють один або більше Ra і/або Rb замісників на будь-якому окремому циклоалільному, арильному, гетероарильному або гетероциклічному кільці, кращі Ха структури не обмежуються певним Ra/Rb заміщенням, ілюстрованим вище, і Ra і/або Rb не є необхідною групою. Скоріше, наявність Rb і/або Ra замісників у кращих Ха структурах, наступних Схемах і у формулі винаходу вказує на те, що одна або

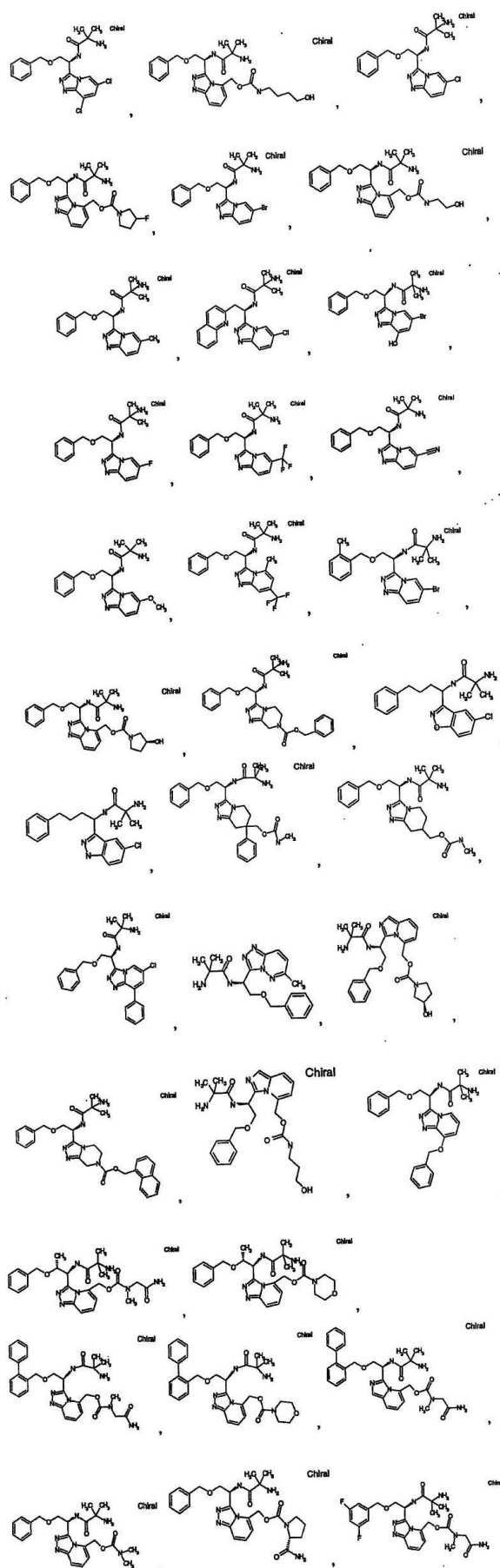
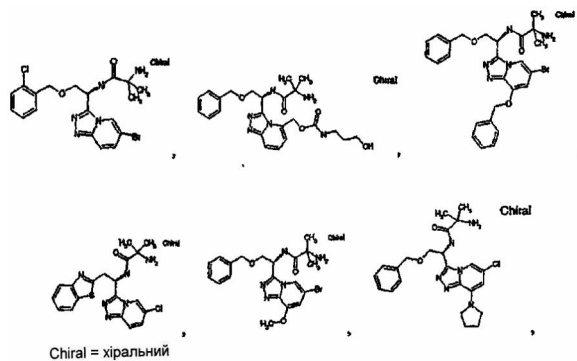
більше Ra/Rb група(и) можуть необов'язково бути приєднані за будь-яким доступним положенням приєднання на кільці, з яким Rb/Rb група зв'язана. Тому, навіть враховуючи, що кращі Ха структури, Схеми і формула винаходу надалі можуть відноситися до конкретного втілення, слід розуміти, що різні інші модифікації, такі як заміщення однієї або більше Rb і/або Ra груп або інші модифікації і терапевтично еквівалентні сполуки, відомі середньому фахівцю в даній області, можуть бути застосовані в межах кола сполук, заявлених у даному винаході.

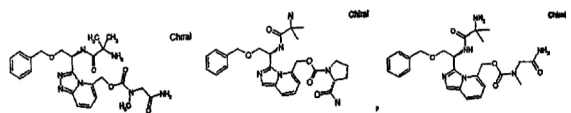
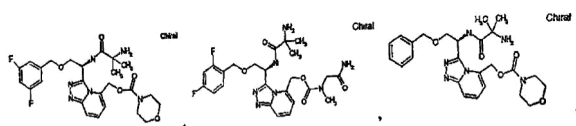
Кращими є сполуки формули I, де, якщо Ra або Rb являють собою R₉, R₆ являє собою гетероцикл або алкіл, необов'язково заміщений за допомогою гідроксилу або галогену.

Кращими є сполуки формули I, де, якщо Ra або Rb являють собою R₉, R₆ і R₆' незалежно являють собою водень, алкіл або циклоалкіл, де алкіл або циклоалкіл, необов'язково заміщений за допомогою -C(O)OR₇ або -C(O)NR₅R₅' або R₆ і R₆', узяті разом, можуть бути циклізовані, щоб утворити -(CH₂)_qX(CH₂)_s-.

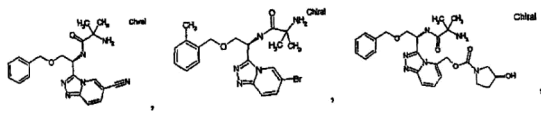
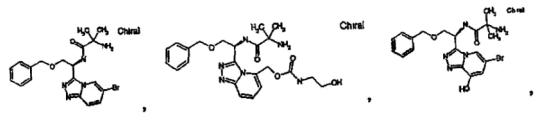
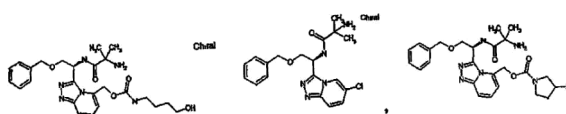
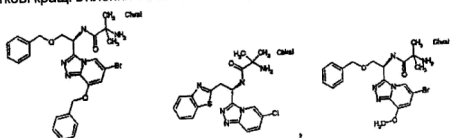
Також кращими є сполуки формули I, де, якщо Ra або Rb являють собою R₉, R₉ являє собою (CH₂)_pC(O)OR₆, (CH₂)_pOC(O)R₆ або (CH₂)_pOC(O)N(R₆)(CH₂)_mOH.

Також кращими є сполуки формули I, де R₉ являє собою -(CH₂)_pN(R₆)C(O)OR₆, -(CH₂)_pN(R₆)C(O)NR₆R₆', або (CH₂)_pOC(O)NR₆R₆' де R₆ і R₆' незалежно являють собою водень або алкіл, де алкіл, необов'язково заміщений за допомогою -C(O)NR₅R₅', де R₅ і R₅' незалежно являють собою водень або алкіл. Крім того, кращі втілення включають сполуки формули I, що мають структуру:

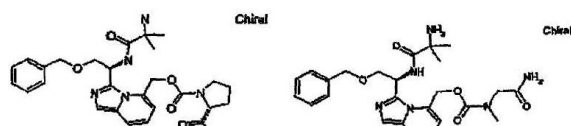
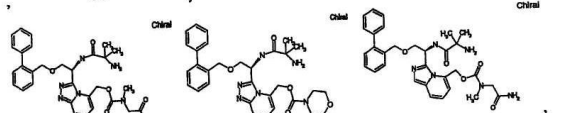
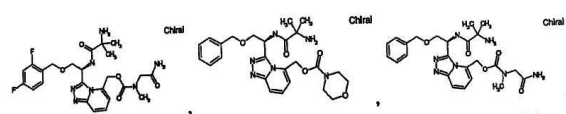
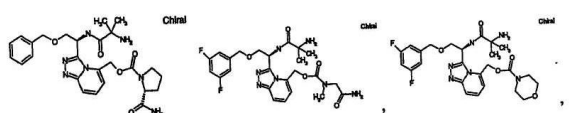
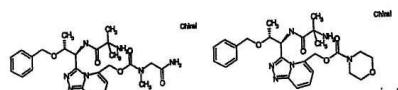
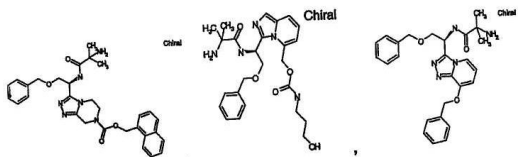
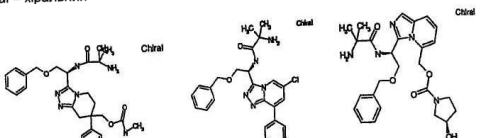




Додаткові кращі відбиття включають сполуки формули I, що мають структуру:



Chiral = хіральний



Всі сполуки відповідно до даного винаходу мають, принаймні, один центр асиметрії, що відзначено зірочкою у структурній формулі I. Додаткові центри асиметрії можуть бути присутніми на молекулі залежно від природи різних замісників у молекулі. Кожен такий центр асиметрії призводить до появи двох оптичних ізомерів і незалежно від того, що всі такі оптичні ізомери, як і окремі, чисті або частково чисті оптичні ізомери або їх рацемічні суміші включені в межі області даного винаходу. У випадку центра асиметрії, представленого зірочкою у формулі I, більш активна і, таким чином, краща конфігурація являє собою R, як визначено R/S правилами. Ізомери можуть бути розділені звичайними способами, наприклад, за допомогою хроматографічної або фракційної кристалізації.

Детальний опис винаходу

Наступні скорочення використані далі:

Boc= трет-бутоксикарбоніл

CBZ= бензилоксикарбоніл (або карбобензокси)

DIBAL= гідрид диізобутилалюмінію

DMAP= 4-(диметиламіно)піридин

DMF= N,N-диметилформамід

EDAC= гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід

EtOAc= етилацетат

HOBT= гідроксибензотриазол

HPLC= високоефективна рідинна хроматографія

LC/MS= високоефективна рідинна хроматографія/мас-спектрометрія

MS або Mass Spec= мас-спектрометрія

Pd/C= паладій на активованому вугіллі

TFA= трифтороцтова кислота

YMC= торгова марка YMC Co, Ltd., Kyoto, Japan

g= грам(и)

h або hr= година(и)

min= хвилина(и)

ml= мілі літр

mg= міліграм(и)

mol= моль

mmol= мілімоль(и)

nM= нано моляр

r.t.= кімнатна температура

Et= етил

i-Pr= ізопропіл

Me= метил

Наступні визначення відносяться до термінів, що використовуються протягом усього даного опису, якщо щось інше не зазначено в окремих випадках.

Термін "алкіл", як його використовують у даному винаході, сам по собі або як частина іншої групи, включає як прямий, так і розгалужений вуглеводневий ланцюг, що містить від 1 до 40 атомів вуглецю, переважно від 1 до 20 атомів вуглецю, більш переважно від 1 до 6 атомів

вуглецю, у нормальному ланцюзі, такому як метильний, етильний, пропільний, ізопропільний, бутильний, трет-бутильний, ізобутильний, пентильний, гексильний, ізогексильний, гентильний, 4,4-диметилпентильний, октильний, 2,2,4-триметилпентильний, нонільний, децильний, ундецильний, додецильний, різні розгалужені ланцюги його ізомерів і їм подібні. Крім того, алкільні групи, як визначено в даному винаході, можуть необов'язково бути заміщені за будь-яким доступним атомом вуглецю однією або кількома функціональними групами, як правило, приєднаними до таких ланцюгів як, але без обмеження, алкільний, арильний, алкенільний, алкінільний, гідрокси, ариалалкільний, циклоалкільний, циклоалкілалкільний, алкокси, арилалкілокси, алканоїльний, аміно, галоген, тіо,

ціано, карбоксильний, карбонільний (II), аміно, амідно, галогенарильний, CF_3 , OCF_3 , арилокси, гетероарильний, циклоалкілалкоксиалкільний, циклогетероалкільний і їм подібні, щоб утворити алкільні групи, такі як трифторметильна, 3-гідроксигексильна, 2-карбоксипропильна, 2-фторетильна, карбоксиметильна, ціанобутильна і їм подібні.

Термін "циклоалкіл", як його використовують у даному винаході, сам по собі або як частина іншої групи, включає насичені або частково ненасичені (що містять 1 або 2 подвійні зв'язки) циклічні вуглеводневі групи, що містять від 1 до 3 кілець, включаючи моноциклічне алкільне, біциклічне алкільне і трициклічне алкільне, що містять загальну кількість від 3 до 20 атомів вуглецю, що утворюють кільце, переважно від 4 до 10 атомів вуглецю, що утворюють кільце, і які можуть бути сконденсовані з 1 ароматичним кільцем, як описано для арилу, що включають циклопропильну, циклобутильну, циклопентильну, циклогексильну, циклогептильну, циклооктильну, циклодецильну, циклододецильну, циклогексенильну,



групу, кожна з яких може бути необов'язково заміщеною за допомогою від 1 до 3 замісників, як визначено вище для алкілу.

Термін "арил", як його використовують у даному винаході, сам по собі або як частина іншої групи, належить до моноциклічних і біциклічних ароматичних груп, що містять від 6 до 10 атомів вуглецю в частині кільця (такого як феніл або нафтил), і можуть необов'язково включати від одного до трьох додаткових кілець, сконденсованих з "арилом" (таких як арильне, циклоалкілільне, гетероарильне або циклогетероалкільне кільця) і можуть бути необов'язково заміщені за будь-яким доступним атомом вуглецю за допомогою 1 або більше груп, обраних з водню, галогену, алкілу, галогеналкілу, алкокси, галогеналкокси, алкенілу, трифторметилу, трифторметокси, алкінілу, циклоалкілалкілу, фторенілу, циклогетероалкілу,

циклогетероалкілалкілу, арилу, гетероарилу, арилалкілу, арилокси, арилоксиалкілу, арилалкокси, арилтіо, арилазо, гетероарилалкілу, гетероарилалкенілу, гетероарилгетероарилу, гетероарилокси, гідрокси, нітро, оксо, ціано, аміно, заміщеної аміногрупи, де аміногрупа включає від 1 або 2 замісників (які являють собою алкіл, арил або будь-які інші арильні сполуки, згадані у визначеннях), тіолу, алкілтіо, арилтіо, гетероарилтіо, арилтіоалкілу, алкоксиарилтіо, алкілкарбонілу, арилкарбонілу, алкіламінокарбонілу, ариламінокарбонілу, алкоксикарбонілу, амінокарбонілу, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, арилсульфінілу, арилсульфінілалкілу, арилсульфоніламіно або арилсульфонамінокарбонілу, або будь-якого з алкільних замісників, як викладено вище.

Термін "арилалкіл", як його використовують у даному винаході, сам по собі або як частина іншої групи, належить до алкільних груп, як визначено вище, що мають арильний замісник, такий як бензил, фенетил або нафтилпропіл, де зазначені арильна і/або алкільна групи можуть необов'язково бути заміщені, як визначено вище.

Термін "алкокси" або "арилокси", як його використовують у даному винаході, сам по собі або як частина іншої групи, включає алкільну або арильну групу, як визначено вище, що зв'язується через атом кисню.

Термін "алкеніл", як його використовують у даному винаході, сам по собі або як частина іншої групи, належить до прямого або розгалуженого ланцюга радикалів, що включає від 2 до 20 атомів вуглецю, переважно від 3 до 12 атомів вуглецю, і більш переважно від 2 до 6 атомів вуглецю в нормальному ланцюзі, що включає один або більше подвійних зв'язків у нормальному ланцюзі, такому як вініл, 2-, 3-пропеніл-бутеніл, 2-бутеніл, 4-пентеніл, 3-пентеніл, 2-гексеніл, 3-гексеніл, 2-гептеніл, 3-гептеніл, 4-гептеніл, 3-октеніл, 3-ноненіл, 4-деценіл, 3-ундеценіл, 4-додеценіл, 4,8,12-тетрадецатрисеніл, і їм подібні, і які можуть бути необов'язково заміщені за допомогою однієї або більше функціональних груп, як визначено вище для алкілу.

Термін "алкініл", як його використовують у даному винаході, сам по собі або як частина іншої групи, належить до прямого або розгалуженого ланцюга радикалів, що включає від 2 до 20 атомів вуглецю, переважно від 2 до 12 атомів вуглецю і більш переважно від 2 до 8 атомів вуглецю в нормальному ланцюзі, що включає один або більше потрійних зв'язків у нормальному ланцюзі, такому як 2-пропініл, 3-бутиніл, 2-бутиніл, 4-пентиніл, 3-пентиніл, 2-гексиніл, 3-гексиніл, 2-гептиніл, 3-гептиніл, 4-гептиніл, 3-октиніл, 3-нонініл, 4-дециніл, 3-ундециніл, 4-додециніл і їм подібні, і які можуть бути необов'язково заміщені за допомогою одного або більше функціональних груп, як визначено вище для алкілу.

Термін "алкілен", як його використовують у даному винаході, сам по собі або як частина іншої групи, належить до алкілзв'язаних груп,

зазначених вище, що мають прості зв'язки для приєднання до інших груп при двох різних атомах вуглецю, і які можуть необов'язково бути заміщені, як визначено вище для "алкілу".

Терміни "алкенілен" і "алкінілен", як їх використовують у даному винаході, самі по собі або як частина іншої групи, належать до алкеніл- і алкінілзв'язаних груп, що мають прості зв'язки для приєднання за двома різними атомами вуглецю, і які можуть необов'язково бути заміщені, як визначено вище для "алкілу".

Термін "галоген" або "гало", як його використовують у даному винаході, сам по собі або як частина іншої групи, належить до хлору, бромов, фтору і йоду.

Термін "гетероарил", як його використовують у даному винаході належить до 5-, 6-чи 7-членного ароматичного гетероциклічного кільця, що містить один або більше гетероатомів, обраних з азоту, сірки, кисню і/або SO або SO₂ групи. Такі кільця можуть бути сконденсовані з іншим циклоалкілним, циклогетероалкілним, арильним або гетероарильним кільцем і, можливо, включають N-оксиди. Необов'язково гетероарильна група може бути заміщена за допомогою однієї або кількох функціональних груп, разом приєднаних до таких ланцюгів, як це описано для алкілу.

Термін "гетероцикло", "гетероцикл" або "гетероциклічний", як його використовують у даному винаході, являє собою незаміщену або заміщену стабільну 4-, 5-, 6- або 7-членну моноциклічну кільцеву систему, що може бути насиченою або ненасиченою, і яка складається з атомів вуглецю і з одного до чотирьох гетероатомів, обраних з N, O, S і або SO, або SO₂ групи, де гетероатоми азоту і сірки можуть необов'язково бути окислені, а гетероатом азоту може необов'язково бути кватернізований. Гетероциклічне кільце може бути приєднане до будь-якого гетероатому або атому вуглецю, якщо це буде призводити до утворення стійкої структури. Приклади таких гетероциклічних груп включають, але без обмеження, піперидиніл, піперазиніл, оксопіперазиніл, оксопіперидиніл і оксодіазоліл. Необов'язково гетероциклічна група може бути заміщена за допомогою однієї або більше функціональних груп, таких як ті, що описані для алкілу.

Термін "гетероциклоалкіл" або "гетероарилалкіл", як його використовують у даному винаході, сам по собі або як частина іншої групи, належить до гетероцикло або гетероарильної групи відповідно, зв'язаної через алкілну групу.

Термін "алкоксиалкіл" або "арилоксиалкіл", як його використовують у даному винаході, сам по собі або як частина іншої групи, належить до алкокси або арилокси групи відповідно, зв'язаної через алкілну групу.

Термін "гетероарилалкокси", як його використовують у даному винаході, сам по собі або як частина іншої групи, належить до гетероарильної групи, зв'язаної через алкоксигрупу.

Термін "циклоалкілалкоксиалкіл" і "арилалкілоксиалкіл", сам по собі або як частина іншої групи, належить до циклоалкільної групи й арильної групи відповідно, зв'язаної через алкоксигрупу, які, у свою чергу, зв'язані через алкілну групу.

Термін "арилен" або "гетероарилен", як його використовують у даному винаході, сам по собі або як частина іншої групи, належить до алкілен-, алкенілен- або алкінілензв'язаної групи, як визначено вище, де зазначена алкілен-, алкенілен- або алкінілензв'язана група містить арильну (Ar) або гетероарильну (Het) групу у вуглецевому ланцюзі. Приклади включають, але без обмеження, $-(CH_2)_2-Ar-(CH_2)_2-$ або $-(CH_2)_2-Het-(CH_2)_2-$.

Термін "карбоніл", як його використовують у даному винаході, належить до $-C(O)-$ або групи, якщо належить до можливого замісника, то до $(=O)$ групи, приєднаної до будь-якого доступного атома вуглецю у функціональній групі або зв'язаній групі, що є заміщеною.

Термін "фенокси", як його використовують у даному винаході, належить до фенільного замісника, зв'язаного через атом кисню. Необов'язково частина фенільного кільця феноксигрупи може бути заміщена за допомогою однієї або кількох функціональних груп, таких як описані для арилу.

Введення терапевтичного агента за винаходом включає введення терапевтично ефективної кількості агента за винаходом. Термін "терапевтично ефективна кількість", як його використовують у даному винаході, стосується кількості терапевтичного агента для лікування або профілактики стану, що піддається лікуванню шляхом введення композиції за винаходом. Зазначена кількість являє собою кількість, достатню, щоб показати терапевтичний або профілактичний ефект, який проявляється, або поліпшувачий ефект. Ефект може включати, наприклад, лікування або профілактику станів, занесених до переліку у даному винаході. Точна ефективна кількість для суб'єкта буде залежати від розміру суб'єкта і його здоров'я, природи і серйозності стану, що вимагає лікування, рекомендації лікуючого лікаря і терапії або комбінації терапії, обраної для введення. Таким чином, не потрібно заздалегідь визначати точну ефективну кількість.

Будь-яка сполука, що може бути перетворена *in vivo*, щоб забезпечити біоактивний агент (тобто, сполука формули I) являє собою проліки в межах сутності винаходу.

Термін "пролікарські складні ефіри", як його використовують в даному винаході, включає складні ефіри і карбонати, що утворюються шляхом взаємодії одного або більше гідроксилів сполук формули I з алкіл-, алкокси- або арилзаміщеними агентами ацилювання, відповідно до методик, відомих пересічному фахівцю, щоб одержати ацетати, півалати, метилкарбонати, бензоати і т.п.

Різні форми проліків добре відомі фахівцю середньої кваліфікації в даній області, і вони описані в:

[a] The Practice Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996);

b) Design Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985); and

c) A Textbook Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 - 191 (Harwood Academic Publishers, 1991)].

Всі стереоізмери заявлених сполук розглянуті або в суміші, або в чистій, або, в основному, чистій формі. Сполуки можуть мати центри асиметрії по кожному з атомів вуглецю, включаючи будь-який з R замісників. Отже, сполуки формули I можуть існувати в енантімерному або діастереомерному вигляді або в їхніх сумішах. Процеси одержання можуть використовувати рацемати, енантімери або діастереомери як вихідні продукти. Коли діастереомеричні або енантімеричні продукти отримані, вони можуть бути розділені шляхом використання звичайних методик, наприклад, хроматографічних способів або фракційної кристалізації.

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули I винаходу включають солі лужних металів, таких як літій, натрій або калій, солі лужноземельних металів, таких як кальцій або магній, а також як цинк або алюміній і інші катіони, такі як амоній, холін, діетаноламін, етилендіамін, трет-бутиламін, трет-октиламін, дегідроабіетиламін, а також фармацевтично прийнятні аніони, такі як хлорид, бромід, йодид, тартрат, ацетат, метансульфонат, малеат, сукцинат, глутарат, стеарат і солі амінокислот, що зустрічаються в природі, таких як аргінін, лізин, аланін і т.п., і їх пролікарських складних ефірів.

Загальні схеми синтезу

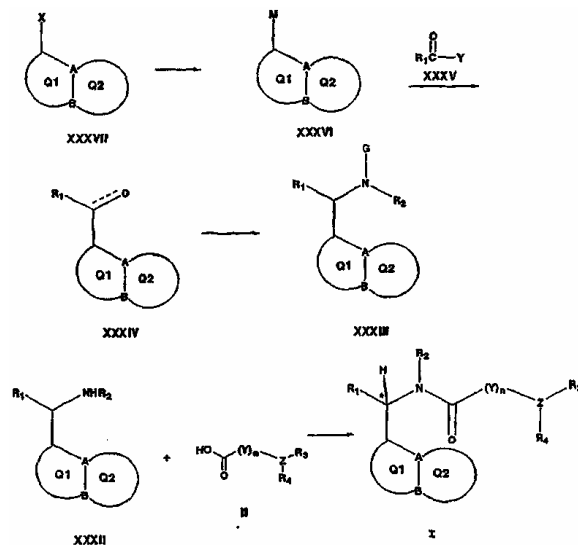
Сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути отримані у відповідності з наступними загальними реакційними схемами синтезу, так само як за зв'язаними методиками з рівня техніки, що можуть бути використані середнім фахівцем у даній області. Застосовувані типові реагенти, методики й умови для цих реакцій, використовуються надалі й у робочих прикладах. Вихідні матеріали є комерційно доступними або можуть бути легко отримані фахівцем середньої кваліфікації в даній області, використовуючи відомі методики. Якщо інше не визначено, різні замісники сполук визначені в такий же спосіб, як формула I.

High Speed Analoging (HSA) може бути використана для одержання сполук, наприклад тих, де проміжні сполуки мають аміногрупу або активовану ароматичну групу, таку як галоїдована Q₁ і Q₂.

Схема I

Схема I описує загальну послідовність синтезу сполук формули I. У процесі одержання сполук формули I можуть бути використані одна або більше захисних груп, умови реакції для встановлення захисту і зняття захисту можуть бути знайдені в ["Protective Groups in Organic Synthesis" Greene et al., John Wiley and Sons Inc, 1991] або

інші способи, що звичайно використовуються пересічним фахівцем у даній області.



Сполуки формули I можуть бути отримані зі сполуки формули II і аміну XXXII, використовуючи відповідну активовану похідну карбонової кислоти в інертному розчиннику. Приклади активованих похідних карбонової кислоти включають ізобутилхлорформіат, карбонілдіімідазол, дициклогексилкарбодіімід, трифторацетат пентофторфенол або 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід. Приклади інертних розчинників включають ефіри, діоксан, тетрагідрофуран, N,N-диметилформамід, ацетонітрил або хлористий метилен. Якщо R₃ і/або R₄ являють собою захисну групу для аміногрупи, таку як Boc-, CBZ або Тритил, вони будуть підлягати зняттю захисту, щоб одержати кінцеві продукти. Умови реакції для зняття захисту можуть бути знайдені в ["Protective Groups in Organic Synthesis" Greene et al., John Wiley and Sons Inc, 1991], або інші способи, що використовуються пересічним фахівцем у даній області.

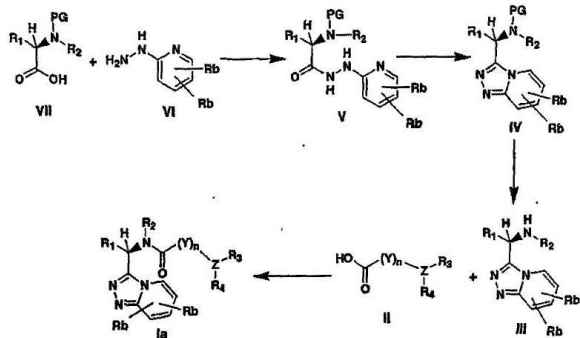
Сполука XXXII може бути отримана шляхом зняття захисту зі сполуки IV, де PG являє собою відповідну амінозахисну групу, таку як Boc-, CBZ або Тритил, і т.д. Прикладами реагентів, придатних для зняття захисту для Boc- є хлористий водень у діоксані, TFA у дихлорметані, і т.д.; прикладом зняття захисту для CBZ є каталітичне гідрування, прикладом реагенту для зняття захисту для Тритилу є хлористий водень у ацетоні або тетрагідрофурані.

Сполука XXXIII може бути отримана зі сполуки XXXIV. Коли C=O являє собою гідроксильну групу в сполуці XXXIV, вона може бути перетворена в азидну групу, з наступним відновленням, що призводить до утворення аміногрупи в сполуці XXXIII. [наприклад, див. Lautens et al., J. Org. Chem. (1997) 62, 5246-5247]. Коли C=O являє собою карбонільну групу, вона може бути відновлена до гідроксильної групи, потім перетворена в аміногрупу в сполуці XXXIII. Альтернативно, вона може бути перетворена в O-

метилоксим, з наступним відновленням, що призводить до утворення аміногрупи в сполуці XXXIII. Відновлення O-метилоксиму до аміну може бути виконане за допомогою борантетрагідрофуранового комплексу або іншими способами, що використовуються пересічним фахівцем у даній області.

Сполука XXXIV може бути отримана в результаті реакції сполуки XXXVI і сполуки XXXV. Сполуки XXXV (Y = H, SPh, Cl, NMe(OMe)) можуть бути отримані звичайним способом, відомим пересічному фахівцю в даній області. Сполуки XXXVI (M = Li, MgBr, MgCl, ZnBr, Zn) є металоорганічними проміжними сполуками, що можуть бути отримані з відповідного попередника (X = B, I, Cl) або іншими способами, що використовуються пересічним фахівцем у даній області. Органічні цинкові реагенти можуть бути отримані шляхом обробки арилброміду або арилідиду за допомогою металевого цинку Rieke®, як описано в [J. Org. Chem. (1991), 56, 1445 або Tetrahedron (1997), 53, 1925]. Альтернативно, вони можуть також бути отримані шляхом обробки арилброміду або арилідиду за допомогою n-BuLi або трет-BuLi, потім шляхом додавання броміду цинку або йодиду цинку.

CXEMA IIa



Сполуки формули Ia можуть бути отримані через аміноліз сполуки формули II, використовуючи відповідну активовану похідну карбонової кислоти й амін III в інертному розчиннику. Типові активовані агенти карбонової кислоти включають ізобутилхлорформіат, карбонілдіімідазол, дициклогексилкарбодіімід, трифторацетат пентофторфенолу, або 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід. Приклади інертних розчинників включають ефіри, включаючи тетрагідрофуран і діоксан, N,N-диметилформамід, ацетонітрил або хлористий метилен. Якщо R₃ і/або R₄ являють собою амінозахисну групу, таку як Boc-, CBZ, її будуть видаляти, щоб одержати кінцеві продукти. Зняття захисту здійснюють звичайним способом, відомим пересічному фахівцю в даній області, як описано нижче.

Сполука III може бути отримана шляхом зняття захисту зі сполуки IV, де G являє собою відповідну амінозахисну групу, таку як Boc-, CBZ, і т.д., використовуючи звичайну методику, відому пересічному фахівцю в даній області. Прикладами

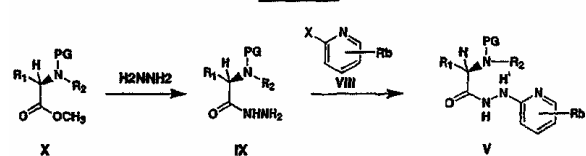
реагентів для зняття захисту для Boc-групи є хлористий водень у діоксані, TFA, і т.д.; прикладами зняття захисту для CBZ є каталітичне гідрування.

Сполука IV може бути отримана зі сполуки V через процес дегідратування. Приклади агентів дегідратування включають POCl₃, SOCl₂, HCl, HOAc і реакцію за Мітсунобу.

Сполука V може бути отримана зі сполуки VII через аміноліз, використовуючи відповідну активовану похідну карбонової кислоти й амін VI в інертному розчиннику. Приклади активованих похідних карбонової кислоти включають ізобутилхлорформіат, карбонілдіімідазол, дициклогексилкарбодіімід, трифторацетат пентофторфенолу, або 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід. Приклади інертних розчинників включають ефіри, включаючи тетрагідрофуран і діоксан, N,N-диметилформамід, ацетонітрил або хлористий метилен.

Хоча сполука VI має два Rb замісники на піридиновому кільці, схеми не обмежуються однієї Rb групою, ні випадком, коли Rb група є необхідною. Таким чином, присутність Rb замісників на Схемі Ia і наступних схемах нижче показує, що одна або більше Rb груп можуть необов'язково бути приєднані за будь-яким доступним положенням приєднання на кільці, з яким Rb група зв'язана. Тому, навіть враховуючи, що Схеми Па і наступні схеми можуть являти конкретне втілення, необхідно розуміти, що різні інші модифікації, такі як заміна однієї або більше Rb груп або інших модифікації, відомі пересічному фахівцю в даній області, можуть бути використані в межах загальних схем синтезу в даному винаході.

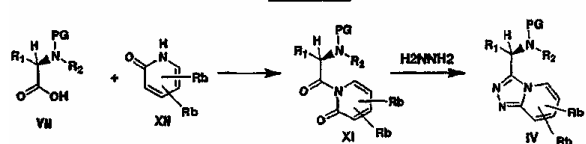
CXEMA IIb



Альтернативно, сполука V може бути отримана шляхом конденсації IX і VIII (де X являє собою групу, що відходить, таку як галоген) в інертному розчиннику при підвищених температурах. Приклади інертних розчинників включають ДМФА, ТГФ, діоксан, ацетонітрил, піридин, в інертному спирті, такому як етанол. Температура може знаходитися в інтервалі від 40 до 150°C.

Сполука IX може бути отримана шляхом гідразінолізу X за допомогою методик, що використовуються пересічним фахівцем у даній області.

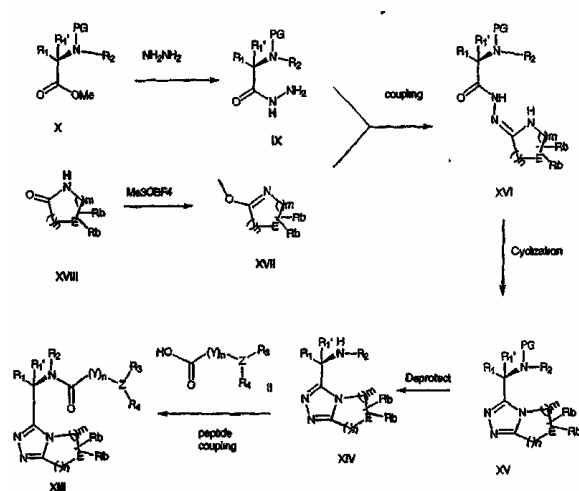
CXEMA IIc



Альтернативно, сполука IV може бути отримана шляхом гідразолізу сполуки XI в інертному розчиннику при підвищеній температурі. Типові інертні розчинники включають гідразин, HOAc, ТГФ, діоксан, піридин в інертному спирті, такому як етанол. Типові температури можуть знаходитися в інтервалі від 40 до 150°C.

Сполука XI може бути отримана шляхом конденсації XII і VII за допомогою відповідної активованої похідної карбонової кислоти в інертному розчиннику. Типові активовані агенти карбонової кислоти включають ізобутилхлорформіат, карбонілдіімідазол, дициклогексилкарбодіімід, трифторацетат пентофторфенолу або 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід. Типові інертні розчинники включають ефіри, включаючи тетрагідрофуран і діоксан, N,N-диметилформамід, ацетонітрил або хлористий метилен.

CXEMA IIIa



coupling= конденсація, cyclization= циклізація, peptide coupling= пептидна конденсація, deprotected= зняття захисту

Схема IIIa описує загальну послідовність синтезу сполук формули XIII (де E може бути CH₂, C(Ra)Rb, NRa, O, S, SO₂, SO, CO, C(O)O, C(O)NRa, i m, i n незалежно можуть бути цілим числом від 0 до 6, за умови, що m і n разом утворюють 5-12-членну кільцеву структуру).

Сполуки формули XIII можуть бути отримані через аміноліз сполуки формули II, використовуючи відповідну активовану похідну карбонової кислоти й амін XIV в інертному розчиннику. Приклади активованих похідних карбонової кислоти включають ізобутилхлорформіат, карбонілдіімідазол, дициклогексилкарбодіімід, трифторацетат пентофторфенолу, або 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід. Приклади інертних розчинників включають ефіри, включаючи тетрагідрофуран і діоксан, N,N-диметилформамід, ацетонітрил, або хлористий метилен. Якщо R₃ і/або R₄ являють собою амінозахисну групу, таку як Boc-, або CBZ,

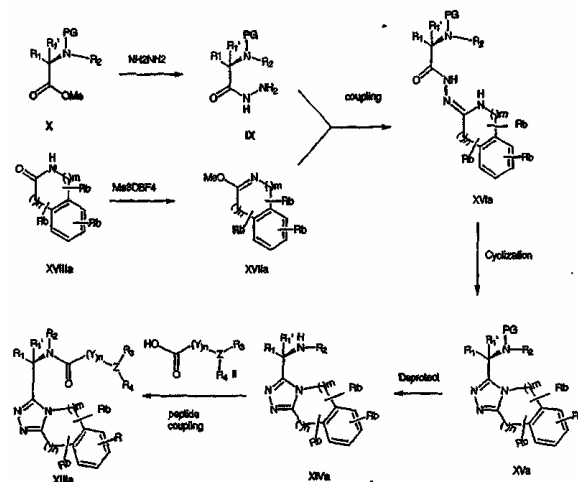
вона буде зніматися, щоб одержати кінцеві продукти. Зняття захисту здійснюють звичайним способом, відомим пересічному фахівцю в даній області, як описано нижче.

Сполука XIV може бути отримана шляхом зняття захисту зі сполуки XV, де PG являє собою відповідну амінозахисну групу, таку як Boc-, CBZ, і т.д., використовуючи звичайну методику, відому пересічному фахівцю в даній області. Прикладами реагентів зняття захисту для Boc-групи є хлористий водень у діоксані, TFA, і т.д.; приклад зняття захисту для CBZ полягає в каталітичному гідруванні.

Сполука XVI може бути отримана зі сполуки X через дегідратування в протонних і апротонних розчинниках. Умови дегідратування можуть бути представлені шляхом використання протонного розчинника поряд з використанням комбінацій з дегідратуючими агентами, включаючи HOAc, PPTS або шляхом використання реакції за Мітсунобу в інертних розчинниках.

Сполука XVI може бути отримана конденсацією сполук IX і сполуки XVII в інертному розчиннику.

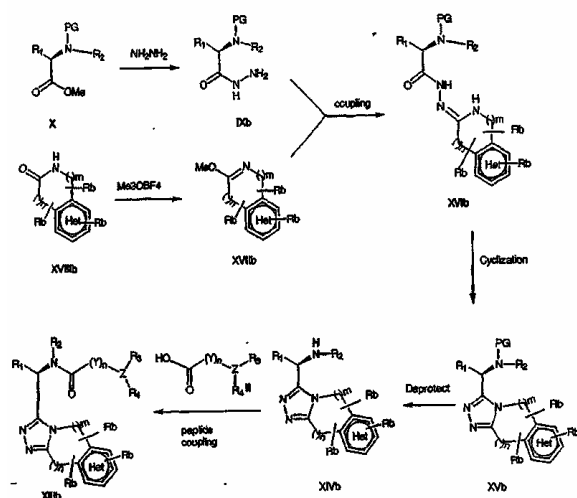
CXEMA IVa



coupling= конденсація, cyclization= циклізація, peptide coupling= пептидна конденсація, deprotected= зняття захисту

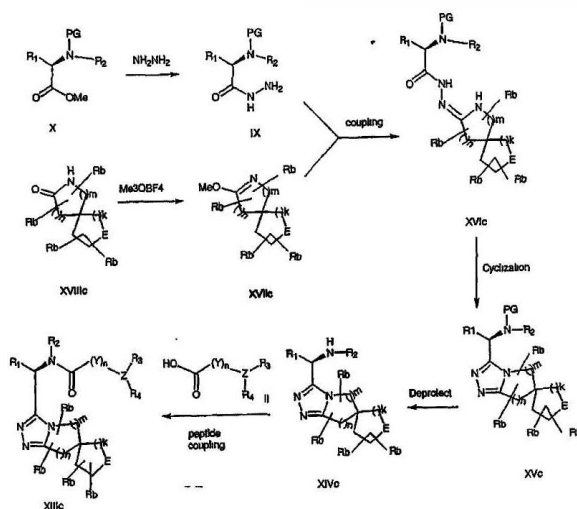
Схеми IVa - IVc можуть бути виконані, використовуючи аналогічні загальні методики, як описано для Схеми IIIa, де проміжні сполуки XVIIIa, XVIIIb і XVIIIc використовують замість проміжної сполуки XVIII, m і n незалежно можуть бути цілим числом від 0 до 5, за умови, що m і n разом утворюють 6-12-членну кільцеву структуру.

CXEMA IVb



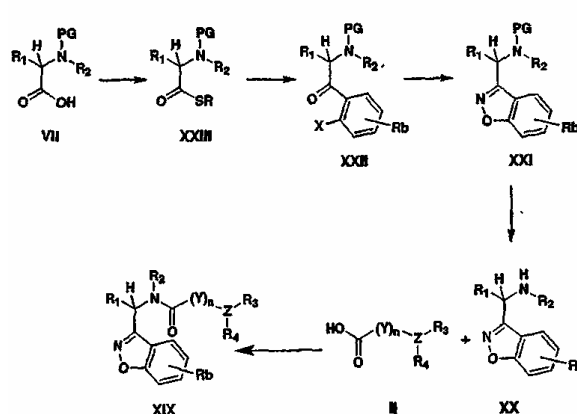
coupling= конденсація, cyclization= циклізація,
peptide coupling= пептидна конденсація,
deprotected= зняття захисту

CXEMA IVc



coupling= конденсація, cyclization= циклізація,
peptide coupling= пептидна конденсація,
deprotected= зняття захисту

CXEMA V



Сполуки формули XIX можуть бути отримані зі сполуки формули II і аміну XX, використовуючи відповідну активовану похідну карбонової кислоти в інертному розчиннику. Приклади активованих похідних карбонової кислоти включають ізобутилхлорформіат, карбонілдіімідазол, дициклогексилкарбодіімід, трифторацетат пентофторфенолу або 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід. Приклади інертних розчинників включають ефіри, діоксан, тетрагідрофуран, N,N-диметилформамід, ацетонітрил або хлористий метилен. Якщо R₅ і/або R₄ являють собою амінозахисну групу, таку як Boc-, CBZ або Тритил, вона буде зніматися, щоб одержати кінцеві продукти. Умови реакції по зняттю захисту можуть бути знайдені в ["Protective Groups in Organic Synthesis" Greene et al., John Wiley and Sons Inc, 1991], або іншими способами, що використовуються пересічним фахівцем у даній області.

Сполука XX може бути отримана шляхом зняття захисту зі сполуки XXI, де PG являє собою відповідну амінозахисну групу, таку як Boc-, CBZ або Тритил, і так далі. Умови реакції по зняттю захисту можуть бути знайдені в ["Protective Groups in Organic Synthesis" Greene et al., John Wiley and Sons Inc. 1991], або іншими способами, що використовуються пересічним фахівцем у даній області. Приклади реагентів зняття захисту для Boc-групи включають хлористий водень у діоксані, TFA у дихлорметані, і т.д.; приклад зняття захисту для CBZ полягає в каталітичному гідруванні, приклади реагентів зняття захисту для Тритил включають хлористий водень у ацетоні або тетрагідрофуран.

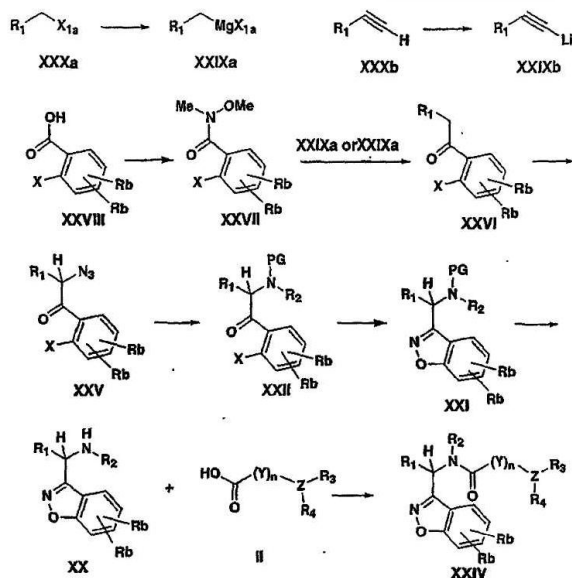
Сполука XXI може бути отримана зі сполуки XXII (X=Cl або F). Сполука XXII спочатку взаємодіє з гідроксиламіном, що дає проміжний оксим, з наступною циклізацією в основних умовах або іншими способами, що використовуються пересічним фахівцем у даній області.

Сполука XXII може бути отримана зі сполуки XXIII шляхом обробки відповідними органічними цинковими реагентами в інертному розчиннику, такому як ефіри, тетрагідрофуран або толуол. Органічні цинкові реагенти можуть бути отримані шляхом обробки арилброміду або арилідодиду IChеке®металевим цинком, як описано в [J. Огд.

Chem. (1991), 56, 1445 або Tetrahedron (1997), 53, 1925]. Альтернативно, вони можуть також бути отримані шляхом обробки арилброміду або арилідиду $n\text{-BuLi}$ або трет- BuLi , з наступним додаванням броміду цинку або йодиду цинку.

Сполуки XXIII можуть бути отримані зі сполуки формули VII і меркаптосполук, таких як тіофенол, використовуючи відповідну активовану похідну карбонової кислоти в інертному розчиннику. Приклади активованих похідних карбонової кислоти включають ізобутилхлорформіат, карбонілдіімідазол, дициклогексилкарбодіімід, трифторацетат пентофторфенолу, або 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід. Приклади інертних розчинників включають ефіри, діоксан, тетрагідрофуран, N,N -диметилформамід, ацетонітрил або хлористий метилен.

СХЕМА VI



Сполука XXIV може бути отримана зі сполуки формули II і аміну XX, використовуючи відповідну активовану похідну карбонової кислоти в інертному розчиннику. Приклади активованих похідних карбонової кислоти включають ізобутилхлорформіат, карбонілдіімідазол, дициклогексилкарбодіімід, трифторацетат пентофторфенолу, або 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід. Приклади інертних розчинників включають ефіри, діоксан, тетрагідрофуран, N,N -диметилформамід, ацетонітрил, або хлористий метилен. Якщо R_3 і/або R_4 являють собою амінозахисну групу, таку як Boc -, CBZ або Тритил, вона буде зніматися, щоб одержати кінцеві продукти. Умови реакції по зняттю захисту можуть бути знайдені в ["Protective Groups in Organic Synthesis" Greene et al., John Wiley and Sons Inc, 1991], або іншими відомими способами, що використовуються пересічним фахівцем у даній області.

Сполука XX може бути отримана шляхом зняття захисту зі сполуки XXI, де PG являє собою відповідну амінозахисну групу, таку як Boc -, CBZ

або Тритил, і т.д. Умови реакції по зняттю захисту можуть бути знайдені в ["Protective Groups in Organic Synthesis" Greene et al., John Wiley and Sons Inc, 1991], або іншими відомими способами, що використовуються пересічним фахівцем у даній області. Прикладами реагентів для зняття захисту для Boc -групи є хлористий водень у діоксані, TFA у дихлорметані, і т.д.; приклад зняття захисту для CBZ полягає у каталітичному гідруванні, приклади реагентів для зняття захисту для Тритилу включають хлористий водень в ацетоні або тетрагідрофуран.

Сполука XXI може бути отримана зі сполуки XXII ($X=\text{Cl}$ або F). Сполука XXII спочатку взаємодіє з гідроксил аміном, що призводить до утворення проміжного оксиму, з наступною циклізацією в основних умовах або іншими способами, що використовуються пересічним фахівцем у даній області.

Сполука XXII може бути отримана шляхом відновлення азидосполуки XXV, потім з наступним захистом отриманого проміжного аміну за допомогою амінозахисних груп, таких як Boc , CBZ або Тритил, і так далі. Приклади реакції відновлення включають гідрування або використання трифенілфосфіну у водному тетрагідрофурані. Умови реакції для встановлення захисту отриманого проміжного аміну можуть бути знайдені в "Protective Groups in Organic Synthesis" Greene et al., John Wiley and Sons Inc, 1991, або іншими способами, що використовуються пересічним фахівцем у даній області.

Сполуки XXV можуть бути отримані зі сполуки формули XXVI послідовно в два етапи або іншими способами, відомими пересічному фахівцю в даній області. Обробка сполуки XXVI бромом призводить до утворення проміжного α -бромкетону, який потім обробляють іоном азиду, таким як азид натрію.

Сполуки XXVI можуть бути отримані зі сполуки формули XXVII за допомогою органічного металевого реагенту XXIXa або XXIXb.

Сполука XXVE може бути отримана з кислоти XXVIII і гідрохлориду N,O -диметиламіну, використовуючи відповідну активовану похідну карбонової кислоти і основу в інертному розчиннику. Приклади активованих похідних карбонової кислоти включають ізобутилхлорформіат, карбонілдіімідазол, дициклогексилкарбодіімід, трифторацетат пентофторфенолу, або 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід. Приклади інертних розчинників включають ефіри, діоксан, тетрагідрофуран, N,N -диметилформамід, ацетонітрил, або хлористий метилен. Альтернативно, кислота XXVIII може бути перетворена у відповідний хлорангідрид, використовуючи оксалілхлорид, тіонілхлорид або іншими способами, відомими пересічному фахівцю в даній області. Отриманий хлорангідрид може потім взаємодіяти з гідрохлоридом N,O -диметиламіну в присутності основи, такої як триметиламін в інертному розчиннику.

Сполука XXIXa у більшості випадків відома як реагент Грінарда, і може бути отримана за допомогою відомих способів, що

використовуються пересічним фахівцем у даній області.

Сполука XXIXb може бути отримана шляхом обробки сполуки XXXb MeLi або n-BuLi або за допомогою відомих способів, що використовуються пересічним фахівцем у даній області.

Застосування і комбінації

Застосування Сполуки формули I, що вивільняють гормон росту, можуть бути введені тваринам, включаючи людину, щоб вивільнити гормон росту *in vivo*. Наприклад, сполуки можуть бути введені промислово важливим тваринам, таким як свині, велика рогата худоба, вівці тощо, для того щоб прискорити і збільшити швидкість і ступінь їхнього росту, і тим самим, збільшити вироблення молока у таких тварин.

Даний винахід містить у межах його області фармацевтичні композиції, що включають як активний компонент, принаймні, одну із сполук формули I у комбінації з фармацевтичним носієм або розріджувачем. Необов'язково активний компонент фармацевтичних композицій може містити агент, що стимулює ріст на додаток, принаймні, до однієї з сполук формули I, або іншу композицію, що має іншу активність, наприклад, антибіотик або інший фармацевтично активний продукт.

Агенти, що стимулюють ріст, включають, але без обмеження, TRH, діетилstilбестерол, теофілін, енкефаліни, E-ряд простагландинів, сполуки, розкриті в [U.S. 3 239 345], наприклад, зеранол і сполуки, розкриті в [U.S. 4 036 979], наприклад, сулбенекс або пептиди, розкриті в [U.S. 4 411 890].

Крім того, використовують описані сполуки формули I за винаходом, що знаходяться в комбінації з іншими стимуляторами секреції гормону росту, такими як GHRP-6, GHRP-1, як описано в [U.S. 4 411 890; і публікаціях WO 89/07110, WO 89/07111 і B-HT920] або фактором вивільнення гормону росту і його аналогів або гормону росту і його аналогів, або соматомединами, включаючи IGF-1 і IGF-2. Крім того, використовують описані сполуки формули I за винаходом, що знаходяться в комбінації з гормоном парашитовидної залози або бісфосфонатами, такими як МК-217 (алендронат) при лікуванні остеопорозу.

Крім того, використовують розкриті сполуки формули I за винаходом, що знаходяться в комбінації з естрогеном, тестостероном, селективним модулятором естрогенового рецептора, таким як тамоксифен або ралоксифен, або селективним модулятором андрогенового рецептора, таким як розкритий у [Edwards, J. P. et al., *Bio. Med. Chem. Let.* 9,1003-1008 (1999) і Hamann, L. G. et al., *J. Med. Chem.*, 42, 210-212 (1999)], для лікування різних типів метаболічного синдрому, підтримки м'язової сили й активності у людей похилого віку, усунення або профілактики крихкості кісток у людей літнього віку, стимулювання і збільшення м'язової маси і м'язової сили, ослаблення катаболічної реакції білка після складної операції або травми;

крайнього виснаження і білкової втрати, внаслідок хронічної хвороби, такої як рак або СНІД; поліпшення рухливості м'язів і підтримки товщини шкірного покриву.

Подальше використання сполук даного винаходу здійснюється в комбінації з агоністами рецептора прогестину ("PRA").

Як добре відомо пересічному фахівцю в даній області, відомі й можливі способи використання гормону росту різноманітні і численні. Таким чином, введення сполук згідно із даним винаходом з метою стимулювання вивільнення ендогенного гормону росту може мати ті ж самі ефекти або застосування, як і введення безпосередньо гормону росту.

Фахівцю середньої кваліфікації в даній області відомо, що сучасні і можливі способи використання гормону росту різноманітні і численні. Таким чином, сполуки формули I можуть бути введені з метою стимулювання вивільнення ендогенного гормону росту і, таким чином, мали б аналогічний ефект або застосування, як і введення безпосередньо гормону росту. Сполуки формули I корисні для стимулювання вивільнення гормону росту (наприклад, у людей похилого віку); підтримки м'язової сили й активності (наприклад, у людей похилого віку); усунення або профілактики крихкості кісток або вікового функціонального відхилення в людей похилого віку ("ARFD"); профілактики катаболічних побічних ефектів глюкокортикоїдів; профілактики і лікування остеопорозу; лікування хронічного синдрому втоми (CFS); лікування гострого синдрому втоми і втрати м'язової сили після хірургічної операції; стимулювання імунної системи, включаючи поліпшення імунної реакції до щеплення; прискорення репарації перелому кісток (прискорене відновлення перелому стегна у пацієнтів); прискорення відновлення при складних переломах, наприклад, при дисковому остеогенезі, підтримки сенсорної функції (наприклад, слух, зір, дотик і смак); лікування ускладнень вторинного перелому; лікування уповільнення росту; лікування уповільнення росту, отриманого через ниркову недостатність або імпотенцію; лікування кардіоміопатії; лікування виснаження, пов'язаного з хронічною хворобою печінки; лікування тромбоцитопенії; лікування уповільнення росту у зв'язку з хворобою Крона; лікування синдрому короткого кишківника; лікування синдрому подразливого кишківника; лікування запальної хвороби кишківника; лікування хвороби Крона і виразкових колітів; лікування виснаження, пов'язаного з хронічним обструктивним захворюванням легень (COPD); лікування ускладнень, пов'язаних із трансплантацією; лікування фізіологічно невисокого зросту, включаючи дефіцит гормону росту у дітей невисокого зросту, пов'язаного з хронічною хворобою; лікування ожиріння й уповільнення росту, пов'язаного з ожирінням; лікування анорексії (наприклад, пов'язаної з кахексією або старінням); лікування уповільнення росту, зв'язаного із синдромом Прадера-Вілі і синдромом Тернера; збільшення швидкості росту

в пацієнта, що має частковий нечутливий синдром гормону росту; прискорення відновлення і зменшення термінів госпіталізації у пацієнтів з опіками; лікування затримки внутрішньоутробного розвитку, кісткової дисплазії, гіперкортизолізму і синдрому Кушинга; індукування пульсуючого вивільнення гормону росту; заміни гормону росту в пацієнтів, що пережили стрес; лікування остеохондродисплазії; лікування синдрому Нунана; лікування шизофренії; лікування депресії; поліпшення когнітивної функції (наприклад, лікування слабоумства; лікування хвороби Альцгеймера; лікування повільного загоєння ран і психосоціальної депривації; лікування катаболізму в зв'язку з легеневою дисфункцією і залежністю від апарату штучного дихання; лікування серцевої дисфункції (наприклад, пов'язаної з пороком клапанів, утворенням інфаркту міокарда, серцевою гіпертрофією або застійною серцевою недостатністю); зниження кров'яного тиску; захисту проти дисфункції шлуночків або профілактики випадків реперфузії; лікування дорослих пацієнтів із хронічним діалізом; усунення або уповільнення катаболічного стану старіння; ослаблення або усунення катаболічної реакції білка після травми (наприклад, усунення катаболічного стану, пов'язаного зі складною операцією, застійною серцевою недостатністю, серцевою міопатією, опіками, раком, COPD і т.д.); зменшення кахексії і білкової втрати внаслідок хронічної хвороби, такої як рак або СНІД; лікування гіперінсулінемії, включаючи гіперплазії панкреатичних островців; стимулювання лікування для індукції овуляції; стимулювання тимусного розвитку і профілактики вікового зниження тимусної функції; лікування імуносупресивних пацієнтів; лікування саркопенії; лікування виснаження, зв'язаного зі СНІДом; лікування виснаження, зв'язаного з розсіяним склерозом або іншими нейродегенеративними порушеннями; відновлення міцності м'язів, рухливості, товщини шкірного покриву; росту волосся/нігтів; лікування метаболічного гомеостазу і ниркового гомеостазу (наприклад, у слабких людей похилого віку); стимулювання остеопластики, реконструкції кісток і росту хрящової тканини; регулювання споживання продуктів харчування; стимулювання імунної системи у тварин і лікування порушень старіння у тварин; стимулювання росту у домашньої худоби; стимулювання росту вовни у овець; збільшення вироблення молока у домашньої худоби; лікування резистентності до інсуліну, включаючи NIDDM, у свавців (наприклад, у людей); лікування резистентності до інсуліну в серці; відновлення якості сну і корекція спорідненого гіпосоматотропізму старіння, у результаті значного збільшення тривалості REM (швидкого сну) і зменшення часу очікування REM; лікування гіпотермії; лікування крихкості, такої як крихкість, що зв'язана зі старінням; лікування застійної серцевої недостатності; лікування переломів стегна; лікування імунного дефіциту у індивідуумів зі зниженим клітинним співвідношенням T4/T8; лікування ліподистрофії (наприклад, у пацієнтів із ВІЛ або СНІД терапією,

такою як інгібітори протеази); лікування атрофії м'язів (наприклад, внаслідок фізичної неактивності, постільного режиму або в умовах зниження навантаження); лікування скелетно-м'язових ушкоджень (наприклад, у людей похилого віку); збільшення активності протеїнкінази В (РКВ); повного відновлення функції легень; лікування порушень сну; і лікування катаболічного стану тривалості критичного захворювання. Термін лікування також включає профілактичне лікування.

Крім того, умови, хвороби і розлади всі разом, що згадані як "Синдром Х" або Метаболічний Синдром, докладно описаний у [Johannsson J. Clin. Endocrinol. Metab., 82, 727-34 (1997)], для лікування яких можуть бути використані сполуки за винаходом.

Комбінації

Заявлені сполуки можуть бути застосовані окремо або в комбінації один з одним і/або іншими стимуляторами секреції гормону росту або іншими прийнятними терапевтичними агентами, придатними для лікування зазначених вище захворювань, включаючи: протидіабетичні агенти; протиостеопорозні агенти; агенти проти ожиріння; протизапальні агенти; заспокійливі агенти; антидепресанти; гіпотензивні агенти; протитромбоцитні агенти; протитромбінні і тромболітичні агенти; серцеві глікозиди; агенти, що знижують рівень холестерину/ліпиду; антагоністи мінералокортикоїдного рецептора; інгібітори фосфодіестерази; інгібітори білка тирозинкінази; тиродні міметики (включаючи антагоністи тиродного рецептора); анаболічні агенти; лікарські засоби проти ВІЛ або СНІДу; лікарські засоби для лікування хвороби Альцгеймера й інших когнітивних розладів; лікарські засоби для лікування порушень сну; протипроліферативні агенти; протипухлинні агенти; і/або противиразкові і шлунково-стравохідні агенти проти хвороби рефлюкса.

Приклади придатних протидіабетичних агентів для використання в комбінації з заявленими сполуками включають бігуаніди (наприклад, метформін), інгібітори глюкозидази (наприклад, акарбоз), інсуліни (включаючи стимулятори секреції інсуліну або сенситілізуючі агенти інсуліну), меглітиніди (наприклад, репаглідін), сульфонілсечовину (наприклад, гліметірид, глібурид і гліпізид), комбінації бігуанід/глібуриду (наприклад, ґлюковане), тіозоліндіони (наприклад, троглітазон, розіглітазон і піоглітазон), PPAR-альфа агоністи, PPAR-гама агоністи, PPAR альфа/гама подвійні агоністи, SGLT2 інгібітори, інгібітори білка, що зв'язують жирні кислоти (а2), такі як розкриті в [U.S. 09/519,079, поданої 6 березня 2000 (реєстр повіреного LA27)], глюкагон-подібний пептид 1 (GLP-1) і інгібітори дипептидилпептидази IV (DP4).

Приклади придатних протиостеопорозних агентів для використання в комбінації з сполуками даного винаходу включають алендронат, ризедронат, ралоксифен, кальцитонін, нестероїдні агоністи рецептора прогестину, агоністи RANK ліганду, антагоністи кальційчутливого рецептора,

інгібітори TRAP, селективні модулятори рецептора естрогену (SERM), естроген і інгібітори AP-1;

Приклади придатних агентів проти ожиріння для використання в комбінації з сполуками даного винаходу включають $\alpha 2$ інгібітори, такі як розкриті в [U.S. 09/519,079, поданої 6 березня 2000 (реєстр повіреного LA27)], PPAR- γ антагоністи, PPAR- δ агоністи й орлістат.

Приклади придатних протизапальних агентів для використання в комбінації з сполуками даного винаходу включають преднізон, дексаметазон, енбрел, інгібітори циклооксигенази (тобто, COX-1 і/або COX 2 інгібітори, такі як NSAID, аспірин, індометацин, ібупрофен, піроксикам, напроксен, целебрекс, віокс), CTLA4-Ig агоністи/антагоністи, антагоністи CD40 ліганду, антагоністи інтегрину, антагоністи альфа4 бета7 інтегрину, інгібітори неспецифічної адгезії клітин, антагоністи γ ама інтерферону, ICAM-I, антагоністи фактора некрозу пухлини (TNF) (наприклад, інфліксимаб, OR1384), інгібітори синтезу простагландину, будезонід, кпофазимін, CNI-1493, CD4 антагоністи (наприклад, приліксимаб), інгібітори p38, активізовані мітогеном протеїнкінази, інгібітори протеїнтірозинкінази (РТК), IKK інгібітори і лікарські засоби для лікування синдрому подразливого кишківника (наприклад, зелмак і деблокатори Максі-К, такі як розкриті в [U.S. 6184 231 B1]).

Приклади придатних заспокійливих агентів для використання в комбінації з сполуками даного винаходу, включають діазепам, лоразепам, буспірон, оксазепам, і памоат гідроксизину.

Приклади придатних антидепресантів для використання в комбінації зі сполуками даного винаходу, включають циталопрам, флуоксетин, нефазодон, серталін і пароксетин.

Приклади придатних гіпотензивних агентів для використання в комбінації з сполуками даного винаходу включають бета адренергічні блокатори, блокатори кальцієвого каналу (L-типу і T-типу; наприклад, дилтіазем, верапаміл, ніфедипін, амлодипін і мібефрадил), діуретики (наприклад, хлортіазид, гідрохлортіазид, флуметіазид, гідрофлуметіазид, бендрофлуметіазид, метилхлортіазид, трихлорметіазид, політіазид, бензтіазид, трикринафен етакринової кислоти, хлорталідон, фуросемід, музолімін, буметанід, тріамтренен, амілорид, спіронолактон), інгібітори реніну, ACE інгібітори (наприклад, каптоприл, зофеноприл, фозиноприл, еналаприл, цераноприл, цилазоприл, делаприл, пентоприл, хінаприл, раміприл, лізиноприл), антагоністи AT-1 рецептора (наприклад, лозартан, ірбезартан, валзартан), антагоністи ET рецептора (наприклад, ситаксзентан, атрзентан і сполуки, розкриті в [U.S. 5 612 359 і 6,043,265]), подвійний ET/All антагоніст (наприклад, сполуки, розкриті в [U.S. 00/01389]), нейтральні інгібітори ендонептидази (NEP), інгібітори вазопептидази (подвійні NEP-ACE інгібітори) (наприклад, омапатрилат і гемопатрилат) і нітрати.

Приклади придатних протитромбоцитних агентів для використання в комбінації з сполуками даного винаходу включають GPIIb/IIIa блокатори

(наприклад, абсиксимаб, ептіфібатид, тирофібан), P2Y₁₂ антагоністи (наприклад, клопідогрель, тиклопідин, CS-747), антагоністи рецептора тромбоксану (наприклад, іфетробан), аспірин, і PDE-III інгібітори (наприклад, дипіридамомл) з або без аспірину.

Приклади придатних серцевих глікозидів для використання в комбінації з сполуками даного винаходу включають дигіталіс і убаїн.

Приклади придатних агентів, що знижують рівень холестерину/ліпідів для використання в комбінації з сполуками даного винаходу, включають інгібітори HMG-Co редуктази (наприклад, правастатин, ловастатин, аторвастатин, симвастатин, NK-104 (а.к.а. ітавастатин, або нісвастатин або нісбастатин) і ZD-4522 (а.к.а. росувастатин або атавастатин або візастатин)), інгібітори скваленової синтази, фібрати, секвестранти жовчної кислоти, ACAT інгібітори, MIP інгібітори, інгібітори ліпооксигенази, інгібітори абсорбції холестерину і білкові інгібітори переносу ефіру холестерину [наприклад, CP-529414].

Приклади придатних антагоністів рецептора мінералокортикоїду для використання в комбінації з сполуками даного винаходу включають спіронолактон і еплеринон.

Приклади придатних інгібіторів фосфодіестерази для використання в комбінації з сполуками даного винаходу включають PDEIII інгібітори, такі як цилостазол і PDEV інгібітори, такі як сикденафіл.

Приклади придатних тироїдних міметиків для використання в комбінації з сполуками даного винаходу включають тиротропін, політіроїд, KB-130015 і дронедазон.

Приклади придатних анаболічних агентів для використання в комбінації з сполуками даного винаходу включають тестостерон і SARM.

Приклади придатних лікарських засобів проти ВІЛ або СНІДу для використання в комбінації з сполуками даного винаходу включають сульфат індинавіру, сакуїнавір, мезилат сакуїнавіру, ампренавір, ритонавір, лопінавір, комбінації ритонавіру/лопінавіру, ламівудин, зидовудин, комбінації ламівудину/зидовудину, залситабін, диданозин, ставудин і ацетат мегестролу.

Приклади придатних лікарських засобів для лікування хвороби Альцгеймера і когнітивних розладів для використання в комбінації зі сполуками даного винаходу включають донепезил, такрин, ревастигмін, 5HT₆, інгібітори γ ама секретаз, інгібітори бета секретаз, блокатори SK каналу, блокатори Максі-К і KCNQ.

Приклади придатних лікарських засобів для лікування порушень сну для використання в комбінації зі сполуками даного винаходу включають аналоги мелатоніну, антагоністи рецептора мелатоніну, ML1B агоністи й антагоністи GABA/NMDA рецептора.

Приклади придатних антипроліферативних агентів для використання в комбінації зі сполуками даного винаходу включають циклоспорин А, таксол, FK 506 і адріаміцин.

Приклади придатних протипухлинних агентів для використання в комбінації з сполуками даного винаходу включають таксол, адриаміцин, епотилони, цисплатин і карбоплатин.

Сполуки даного винаходу можуть, крім того, бути використані в комбінації з харчовими добавками, такими як ті, котрі описані [U.S. 5 179 080], особливо в комбінації з білком або казеїном, амінокислотами (такими як лейцин, розгалужені амінокислоти і гідроксиметилбутират), тригліцеридами, вітамінами (наприклад, А, В6, В12, фолат, С, D і Е), мінералами (наприклад, селен, магній, цинк, хром, кальцій і калій), карнітином, ліпоєвими кислотами, креатином і коферментом Q-10.

Зазначені вище інші терапевтичні агенти, коли їх використовують у комбінації з сполуками даного винаходу, можуть бути використані, наприклад, у тих кількостях, що зазначені в Physicians' Desk Reference (PDR) або, якщо інакше визначено, способом, відомим середньому фахівцю в даній області.

Сполуками даного винаходу є агенти, що забезпечують секрецію гормону росту і можуть бути введені різними видами ссавців, таким як мавпи, собаки, коти, пацюки, люди, і т.д., що потребують лікування. Ці агенти можуть вводитися систематично, орально або парентерально.

Сполуки за винаходом можуть бути включені в звичайну дозовану системну форму, таку як таблетка, капсула, еліксир або ін'єкційний склад. Зазначені вище форми дозування будуть також включати необхідний фізіологічно прийнятний продукт носія, наповнювача, мастила, буфера, протибактеріального агента, агента, що збільшує об'єм, (такі як маніт), антиоксиданти (аскорбінова кислота або бісульфіт натрію) або їм подібні. Оральні форми дозування є кращими, хоча парентеральні, інтраназальні або аерозольні форми також дуже задовільні.

Дози, що вводяться, можуть бути ретельно відрегульовані у відповідності з віком, вагою і станом пацієнта, так само як і спосіб введення, форма дози і режим, а також бажаний результат. Таким чином, форми дозування, описані вище, можуть бути введені в кількостях від близько 0.0001 до близько 100мг/кг або ваги тіла або в кількостях у межах діапазону від близько 1 до близько 1000мг на день, переважно, від близько 5 до близько 500мг на день одноразовими або розділеними дозами від одного до чотирьох разів щодня.

Приклади

Наведені далі Приклади є кращими втіленнями за винаходом. Всі температури представлені в °C, якщо інше не позначено.

Загальні методики

Спосіб А: Термін HPLC стосується вискоєфективної рідинної хроматографії за Шимадзу, використовуючи 4 хвилинний градієнт 0-100% розчинник В [MeOH:H₂O:0.2% H₃PO₄] з часом утримання 1 хвилина, ультрафіолетовий (УФ) детектор зі значенням 220нм і використовуючи колонку (4.6×50мм), заправлену смолою YMC C18, завтовшки 5 мікрон.

Суміш розчинника А (10% MeOH/90% H₂O/0.2% TFA) і розчинника В (90% MeOH/10% H₂O/0.2% TFA) використовують для одержання HPLC з реверсивною фазою в автоматичній системі Шимадзу. Препаративні колонки заправляють смолою YMC ODS C18, завтовшки 5 мікрон.

Спосіб В: Термін HPLC стосується вискоєфективної рідинної хроматографії за Шимадзу, використовуючи 8 хвилинний градієнт 0-100% розчинник В [ацетонітрил:H₂O:0.1% TFA] з часом утримання 3 хвилини, ультрафіолетовий (УФ) детектор зі значенням 220нм і використовуючи колонку (4.6×75мм), заправлену смолою Zorbax C18, завтовшки 5 мікрон. Суміш розчинника А (10% ацетонітрил/90% H₂O/0.1% TFA) і розчинника В (90% ацетонітрил/10% H₂O/0.1% TFA) використовують для одержання HPLC з реверсивною фазою в автоматичній системі Шимадзу. Препаративні колонки заправляють смолою YMC ODS C18, завтовшки 5 мікрон.

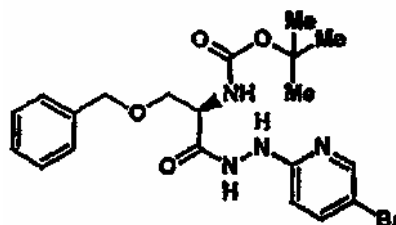
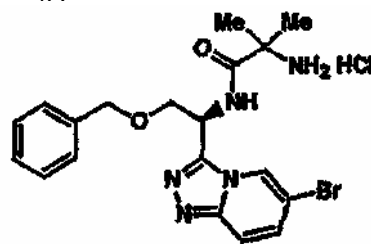
Спосіб С: Термін HPLC стосується вискоєфективної рідинної хроматографії за Шимадзу, використовуючи 8 хвилинний градієнт 0-100% розчинник В [MeOH:H₂O:0.2% H₃PO₄] з часом утримання 2 хвилини, ультрафіолетовий (УФ) детектор зі значенням 220нм і використовуючи колонку (4.6×75мм), заправлену смолою Zorbax C18, завтовшки 5 мікрон.

Препаративну колонку для хіральної препаративної HPLC заправляють Chiralpak AD 2нм (5×50см), використовуючи ізопропіловий спирт і гексан як розчинники.

Приклад 1

2-Аміно-N-[1-(6-бром-[1,2,4]триазол[4,3-а]піридин-3-іл)-3-фенілпропіл]-2-метилпропіонамід

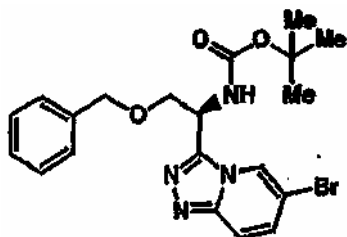
1A



До розчину 3-бензилокси-2-трет-буксокарбоніламінопропіонової кислоти (20.0г, 67.8ммоль) у ТГФ (100мл) додають N-метилморфолін (11.2мл, 101.7ммоль), потім додають по краплинах ізо-бутилхлорформіат (11.1мл, 74ммоль). Утворюється суспензія білого кольору. Отриману суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, а потім

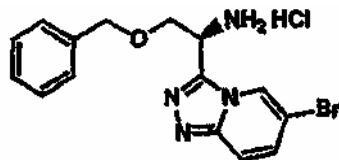
додають трьома порціями 5-бромпіридин-2-іл гідразин (14.1г, 74.6ммоль). Отриману суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом години, а потім розчинник видаляють при зниженому тиску, поки не утвориться густа суспензія. Додають воду і суспензію перемішують, що призводить до утворення добре диспергованої твердої речовини. Тверду речовину брудно-білого кольору відфільтровують і промивають NaOH (1N, 100мл), водою (100мл) і HCl (1N, 100мл), потім водою (200мл) висушують, що призводить до утворення сполуки 1A (31.5г, 100%).

1B

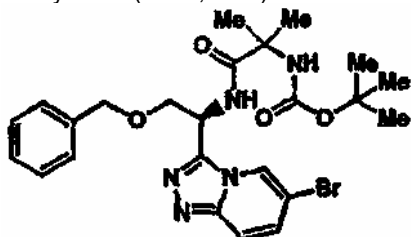


До розчину сполуки 1A (30г, 64.3ммоль) у ТГФ (100мл) додають трифенілфосфін (20.2г, 77.2ммоль) і триметилсилілазид (10.2мл, 77.2ммоль). До отриманого розчину швидко по краплях додають диетилдізакарбоксилат (DEAD, 15.2мл, 96.5ммоль). Розчин стає гарячим. Після завершення додавання, розчину дають можливість перемішуватися при кімнатній температурі, доки весь вихідний продукт не витратиться (<2 годин). Розчинник видаляють при зниженому тиску, що призводить до утворення сполуки 1B

1C



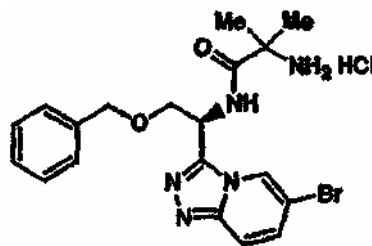
Сполуку 1B (64.3ммоль) суспендують у суміші HCl-діоксан (160мл, 4M HCl у діоксані). Суспензію перемішують при кімнатній температурі, поки весь вихідний продукт не витратиться. Суспензію концентрують до одержання густої суспензії і потім розріджують за допомогою ТГФ (100мл). Тверду речовину збирають шляхом фільтрування і промивають надлишком CH₂Cl₂, диетиловим ефіром і висушують, що призводить до утворення сполуки 1C (24.5г, 99%).



До розчину 2-трет-бутоксикарбоніламіно-2-метилпропіонової кислоти (9.5г, 47.9ммоль) у ТГФ (100мл) додають EDAC (11.2г, 58.8ммоль) і HOBT (8.0г, 58.8ммоль), DMAP (4.8г, 39.2ммоль) і (ізо-Pr)₂NEt (20.5мл, 117.6ммоль). Отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин перед додаванням сполуки 1C (15г,

39.2ммоль). Реакцію завершують протягом <години. Розчинник потім видаляють при зниженому тиску і залишок розчиняють у EtOAc (200мл). Органічний розчин промивають водою (200мл), NaOH (0.5N, 200мл), HCl (0.5N, 200мл) і водою (200мл). Органічний шар висушують над Na₂SO₄ і концентрують, що призводить до утворення твердої речовини білого кольору 1D (20.0г, 90%)

1E

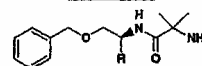


Сполуку 1D (1.0г, 1.8ммоль) розчиняють у суміші 4M HCl-діоксан (5мл). Розчин перемішують при кімнатній температурі, поки весь вихідний продукт не витратиться. Розчинник випарюють при зниженому тиску і тверду речовину білого кольору розтирають у порошок з диетиловим ефіром, щоб одержати чистий продукт названої сполуки (0.84г, <99%). MS (M+H) 433, HPLC час затримки 2.07 хвилин.

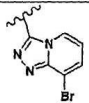
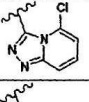
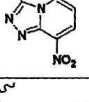
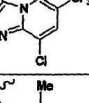
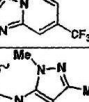
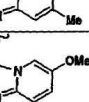
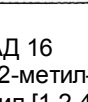
Приклади з 2 по 15

Сполуки за Прикладами 2-15 Таблиці 1 синтезують, використовуючи спосіб, описаний для одержання сполуки Прикладу 1, використовуючи відповідні вихідні продукти.

ТАБЛИЦЯ 1

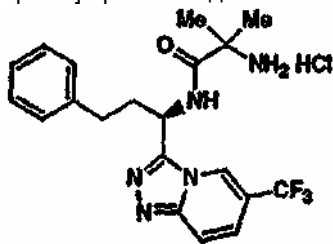


Номер сполуки	R	HPLC чистота (%)	HPLC час затримки (хвилини)	Маса M+H
2		100	2.53	422
3		90	1.93	399
4		90	1.92	388
5		91	1.60	372
6		90	1.29	354
7		99	1.60	379
8		94	2.46	422

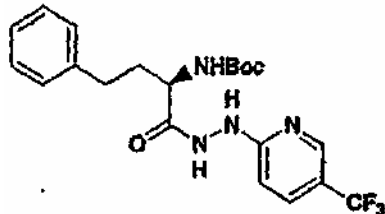
9		96	1.80	432
10		94	1.73	388
11		89	1.73	399
12		91	2.37	456
13		100	2.40	435
14		100	2.12	435
15		88	1.97	384

ПРИКЛАД 16

2-аміно-2-метил-N-[3-Феніл-1-(6-трифторметил-[1,2,4]триазол[4,3-а]піридин-3-іл)-пропіл]-пропіонамід



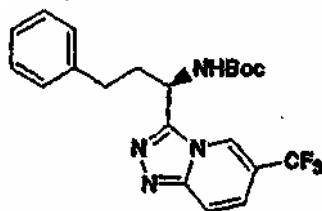
16A



До розчину сполуки 2-трет-бутоксикарбоніламіно-2-метилпропіонової кислоти (2.0г, 7.1ммоль) у ТГФ (100мл) додають TEA (0.98мл, 7.1ммоль), потім по краплях додають ізобутилхлорформіат (0.98г, 7.1ммоль). Утворюється суспензія білого кольору. Отриману суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім додають трьома порціями (5-трифторметилпіридин-2-іл)-гідразин (1.3г, 7.1ммоль). Отриману суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом години, потім розчинник видаляють при зниженому тиску, поки не утвориться густа суспензія. Додають воду (200мл) і суспензію перемішують, щоб забезпечити утворення диспергованої твердої речовини. Тверду речовину брудно-білого кольору відфільтровують і промивають NaOH (1N, 100мл), водою (100мл) і HCl (1N, 100мл), потім воду

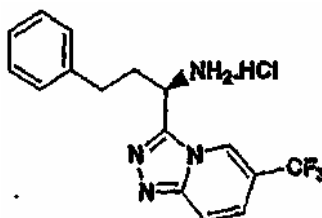
(200мл) висушують, що призводить до утворення сполуки 16A (1.9г, 100%).

16B



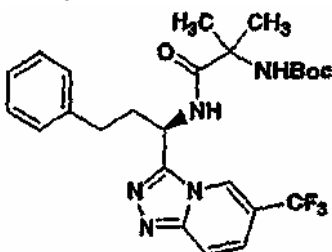
До розчину сполуки 16A (1.9г, 4.3ммоль) у ТГФ (100мл) додають трифенілфосфін (1.3г, 5.2ммоль) і триметилсилілазид (0.6г, 5.2ммоль). До отриманого розчину швидко по краплях додають диетилдіазакарбоксилат (DEAD, 1.8г, 10.8ммоль). Розчин стає гарячим. Після завершення додавання, розчину дають можливість перемішуватися при кімнатній температурі, поки весь вихідний продукт не витратиться (<2 годин). Розчинник видаляють при зниженому тиску, що призводить до утворення сполуки 16B

16C



Сполуку 16B суспендують у суміші HCl-діоксан (160мл, 4M HCl у діоксані). Суспензію перемішують при кімнатній температурі, поки весь вихідний продукт не витратиться. Суспензію концентрують до одержання густої суспензії і потім розріджують за допомогою ТГФ (100мл). Тверду речовину збирають шляхом фільтрування і промивають надлишком CH₂Cl₂, диетиловим ефіром і висушують, що призводить до утворення сполуки 16C

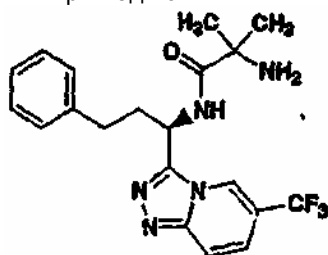
16D



До розчину сполуки 2-трет-бутоксикарбоніламіно-2-метилпропіонової кислоти (27.5мг, 0.135ммоль) у ТГФ (100мл) додають EDAC (29.2мг, 0.15ммоль) і НОВТ (20мг, 0.15ммоль), DMAP (1.5мг, 0.01ммоль) і піридин. Отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин перед додаванням сполуки 16C (52мг, 0.123ммоль). Реакцію завершують протягом <години. Розчинник потім видаляють при зниженому тиску і залишок розчиняють у EtOAc (200мл). Органічний розчин промивають водою (200мл), NaOH (0.5N, 200мл), HCl (0.5N, 200мл) і водою (200мл). Органічний шар висушують над Na₂SO₄ і концентрують, що

призводить до утворення твердої речовини білого кольору 16D

Приклад 16



Сполуку 16D розчиняють у суміші 4М НСІ-діоксан (5мл). Розчин перемішують при кімнатній температурі, поки весь вихідний продукт не витратиться. Розчинник випарюють при зниженому тиску і тверду речовину білого кольору розтирають у порошок з диетиловим ефіром, щоб одержати чистий продукт (29мг, 94%). MS (M+H) 406, HPLC час затримки 2.3 хвилин.

Наступні сполуки одержують, використовуючи спосіб, описаний для одержання сполуки Прикладу 16, що починають з відповідних кислот (стадія А), гідразинів (стадія А) і амінів (Стадія D) як показано в Таблиці 2.

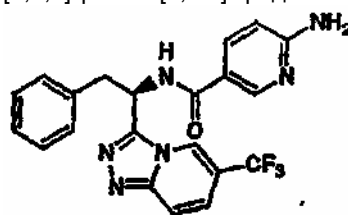
ТАБЛИЦЯ 2

Номер сполуки		HPLC чистота (%)	HPLC час затримки (хвилини)	Маса
17		98	2.28	432
18		91	2.28	432
19		95	2.47	441
20		98	2.26, 2.42	432
21		98	2.35	432
22		94	2.31	418

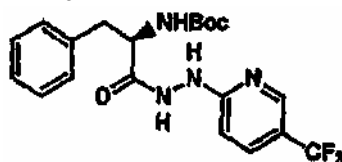
23		93	2.47	446
24		95	2.39	420
25		88	2.34	420

Приклад 26

6-Аміно-N-[2-Феніл-1-(6-трифторметил-[1,2,4]триазол[4,3-a]піридин-3-іл)-етил]-нікотинамід



26A



До розчину сполуки 2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-фенілпропіонової кислоти (2.0г, 7.1ммоль) у ТГФ (100мл) додають ТЕА (0.98мл, 7.1ммоль), потім додають по краплях ізобутилхлорформіат (0.98г, 7.1ммоль). Утворюється суспензія білого кольору. Отриману суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин і потім додають трьома порціями (5-трифторметилпіридин-2-іл)-гідразин (1.3г, 7.1ммоль). Отриману суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом години і потім розчинник видаляють при зниженому тиску, поки не утвориться густа суспензія. Додають воду (200мл) і суспензію перемішують, щоб забезпечити утворення добре диспергованої твердої речовини. Тверду речовину брудно-білого кольору відфільтровують і промивають NaOH (1N, 100мл), водою (100мл) і HCl (1N, 100мл), потім воду (200мл) висушують, що призводить до утворення сполуки 26A(1.9,100%).

Сполуку Прикладу 26 одержують, використовуючи спосіб, описаний для одержання сполуки Прикладу 16, замінюючи сполуки 26A на 16A, 26B на 16B, 26C на 16C, 26D на 16D. Сполуки Прикладу 26 одержують у вигляді піни білого кольору. MS (M+H) 427, HPLC час затримки 2.23 хвилин.

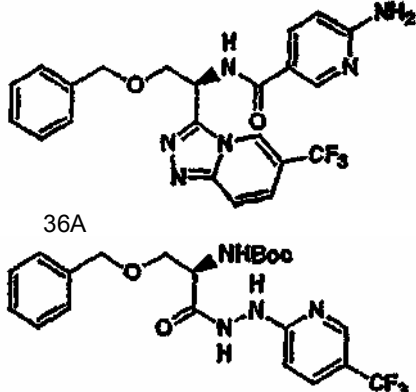
Наступні сполуки одержують використовуючи спосіб, описаний для одержання сполуки Прикладу 26, як показано в Таблиці 3.

ТАБЛИЦЯ 3

Номер сполуки		HPLC чистота (%)	HPLC час затримки (хвилини)	Маса
27		95	2.03	418
28		93	2.02	418
29		98	2.00	392
30		98	2.02, 2.16	418
31		80	2.08	418
32		88	2.06	404
33		90	2.15	432
34		88	2.14	406
35		76	2.07	406

Приклад 36

6-Аміно-N-[2-бензилокси-1-(6-трифторметил-1,2,4)триазол[4,3-а]піридин-3-іл)-етил]-нікотинамід



До розчину сполуки 3-бензилокси-2-трет-бутоксикарбоніламінопропіонової кислоти (2.0г, 7.1ммоль) у ТГФ (100мл) додають TEA (0.98мл, 7.1ммоль), потім додають по краплях ізобутилхлорформіат (0.98г, 7.1ммоль). Утворюється суспензія білого кольору. Отриману суспензію перемішують при кімнатній температурі

протягом 10 хвилин і потім додають трьома порціями (5-трифторметилпіридин-2-іл)-гідазин (1.3г, 7.1ммоль). Отриману суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом години і потім розчинник видаляють при зниженому тиску, поки не утвориться густа суспензія. Додають воду (200мл) і суспензію перемішують, щоб забезпечити утворення добре диспергованої твердої речовини. Тверду речовину брудно-білого кольору відфільтровують і промивають NaOH (1N, 100мл), водою (100мл) і HCl (1N, 100мл) і потім воду (200мл) висушують, що призводить до утворення сполуки 36A (1.9, 100%).

Сполуку Прикладу 36 одержують, використовуючи спосіб, описаний для одержання сполуки Прикладу 16, замінюючи сполуки 36A на 16A, 36B на 16B, 36C на 16C, 36D на 16D. Сполуки Прикладу 36 одержують у вигляді піни білого кольору. MS (M+H) 456, HPLC час затримки 2.4 хвилини.

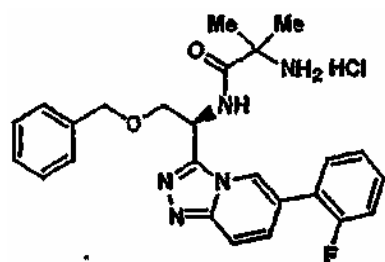
Наступні сполуки одержують, використовуючи спосіб, описаний для одержання сполуки Прикладу 36, що відображено в Таблиці 4.

ТАБЛИЦЯ 4

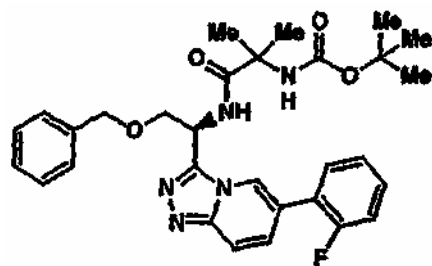
Номер сполуки		HPLC чистота (%)	HPLC час затримки (хвилини)	Маса
37		98	2.38	447
38		100	2.29	447
39		97	2.31	447
40		95	2.08	445
41		95	2.22	473
42		97	2.11	447
43		90	2.09	447
44		96	2.09	459

Приклад 45

2-аміно-N-(2-бензилокси-1-[6-(2-аторфеніл)-1,2,4]триазол[4,3-а]піридин-3-іл)-етил)-2-метилпрогіонамід



45A



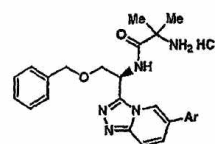
Сполуку 1D (300мг, 0.56ммоль), 2-фторфенілборонову кислоту (120мг, 0.86ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5мг, 0.022ммоль), трифенілфосфін (100мг, 0.38ммоль) і Et_3N (0.24мл, 1.72ммоль) розчиняють у ДМФА (2мл). Отриманий розчин нагрівають при температурі 110°C протягом 12 годин. Отриману суміш розріджують водою (10мл) і екстрагують EtOAc . Об'єднану органічну частину промивають NH_4OH (10%) і розсолем і висушують над безводним MgSO_4 . Розчинник випарюють при зниженому тиску, щоб одержати клейку рідину. Продукти не очищають і використовують безпосередньо на наступній стадії.

Приклад 45

Сполуку 45A розчиняють у суміші 4М HCl -діоксан (2мл). Розчин перемішують при кімнатній температурі, поки весь вихідний продукт не витратиться. Розчинник випарюють при зниженому тиску. Продукт очищають за допомогою препаративної HPLC, що призводить до утворення названої сполуки (129мг, 50%). MS ($M+H$) 447, HPLC час затримки 2.47 хвилин.

Наступні сполуки одержують шляхом використання проміжних сполук, отриманих у Прикладі 1 з хімічною послідовністю, описаною в Прикладі 45, використовуючи відповідні вихідні продукти, як показано в Таблиці 5.

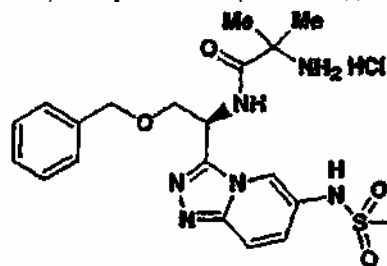
ТАБЛИЦЯ 5



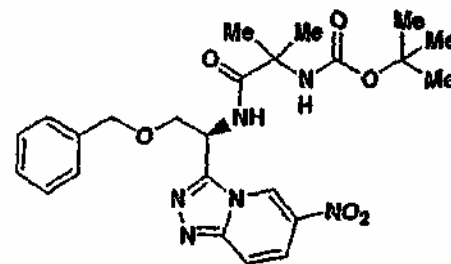
Номер сполуки.	Ar	HPLC чистота (%)	HPLC час затримки (хвилини)	Маса
46		100	2.45	430
47		100	2.47	460
48		98	2.63	464
49		99	2.66	497
50		100	2.56	477

Приклад 51

2-Аміно-N-[2-бензилокси-1-(6-метансульфоніламіно-[1,2,4]триазол[4,3-а]піридин-3-іл)-етил]-2-метил-пропіонамід

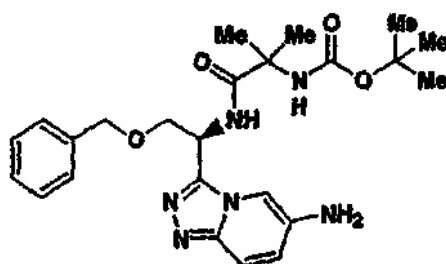


51A



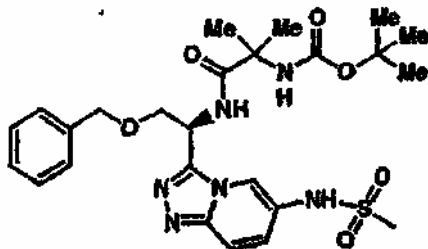
Сполуку 51A одержують, використовуючи аналогічні методики синтезу сполуки 1D з 5-нітро-2-гідразінопіридином замість 5-бром-2-гідразінопіридину.

51B



Сполуку 51A (1.3г, 2.6ммоль) розчиняють у EtOH (60мл). Додають Pd/C (35мг, 10% Pd за вагою) під N₂. Цю суміш потім піддають гідруванню при тиску 50 фунт/кв. дюйм протягом 3 годин, щоб одержати сполуку 51B. Розчинник видаляють при зниженому тиску і отримують досить чистий продукт (>90%), який використовують безпосередньо в наступній реакції.

51C



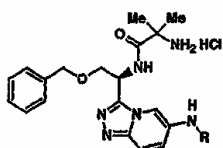
Сполуку 51B (200мг, 0.43ммоль) розчиняють у CH₂Cl₂ (5мл) і додають піридин (0.14мл, 2.1ммоль). До отриманого розчину додають відповідний метилсульфонілхлорид (0.05мл, 0.65ммоль). Реакцію завершують протягом 1.5 годин. Реакційну суміш потім розділюють CH₂Cl₂ (25мл) і промивають HCl (1N, 20мл), насиченим водним розчином NaHCO₃ (20мл) і водою (20мл). Очищення за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (5% CH₃OH/ у вигляді елюанту) призводить до утворення сполуки 51C (90мг, 40%).

Приклад 51

Сполуку 51C розчиняють у HCl (4мл, 4M у діоксані) і перемішують при кімнатній температурі, поки реакція не закінчиться. Розчинник видаляють при зниженому тиску. Продукти очищають за допомогою препаративної HPLC, що призводить до утворення названої сполуки у вигляді піни (60мг, 82%). MS (M+H) 447, HPLC час затримки 1.73 хвилин.

Наступні сполуки, наведені в Таблиці 6, синтезують, використовуючи спосіб, описаний для одержання сполуки Прикладу 51, використовуючи відповідні вихідні продукти.

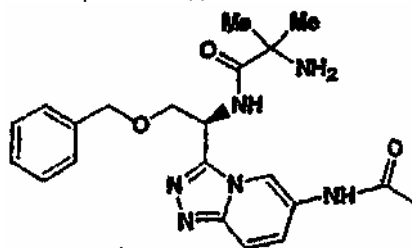
ТАБЛИЦЯ 6



Номер сполуки	R	HPLC чистота (%)	HPLC час затримки (хвилини)	Маса
52		90	2.32	509
53		97	2.02	475
54		97	2.23	515

Приклад 55

N-[1-(6-Ацетиламіно-[1,2,4]триазол[4,3-а]піридин-3-іл)-2-бензилоксиетил]-2-аміно-2-метилпропіонамід



55A

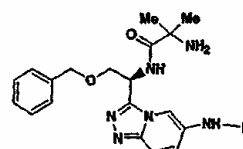
Сполуку 51B (130мг, 0.28ммоль) розчиняють у CH₂Cl₂ (2мл) і додають Et₃N (0.2мл, 1.4ммоль). До отриманого розчину додають ацетилхлорид (0.026мл, 0.36ммоль). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі, реакційну суміш потім розділюють CH₂Cl₂ (25мл) і промивають HCl (1N, 20мл), NaHCO₃ (насичений розчин 20мл) і водою (20мл). Сирий продукт очищають за допомогою флеш хроматографії (5% CH₃OH/CH₂Cl₂), що призводить до утворення сполуки 55A (80мг, 56%).

Приклад 55

Сполуку 55A розчиняють у HCl (4мл, 4M у діоксані) і перемішують при кімнатній температурі, поки реакція не закінчиться. Розчинник видаляють при зниженому тиску. Продукти очищають за допомогою препаративної HPLC, що призводить до утворення названої сполуки у вигляді піни. MS (M+H) 411, HPLC час затримки 1.86 хвилин.

Наступні сполуки, наведені в Таблиці 7 синтезують, використовуючи спосіб, описаний для одержання сполуки Прикладу 55, використовуючи відповідні вихідні продукти.

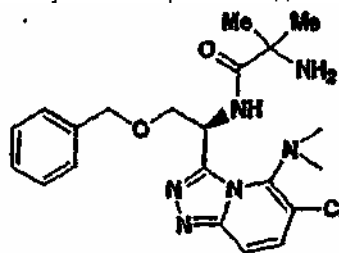
ТАБЛИЦЯ 7



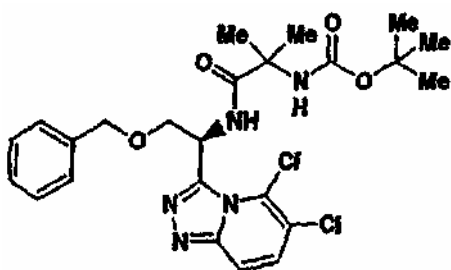
Номер сполуки	R	HPLC чистота (%) 88	HPLC час затримки (хвилини) 2.24	Маса 439
56				

Приклад 57

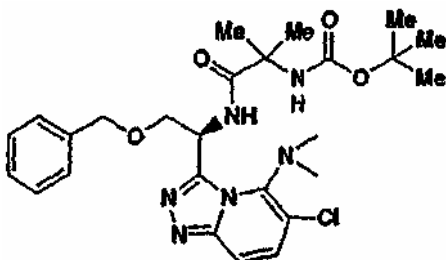
2-Аміно-N-[2-бензилокси-1-(6-хлор-5-диметиламіно-[1,2,4]триазол[4,3-а]піридин-3-іл)-етил]-2-метилпропіонамід



57A



Сполуку 57A одержують, використовуючи аналогічні методики синтезу сполуки 1D з відповідним 2-гідразінопіридином.
58B



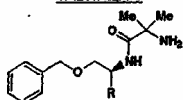
Сполуку 57A (250мг, 0.48ммоль) у диметиламіні (3мл) нагрівають при температурі 100°C протягом 1.5 годин. Реакційну суміш розріджують водою (10мл) і екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні частини висушують над Na₂SO₄ і розчинник випарюють при зниженому тиску. Сирий продукт очищають за допомогою флеш хроматографії (2% CH₃OH/CH₂Cl₂), що призводить до утворення сполуки 57B (140мг, 55%).

Приклад 57

Сполуку 57A (140мг, 0.26ммоль) розчиняють у HCl (5мл, 4M HCl у діоксані) і перемішують при кімнатній температурі, поки всі вихідні продукти не витратяться. Очищення за допомогою препаративної HPLC призводить до утворення названої сполуки (51мг). MS (M+H) 431, HPLC час затримки 2.35 хвилин.

Наступні сполуки в Таблиці 8 синтезують, використовуючи методики, описані для одержання сполуки Прикладу 57, використовуючи відповідні вихідні продукти.

ТАБЛИЦЯ 8

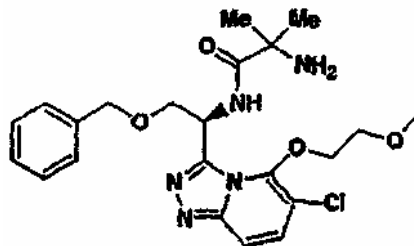


Номер сполуки	Заміщений триазолпіридин (R)	HPLC чистота (%)	HPLC час затримки (хвилини)	Маса
58		96	1.51	397
59				
60				

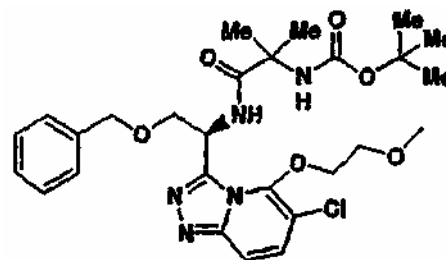
61		98	2.51	431
62		97	1.34	475

Приклад 63

2-Аміно-N-[2-бензилокси-1-[6-хлор-5-(2-метоксиетокси-1,2,4)триазол[4,3-а]піридин-3-іл]-етил]-2-метилпропіонамід



63A



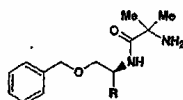
Сполуку 57A (250мг, 0.48ммоль) у 2-метоксиетанолі (1мл) і карбонат цезію (155мг, 0.48ммоль) нагрівають при температурі 100°C протягом 1.5 годин. Реакційну суміш розріджують водою (10мл) і екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні частини висушують над Na₂SO₄ і розчинник випарюють при зниженому тиску, що призводить до утворення сполуки 63A.

Приклад 63

Сполуку 63A розчиняють у HCl (5мл 4M HCl у діоксані) і перемішують при кімнатній температурі, поки всі вихідні продукти не витратяться. Очищення за допомогою препаративної HPLC призводить до утворення названої сполуки (18.6мг). MS (M+H) 462, HPLC час затримки 2.23 хвилин.

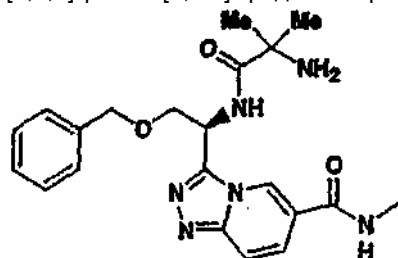
Наступні сполуки в Таблиці 9 синтезують, використовуючи спосіб, описаний для одержання сполуки Прикладу 63, використовуючи відповідні вихідні продукти.

ТАБЛИЦЯ 9

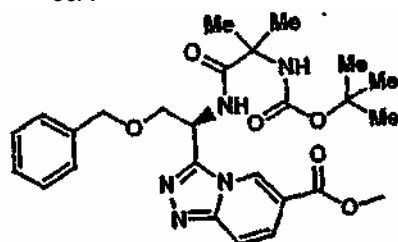


Номер сполуки	R	HPLC чистота (%)	HPLC час затримки (хвилини)	Маса
64		90	1.97	420
65				
66				
67				
68				

Приклад 69
Метиламід 3-[1-(2-аміно-2-метилпропіоніламіно)-2-бензилоксиетил]-[1,2,4]триазол[4,3-а]піридин-6-карбонової кислоти

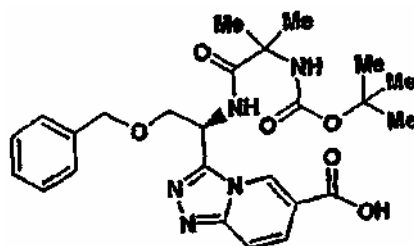


69A



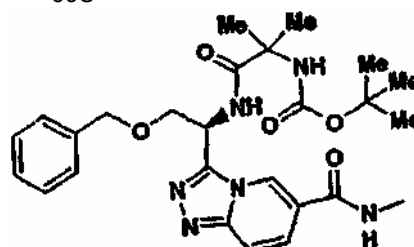
До сполуки 1D (0.7г, 1.32ммоль) у ДМФА (10мл) і MeOH (5мл) додають 1,3-біс(дифенілфосфіно)-пропан (217мг, 0.53ммоль), DBU (240мг, 1.58ммоль) і ацетат палладію (148мг, 0.66ммоль). Суміш дегазують і продувають оксидом вуглецю і витримують під тиском 20фунт/кв. дюйм. Реакційну суміш нагрівають при температурі 85°C протягом ночі. Каталізатор відфільтровують і розчин концентрують. Залишок поміщають у EtOAc, промивають водою, розсолем, висушують і концентрують. Сирий продукт очищають за допомогою флеш хроматографії, що призводить до утворення сполуки 69A у вигляді піни білого кольору.

69B



До сполуки 69A (2.3г, 4.5ммоль) у ТГФ (20мл) додають гідроксид літію (40мл 2N розчин). Суміш перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі. Додають 1N HCl, щоб довести значення pH до 2. Розчин екстрагують CH₂Cl₂, промивають, висушують і концентрують, що призводить до утворення сполуки 69B.

69C



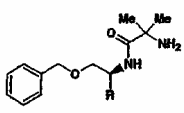
До розчину сполуки 69B (150мг, 0.3ммоль) у CH₂Cl₂ (2мл) додають EDAC (86мг, 0.45ммоль) і НОВТ (60мг, 0.45ммоль) і (ізо-Pr)₂NEt (58мг, 0.45ммоль) і потім 2M розчин метиламіну в ТГФ (0.225мл, 0.45ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі і потім екстрагують EtOAc. Органічний розчин промивають водою, розсолем, висушують і концентрують, що призводить до утворення твердої речовини білого кольору 69C.

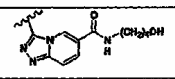
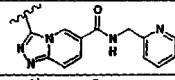
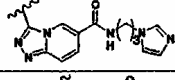
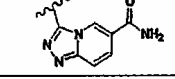
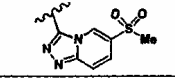
Приклад 69

Сполуку 69C розчиняють у HCl (5мл 4M HCl у діоксані) і перемішують при кімнатній температурі, поки всі вихідні продукти не витратяться. Очищення за допомогою препаративної HPLC призводить до утворення названої сполуки у вигляді олії. MS (M+H) 410, HPLC час затримки 2.4 хвилин.

Наступні сполуки в Таблиці 10 синтезують, використовуючи спосіб, описаний для одержання сполуки Прикладу 69, використовуючи відповідні вихідні продукти.

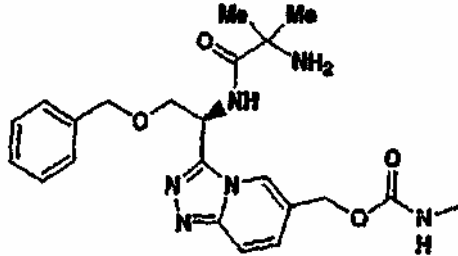
ТАБЛИЦЯ 10



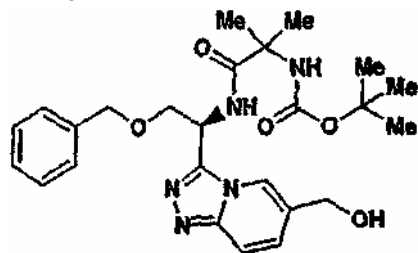
Номер сполуки	R	HPLC чистота (%)	HPLC час затримки (хвилини)	Маса
70		93	2.56	468
71		90	2.13	487
72		90	2.00	505
73		93	1.39	396
74		95	2.39	432

Приклад 75

Метилкарбамінової кислоти 3-[1-(2-аміно-2-метилпропіоніламіно)-2-бензилоксиетил]-[1,2,4]триазол[4,3-а]піридин-6-ілметиловий ефір

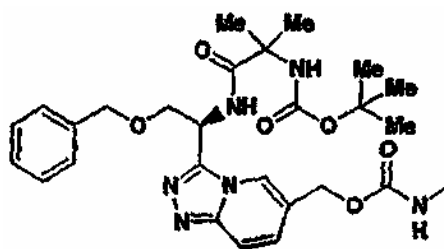


75A



До розчину 59A (50мг, 0.098ммоль) у CH_2Cl_2 , що перемішується, при температурі -78°C додають 1.5М розчин DIBAL у толуолі (0.4мл, 0.58ммоль), після чого перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин охолоджують до температури 0°C і потім повільно додають 1М розчин натрійкалійтартрату. Перемішують протягом 1.5 годин при кімнатній температурі. Осад, що утвориться, відфільтровують через подушку з целюлози. Потім екстрагують CH_2Cl_2 , промивають, висушують і концентрують, що призводить до утворення сполуки 75A.

75B



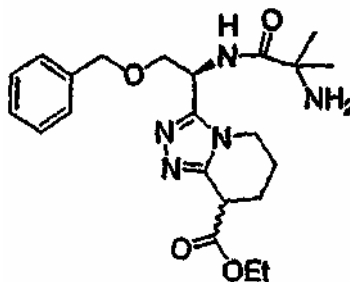
До сполуки 75A (180мг, 0.2ммоль) у CH_2Cl_2 (2мл) при температурі 0°C додають TEA (60мг, 0.6ммоль) і метилізоціанат (24мг, 0.4ммоль). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Розчин концентрують, що призводить до утворення сполуки 75B.

Приклад 75

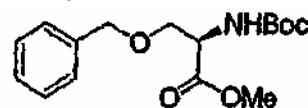
Сполуку 75B розчиняють у HCl (5мл 4М HCl у діоксані) і перемішують при кімнатній температурі, поки всі вихідні продукти не витратяться. Очищення за допомогою препаративної HPLC призводить до утворення названої сполуки у вигляді олії. MS (M+H) 441, HPLC час затримки 2.48 хвилини.

Приклад 76

3-[1-(2-Аміно-2-метилпропіоніламіно)-2-бензилоксиетил]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазол[4,3-а]піридин-8-карбонової кислоти етиловий ефір

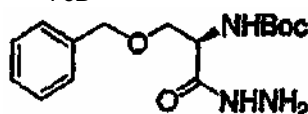


76A



До охолодженого розчину гідроксиду калію (100мл, 40% у воді) в ефірі (500мл) при температурі 0°C повільно протягом 15 хвилин додають 1-метил-3-нітро-1-нітрогуанідин (15г, 0.102 моль). Верхню органічну фазу виливають у колбу, що містить 30г гідроксиду калію. Через 5 хвилин розчин ефіру повільно додають до 3-бензилокси-2-трет-бутоксикарбоніламінопропіонової кислоти (20.5г, 0.069 моль) у THF/ CH_2Cl_2 (200мл). Після перемішування протягом 5 хвилин розчин концентрують, що призводить до утворення сполуки 76A.

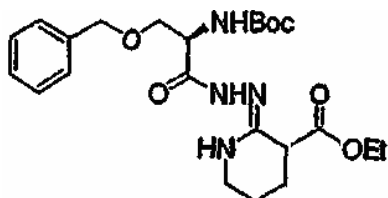
76B



До розчину сполуки 76A (22.8мг, 74.8ммоль) у 250мл MeOH додають гідазин (4.8г, 149.8ммоль) і

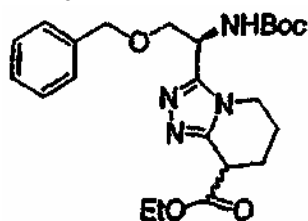
суміш нагрівають при температурі кипіння зі зворотним холодильником . протягом 2 днів. Розчин концентрують, що призводить до утворення сирої сполуки 76B.

76C



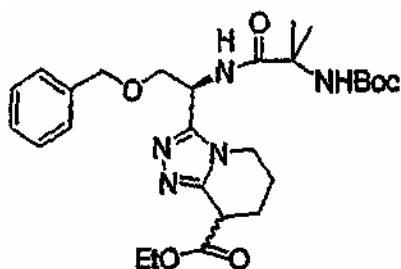
До розчину 2-оксо-піридин-3-карбонової кислоти етилового ефіру (0.86г, 5ммоль) у CH_2Cl_2 (10мл) додають тетрафторборат триметилексонію (0.74г, 5ммоль) і перемішують протягом ночі, а потім додають сполуку 76B (1.5г, 5ммоль). Суміш перемішують протягом 24 годин. Розчин розріджують CH_2Cl_2 , промивають водою, розсоллом, висушують і концентрують, що призводить до утворення сполуки 76C у вигляді піни білого кольору (2.5г, <99%).

76D



Розчин сполуки 76C (1.3г, 2.8ммоль) у MeOH (27мл) нагрівають при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 4 днів. Суміш концентрують, що призводить до утворення сполуки 76D.

76E



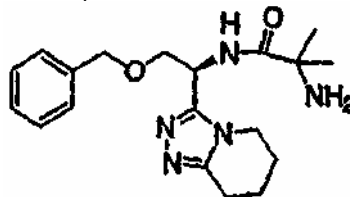
До сполуки 76D (1.2г, 2.8ммоль) у CH_2Cl_2 додають HCl (5мл 4M HCl у діоксані) і перемішують при кімнатній температурі, поки всі вихідні продукти не витратяться. Розчин концентрують. До розчину залишку в CH_2Cl_2 (15мл) додають EDAC (0.8г, 0.4.16ммоль) і НОВТ (0.56г, 4.16ммоль) і (ізо-Pr)₂NEt (7.15г, 55.4ммоль) і 2-трет-бутоксикарбоніламіно-2-метилпропіонову кислоту (0.68г, 3.32ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі і потім екстрагують EtOAc. Органічний розчин промивають водою, розсоллом, висушують і концентрують. Очищення за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ у вигляді елюанту) призводить до утворення сполуки 76E.

Приклад 76

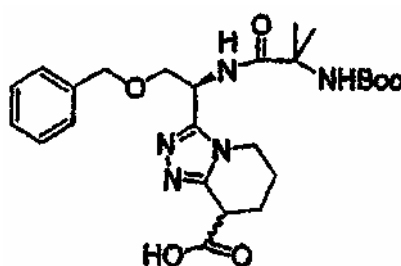
Сполуку 76E (50мг, 0.1ммоль) у CH_2Cl_2 (5мл) обробляють HCl (2мл 4M HCl у діоксані) і перемішують при кімнатній температурі, поки всі вихідні продукти не витратяться. Очищення за допомогою препаративної HPLC призводить до утворення названої сполуки у вигляді солі (22мг, 55%). MS (M+H) 430, HPLC час затримки 2.63 хвилин.

Приклад 77

2-Аміно-N-[2-бензилокси-1-(5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазол[4,3-а]піридин-3-іл)-етил]-2-метилпропіонамід



77A



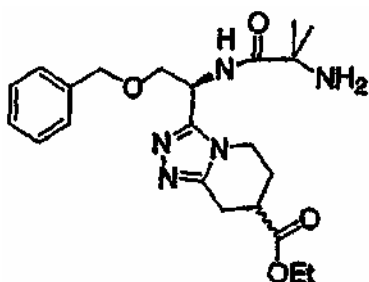
До розчину сполуки 76E (0.32г, 0.6ммоль) у ТГФ (1мл) додають H_2O (4мл), MeOH (0.5мл) і гідроксид літію (6мл 4N розчин). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1.5 годин. Значення pH розчину доводять до 2 шляхом повільного додавання 1N HCl, потім екстрагують CH_2Cl_2 , промивають водою, розсоллом, висушують і концентрують, що призводить до утворення сполуки 77A (270мг, 89%).

Приклад 77

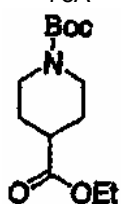
До сполуки 77A (135мг, 0.27ммоль) в ефірі (2.5мл) додають метиламін (0.27мл, 0.54ммоль, 2M у ТГФ), НОВТ (73мг, 0.54ммоль) і EDAC (103мг, 0.54ммоль). Після перемішування протягом 24 годин, розчин екстрагують CH_2Cl_2 , промивають водою, розсоллом, висушують і концентрують. Залишок у CH_2Cl_2 (2мл) обробляють HCl (1мл 4M HCl у діоксані) і перемішують при кімнатній температурі, поки всі вихідні продукти не витратяться. Очищення за допомогою препаративної HPLC призводить до утворення названої сполуки у вигляді піни (61мг, 65%). MS (M+H) 358, HPLC час затримки 1.86 хвилин.

Приклад 78

3-[1-(2-Аміно-2-метилпропіонаміно)-2-бензилоксиетил]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазол[4,3-а]піридин-7-карбонової кислоти етиловий ефір

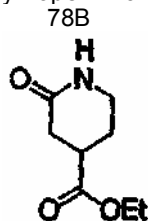


78A



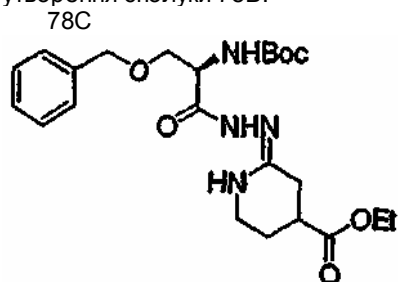
78B

До розчину етилзоніпеконату (20.4г, 0.13ммоль) у CH_2Cl_2 (120мл) додають ди-трет-бутил дикарбонат (31.1г, 0.13 моль). Після 5 годин перемішування при кімнатній температурі, реакційну суміш гасять водою й екстрагують CH_2Cl_2 промивають водою, розсоллом, висушують і концентрують. Очищення за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (1:6 суміш Суміш EtOAc/гексан у вигляді елюанту) призводить до утворення сполуки 78A.



78C

До розчину сполуки 78A (10.38г, 40.4ммоль) у воді (120мл) і ацетонітрилі (25мл) при кімнатній температурі додають періодат натрію (25.9г, 121.1ммоль) і оксид рутенію (0.5г, 3.63ммоль). Після перемішування протягом 6 годин суміш відфільтровують. Залишок промивають CH_2Cl_2 і водний шар екстрагують CH_2Cl_2 , висушують і концентрують. Залишок у CH_2Cl_2 (100мл) обробляють HCl (14мл 4M HCl у діоксані) і перемішують при кімнатній температурі, поки всі вихідні продукти не витратяться. Очищення за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ у вигляді елюанту) призводить до утворення сполуки 78B.



79A

Сполуку 78C одержують, використовуючи спосіб, описаний для одержання сполуки 76C. заміняючи етиловий ефір 2-оксо-5 піперидин-3-карбонової кислоти на сполуку 78B (1.2г,

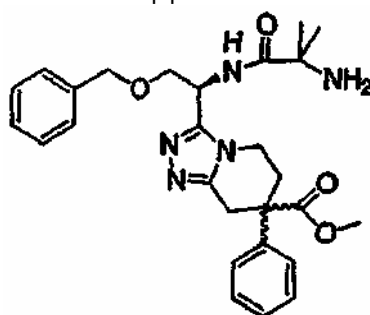
7.1ммоль) і сполуку 76B (2.9г, 7.1ммоль). Сполуку 78C одержують у вигляді безбарвної олії (3.4м, <99%).

Сполуки Прикладу 78 одержують шляхом використання аналогічних способів, що описані для одержання сполуки 76D. заміняючи сполуку 76C на сполуку 78C. що призводить до утворення названої сполуки у вигляді піни (17мг). MS (M+H) 430, HPLC час затримки 2.56 хвилин.

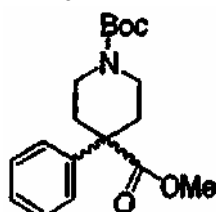
За допомогою препаративної HPLC розділяють сполуку Прикладу 78, що призводить до утворення двох диастереомерів у вигляді сполуки Прикладу 78a MS (M+H) 430, HPLC час затримки 2.55 хвилин і сполуки Прикладу 78b MS (M+H) 430, HPLC час затримки 1.89 хвилин.

Приклад 79

3-[1-(2-Аміно-2-метилпропіоніламіно)-2-бензилоксиетил]-7-Феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазол[4,3-a]піридин-7-карбонової кислоти метиловий ефір

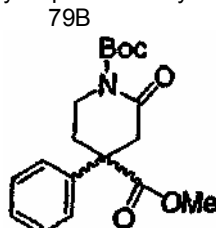


79B



79C

До охолодженого розчину гідроксиду калію (15мл, 40% у воді) в ефірі (100мл) при температурі 0°C повільно додають протягом 15 хвилин 1-метил-3-нітро-1-нітрогуанідин (5г, 34ммоль). Верхню органічну фазу виливають у колбу, що містить 30г гідроксиду калію. Через 5 хвилин розчин ефіру повільно додають до трет-бутилового ефіру 4-форміл-4-фенілпіперидин-1-карбонової кислоти (4.15г, 13.6ммоль) у ТГФ (20мл). Після перемішування протягом 5 хвилин розчин концентрують, що призводить до утворення сполуки 79A (4.4г, <99%).

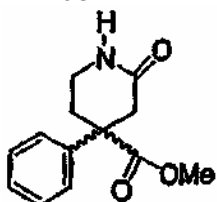


79B

Сполуку 79B одержують, використовуючи спосіб, описаний для одержання сполуки 78B, заміняючи сполуку 78A на сполуку 79A (4г,

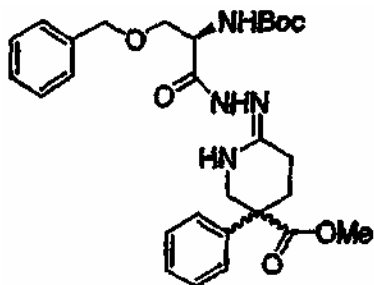
12.5ммоль) і сполуку 79В одержують у вигляді безбарвної олії (3.1г, 75%).

79C



Сполуку 79В (3.1г, 9.3ммоль) у суміші $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (6мл/6мл) обробляють HCl (5мл 4М HCl у діоксані) і перемішують при кімнатній температурі, поки всі вихідні продукти не витратяться. Очищення за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (5% $\text{CH}_3\text{OWCH}_2\text{Cl}_2$ у вигляді елюанту) призводить до утворення сполуки 79С.

79D



Сполуку 79D одержують, використовуючи спосіб, описаний для одержання сполуки 76С, замінюючи етиловий ефір 2-оксо-піперидин-3-карбоної кислоти на сполуку 79С (830мг, 35.6ммоль) і сполуку 76В (2.9г, 7.1ммоль). Сполуку 79D одержують у вигляді безбарвної олії (2.2г, <99%).

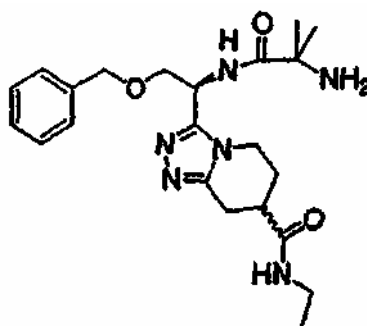
Сполуку Прикладу 79 одержують шляхом використання аналогічних способів для одержання сполук 76D, 76Е і сполуки Прикладу 76, замінюючи сполуку 76С на сполуку 79D, сполуку 76D на сполуку 79Е, сполуку 76Е на сполуку 79F, що призводить до утворення названої сполуки у вигляді піни (8.5мг). MS (M+H) 492, HPLC час затримки 2.91 хвилин.

Приклад 80 і Приклад 81

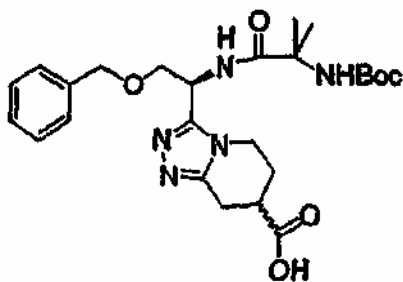
Сполуку Прикладу 79 піддають препаративній HPLC, щоб відокремити діастереомери, що призводить до утворення 24мг сполуки Прикладу 80 (MS (M+H) 492, HPLC час затримки 2.89 хвилин) і 34мг сполуки Приклад 81 (MS (M+H) 492, HPLC час затримки 3.01 хвилини)

Приклад 82

Етиламід 3-[1-(2-аміно-2-метилпропіоніламіно)-2-бензилоксиетил]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазол[4,3-а]піридин-7-карбоної кислоти



82A



Сполуку 82А одержують, використовуючи спосіб, описаний для одержання сполуки 77А, замінюючи сполуку 76Е на 78D (200мг, 0.38ммоль) і сполуку 82А одержують у вигляді безбарвної олії (168мг, 89%).

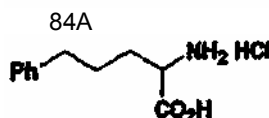
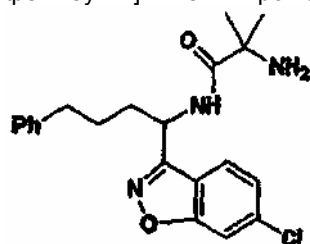
Приклад 82

До розчину сполуки 82А (89мг, 0.18ммоль) у CH_2Cl_2 (2мл) при температурі -40°C додають N-метилморфолін та ізобутилхлорформіат (24.3мг, 0.18ммоль). Суміш перемішують протягом години при температурі -40°C . Потім додають 2М розчин етиламіну в ТГФ (90мкл, 0.18ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівають до кімнатної температури і концентрують. Залишок повторно розчиняють у CH_2Cl_2 (2мл), обробляють HCl (1мл 4М HCl у діоксані) і перемішують при кімнатній температурі, поки всі вихідні продукти не витратяться. Очищення за допомогою препаративної HPLC призводить до утворення названої сполуки у вигляді солі (14мг, 20%). MS (M+H) 429, HPLC час затримки 1.89 хвилин.

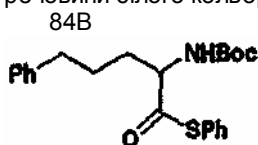
Сполуки 83 і 83а синтезують, використовуючи спосіб, описаний для одержання сполуки Прикладу 82, використовуючи відповідні вихідні продукти.

83		90	2.42	491
83a Інший діастереомер		95	2.73	491

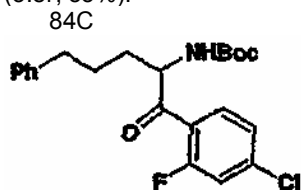
Приклад 84
2-Аміно-N-[1-(6-хлорбензо[d]ізоксазол-3-іл)-4-фенілбутил]-2-метил-пропіонамід



До 60мл EtOH повільно додають металевий Na (2.3г, 100ммоль) і перемішують протягом 30 хвилин, поки весь металевий Na не розчиниться. Потім додають диетиловий ефір 2-ацетиламіномаленової кислоти (21.7г, 100ммоль). Після перемішування протягом години при кімнатній температурі додають (3-бромпропіл)-бензол (15.2мл, 100ммоль) і потім суміш нагрівають при температурі 75°C протягом ночі. Суміш гасять водою, екстрагують EtOAc, висушують над Na₂SO₄, відфільтровують і концентрують. Залишок розтирають у порошок з гексаном, що призводить до утворення твердої речовини білого кольору 84A (18.7м, 81%)

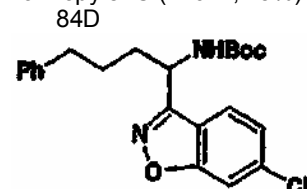


До розчину А (4.3г, 18.7ммоль) у 1N NaOH (56мл) і ТГФ (50мл), що перемішується, додають при кімнатній температурі д[1-трет-бутилдикарбонат (4.9г, 22.5ммоль). Через 3 години перемішування додають бензоліол (3.1г, 28.1ммоль), EDAC (7.1г, 37ммоль) і НОБТ (5.1г, 37ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш екстрагують EtOAc, промивають водою, висушують над Na₂SO₄, відфільтровують і концентрують. Очищення за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (1:9 Суміш EtOAc/гексан у вигляді елюанту) призводить до утворення твердої речовини білого кольору 84B (3.8г, 53%).

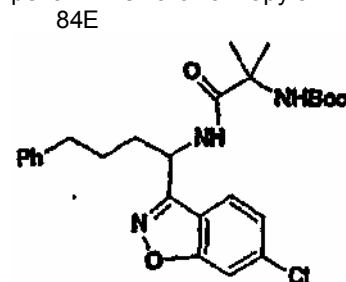


До сполуки 84B (1.1г, 3.8ммоль) у ТГФ (10мл) в атмосфері азоту додають дихлорбіс (трифенілфосфін) паладію (II) (200мг, 0.28ммоль) при температурі 0°C, а потім через шприц 3-хлор-4-фторфеніліодид цинку (17мл, 8.5ммоль) у 0.5М ТГФ. Після перемішування суміші при кімнатній температурі протягом 3 годин її гасять водою, екстрагують EtOAc, висушують над Na₂SO₄,

відфільтровують і концентрують. Очищення за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (1:9 Суміш EtOAc/гексан у вигляді елюанту) призводить до утворення твердої речовини білого кольору 84C (710мг, 45%)



До розчину, що перемішується, 84C (700мг, 1.7ммоль) у піридині (5мл) додають гідрохлорид гідроксиламіну (240мг, 3.4ммоль) і нагрівають у герметичній колбі протягом 2 годин. Суміш концентрують, залишок розчиняють у ДМФА (5мл) і додають гідроксид калію (450мг, 6.8ммоль). Суміш нагрівають при температурі 85°C протягом ночі, гасять водою, екстрагують EtOAc, висушують над Na₂SO₄, відфільтровують і концентрують. Очищення за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (1:9 суміш EtOAc/гексан у вигляді елюанту) призводить до утворення твердої речовини білого кольору 84D (390мг, 57%)



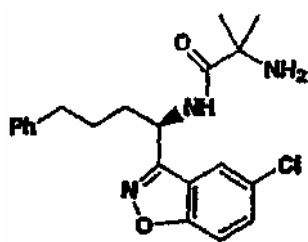
До розчину 84D (390мг, 0.97ммоль), що перемішується, додають 5мл 20% суміші TFA/CH₂Cl₂ і перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш концентрують, залишок розчиняють у 1N NaOH, водяному розсолі, висушують і концентрують. Залишок поміщають у 5мл суміші CH₂Cl₂ і Boc-2-аміноізомасляної кислоти (390мг, 1.9ммоль), потім додають гідрат 1-гідроксибензотриазолу (270мг, 2ммоль), EDAC (380мг, 2ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, екстрагують EtOAc, промивають водою, висушують над Na₂SO₄, відфільтровують і концентрують. Очищення за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (1:9 суміш EtOAc/гексан у вигляді елюанту) призводить до утворення твердої речовини білого кольору 84E (360мг, 76%).

Приклад 84

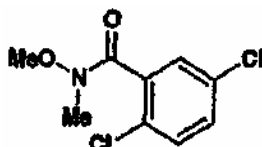
Розчин 84E (13мг, 0.03ммоль) у 1мл 20% суміші TFA/CH₂Cl₂ перемішують протягом години і потім концентрують. Залишок очищають за допомогою препаративної HPLC, що призводить до утворення названої сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (34.5мг, 53%). MS (M+H) 386, HPLC час затримки 3.32 хвилини.

Приклад 85

2-Аміно-N-[1-(5-хлорбензо[d]ізоксазол-3-іл)-4-фенілбутил]-2-метил-пропіонамід

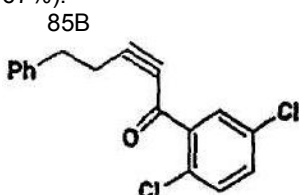


85A



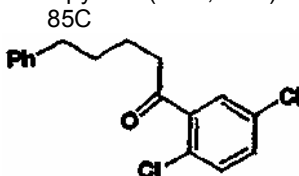
85B

До розчину 2,5-дихлорбензойної кислоти (3.5г, 18.3ммоль) у CH_2Cl_2 (5мл), що перемішується, додають оксалілхлорид (18.3мл, 2М у CH_2Cl_2), потім декілька крапель ДМФА. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин і концентрують. Залишок розчиняють у CH_2Cl_2 (20мл) і TEA (7.6мл, 55ммоль), потім додають гідрохлорид N,O-диметилгідроксиламіну (3.6г, 36.6ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і екстрагують EtOAc, промивають, висушують, відфільтровують і концентрують. Очищення за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (суміш EtOAc/гексан у вигляді елюанту) призводить до утворення твердої речовини блідо-коричневого кольору 85A (3м, 67%).



85C

До бут-3-інілбензолу (1.5г, 11.5ммоль) у ТГФ (15мл) при температурі 0°C додають через шприц nBuLi (5.3мл, 2.5М у гексані). Після перемішування протягом 30 хвилин додають сполуку 85A (2.4г, 10.3ммоль) у 5мл ТГФ, а потім перемішують протягом години при температурі 0°C . Суміш гасять водою, екстрагують EtOAc, висушують над Na_2SO_4 , відфільтровують і концентрують. Очищення за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (1:9 суміш EtOAc/гексан у вигляді елюанту) призводить до утворення рідини жовтого кольору 85B (1.3м, 42%).

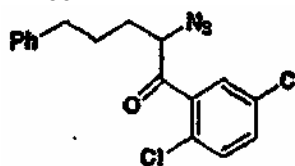


85D

До сполуки C (1.3г, 4.3ммоль) у MeOH (15мл) і EtOAc (5мл) додають каталізатор Pd-C (260мг, 5% за вагою паладію) і перемішують при кімнатній температурі з воднем з балона протягом 6 годин. Каталізатор відфільтровують і концентрують. Очищення за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (5:95 суміш EtOAc/гексан у вигляді

елюанту) призводить до утворення рідини жовтого кольору 85C (1,1г, 85%).

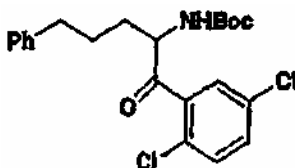
85D



85E

До розчину 85C (900мг, 2.9ммоль) у діоксані (5мл), що перемішується, повільно додають при кімнатній температурі через шприц бром (470мг, 2.9ммоль) у діоксані (5мл) і потім перемішують протягом ночі. Суміш гасять водою, екстрагують EtOAc, висушують над Na_2SO_4 , відфільтровують і концентрують. Очищення за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (1:9 суміш EtOAc/гексан у вигляді елюанту) призводить до утворення сполуки 85D (710мг, 70%).

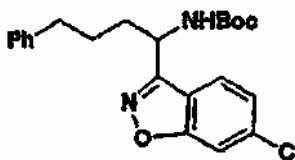
85E



85F

До сполуки 85D (710мг, 2ммоль) у MeOH (10мл) додають ди-трет-бутилдикарбонат (1.3г, 6ммоль) і каталізатор Pd-C (70мг, 5% за вагою паладію) і перемішують при кімнатній температурі з воднем з балона протягом ночі. Каталізатор відфільтровують і концентрують. Очищення за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (1:9 суміш EtOAc/гексан у вигляді елюанту) призводить до утворення твердої речовини білого кольору 85E (250мг, 89%).

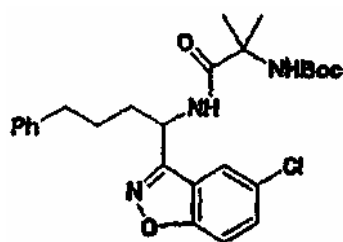
85F



85G

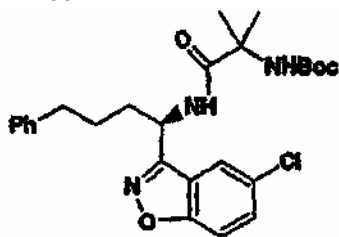
Сполуку 85F одержують, використовуючи спосіб, описаний для одержання сполуки 84D, замінюючи сполуку 84C на сполуку 85E (650мг, 1.5ммоль) і гідрохлорид гідроксиламін (210мг, 3ммоль) і гідроксид калію (400мг, 6ммоль). Сполуку 85F одержують у вигляді безбарвної олії (490мг, 81%).

85G



Сполуку 85G одержують, використовуючи спосіб, описаний для одержання сполуки 84Е, заміняючи сполуку 84D на сполуку 85F (490мг, 1.2ммоль) і Вос-2-аміноізомасляну кислоту (490мг, 2.4ммоль). Сполуку 85G одержують у вигляді безбарвної олії (540мг, 91%).

85H



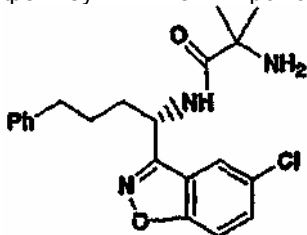
Сполуку 85G піддають хіральному поділу, використовуючи хіральну препаративну HPLC (Chiralpak AD 5cm×50cm 2мкм) і 20% суміші IPA/гексан у вигляді елюанту), що призводить до утворення 265мг сполуки 85H (час затримки =6.54 хвилини) і 265мг сполуки 85I (час затримки =12.85 хвилини).

Приклад 85

Сполуку 85I (265мг, 0.55ммоль) обробляють 3мл 20% суміші TFA/CH₂Cl₂ у відповідності зі способом одержання сполуки Прикладу 84, що призводить до утворення названої сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (245мг) з 99% чистотою. MS (M+H) 387, HPLC час затримки 3.34 хвилини.

Приклад 86

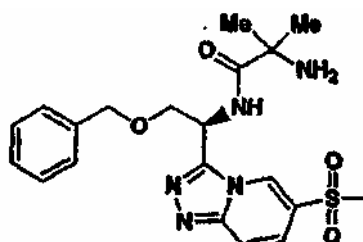
2-Аміно-N-[1-(5-хлорбензо[d]ізоксазол-3-їл)-4-фенілбутил]-2-метилпропіонамід



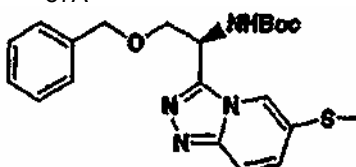
Сполуку 86H (10мг, 0.02ммоль) обробляють 20% сумішшю TFA/CH₂Cl₂ (0.7мл) у відповідності зі способом одержання сполуки Прикладу 84, що призводить до утворення названої сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (7.4мг) з 97% чистоти. MS (M+H) 386, HPLC час затримки 3.37 хвилини.

Приклад 87

2-Аміно-N-[1-(6-метансульфоніл-1,2,4)триазол[4,3-а]пюидин-3-їл)-3-фенілпропіл]-2-метилпропіонамід

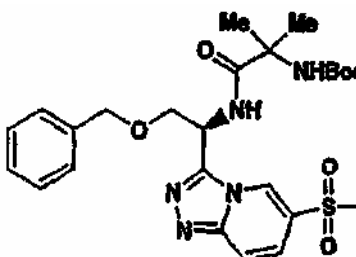


87A



До сполуки 1C (200мг, 0.447ммоль) у ТГФ (3мл) додають хлорид ізопропілмагнію (1.34мл, 2.68ммоль, 2М розчин) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом години додають диметилдисульфід (94.2мг) і потім перемішують протягом ночі. Суміш розріджують водою й екстрагують CH₂Cl₂, висушують і концентрують. Очищення за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (1:1 суміш EtOAc/гексан у вигляді елюанту) призводить до утворення твердої речовини білого кольору 87A.

87B



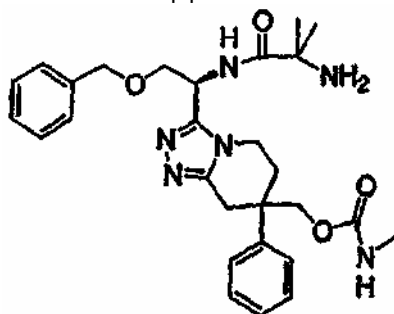
До сполуки 87A (15мг, 0.03ммоль) у CH₂Cl₂ (1мл) додають m-хлорпербензойну кислоту (21мг, 0.07) і перемішують протягом 2 годин. Суміш концентрують і повторно розчиняють у CH₂Cl₂, промивають 1N NaOH, розсол, висушують і концентрують. Залишок у MeOH (1мл) обробляють 4N HCl (1мл) протягом 3 годин при кімнатній температурі і потім концентрують. Залишок поміщають у 1.5мл CH₂Cl₂ і Вос-2-аміноізомасляної кислоти (390мг, 1.9ммоль) потім додають 1-HOAT (10мг, 0.07ммоль), EDAC (14мг, 0.072ммоль) і TEA (20(0,1, 0.144ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, екстрагують EtOAc, промивають водою, висушують над Na₂SO₄, відфільтровують і концентрують, що призводить до утворення сполуки 87B

Приклад 87

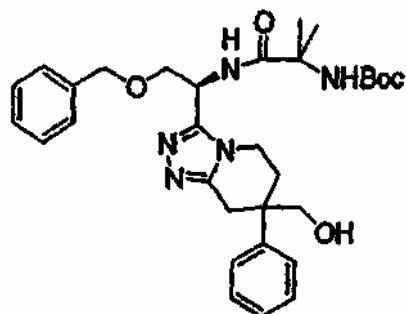
Розчин 87B у MeOH (1мл) обробляють 4N HCl (1мл) і перемішують протягом години, потім концентрують. Залишок очищають за допомогою препаративної HPLC, що призводить до утворення названої сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (15мг). MS (M+H) 432, HPLC час затримки 2.4 хвилини.

Приклад 88

Метилкарбаминової кислоти 3-N-(2-аміно-2-метилпропіонаміно)2-бензилоксиетил]-7-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазол[4,3-а]піридин-7-ілметиловий ефір



88A



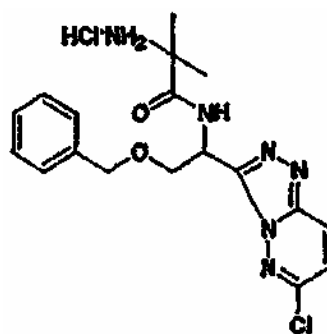
До розчину сполуки 79E (350мг, 0.6ммоль) у CH_2Cl_2 (6мл) додають боргідрид літію (1.2мл, 2.4ммоль, 2М розчин) при температурі 0°C . Суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Реакційну суміш гасять буфером рН, що дорівнює 3, перемішують протягом 30 хвилин і екстрагують CH_2Cl_2 , промивають розсоллом, висушують, відфільтровують і концентрують, що призводить до утворення сирого продукту сполуки 88A (336мг, <99%)

Приклад 88

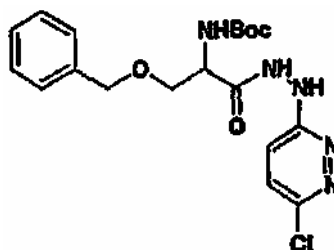
До розчину сполуки 88A у CH_2Cl_2 (3мл) при температурі 0°C додають TEA (127мкл, 0.91ммоль) і метилізоціанат (35мг, 0.61ммоль). Суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Залишок у CH_2Cl_2 (3мл) обробляють HCl (1.5мл 4М HCl у діоксані) і перемішують при кімнатній температурі, поки всі вихідні продукти не витратяться. Очищення і розділення за допомогою препаративної HPLC призводить до утворення двох діастереомерів у вигляді сполуки Прикладу 88a MS (M+H) 521, HPLC час затримки 2.55 хвилин і Прикладу 88b MS (M+H) 521, HPLC час затримки 2.92 хвилин.

Приклад 89

2-Аміно-N-[2-бензилокси[1-(6-хлор-1,2,4)триазол[4,3-а]піридазин-3-іл)-етил]-2-метилпропіонамід

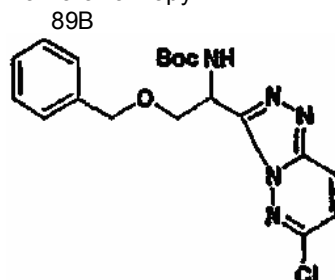


89A



89B

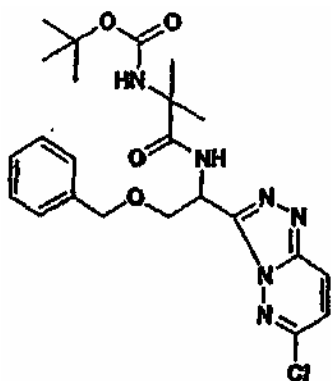
До суспензії 3-бензилокси-2-бутоксикарбоніламінопропіонової кислоти (740мг, 2.5ммоль) у CH_2Cl_2 (10мл) додають EDAC (475мг, 2.5ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом години додають (6-хлорпіридазин-3-іл)гідрозин (362мг, 2.5ммоль). Через 2 години реакційну суміш гасять насиченим водним розчином NaHCO_3 . Суміш екстрагують EtOAc , висушують, відфільтровують і концентрують. Очищення за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (1:2 суміш EtOAc /гексан у вигляді елюанту) призводить до утворення сполуки 89A (730мг, 69%) у вигляді піни жовтого кольору.



89C

До розчину сполуки 89A (210мг, 0.5ммоль) в ацетонітрилі (5мл) при температурі 0°C додають 1,2-дібром-1,1,2,2-тетрахлоретан (179мг, 0.55ммоль), потім триетиламін (0.31мл, 2.2ммоль) і трифенілфосфін (289мг, 1.1ммоль). Після перемішування протягом години суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 2 годин. Розчин концентрують і залишок повторно розчиняють у EtOAc , промивають 1:1 сумішшю розсол/10% лимонна кислота, розсоллом, висушують, відфільтровують і концентрують. Очищення за допомогою препаративної HPLC призводить до утворення сполуки 89B у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (125мг, 62%).

89C



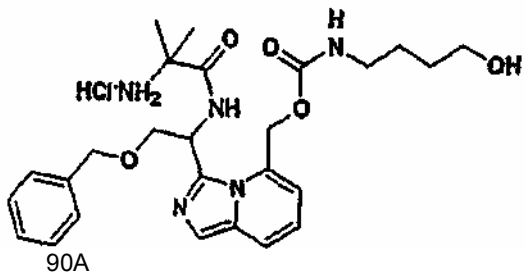
До MeOH (3.5мл) при температурі 0°C додають ацетилхлорид (0.8мл) протягом 3 хвилин. Після перемішування розчину протягом години, зазначений розчин додають до сполуки 89B (125мг, 0.31ммоль) у CH₂Cl₂ (0.3мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім концентрують двічі з CH₂Cl₂. Залишок повторно розчиняють у CH₂Cl₂ (1мл) і додають до суспензії Вос-2-аміноізомасляної кислоти (94.4мг, 0.46ммоль), HOAT (63.6мг, 0.46ммоль) і N-метилморфоліну (0.051мл, 0.5ммоль) у CH₂Cl₂ (2мл). Розчин перемішують протягом 15 годин, розріджують EtOAc, промивають насиченим водним розчином NaHCO₃, висушують, відфільтровують і концентрують. Очищення за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (1:99 суміш MeOH/EtOAc у вигляді елюанту) призводить до утворення сполуки 89C у вигляді безбарвної піни (69мг, 46%).

Приклад 89

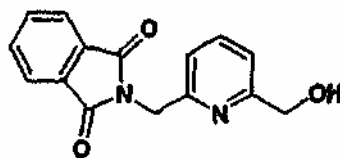
До MeOH (3.5мл) при температурі 0°C додають ацетилхлорид (0.8мл) протягом 3 хвилин. Після перемішування розчину протягом години, зазначений розчин додають до сполуки 89C (69мг, 0.14ммоль) у CH₂Cl₂ (0.3мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім концентрують. Залишок розчиняють у воді, відфільтровують через 0.45мк нейлоновий фільтр і ліофілізують, що призводить до утворення названої сполуки у вигляді аморфної твердої речовини білого кольору. MS (M+H) 389, HPLC час затримки 2.92 хвилини.

Приклад 90

(4-Гідроксибутил)-карбамінової кислоти 3-[1-(2-аміно-2-метилпропіонаміно)-2-бензилоксиетил]-імідазо[1,5-a]піридин-5-ілметиловий ефір

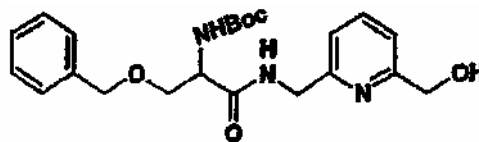


90A



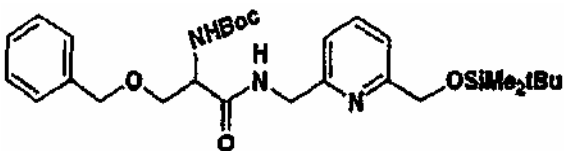
До розчину фталіміду калію (1.04г, 5.15ммоль), що перемішується, при кімнатній температурі в атмосфері аргону в ДМФА (40мл) додають (6-бромметилпіридин-2-іл)-метанол (1.03г, 5.11ммоль) у розчині ДМФА (10мл) протягом 5 хвилин. Суспензію нагрівають при температурі 40°C і перемішують протягом ночі. ДМФА потім відганяють в інтервалі температур 40-55°C (1 торр). Порошкоподібний залишок перемішують швидко в CH₂Cl₂ протягом 20 хвилин і відфільтровують через целіт. Залишок повторно розчиняють у CH₂Cl₂, промивають водою, висушують і концентрують, що призводить до утворення сполуки 90A у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (1.16г, 85%).

90B



До розчину 90A (1.2г, 4.32ммоль) у EtOH (60мл), що перемішується, додають гідазин (0.41мл, 13.1ммоль) і реакційну суміш нагрівають при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 14 годин в атмосфері аргону. Розчин охолоджують, відфільтровують через целіт і фільтрат концентрують. Залишок повторно розчиняють у MeOH, охолоджують, відфільтровують і концентрують, що призводить до утворення (6-амінометилпіридин-2-іл)-метанолу. До розчину, що перемішується, Вос-(О-бензил)серину (1.3г, 4.32ммоль) і N-метилморфоліну (0.484мл, 4.4ммоль) у ТГФ (10мл) при температурі -12°C додають ізобутилхлорформіат (0.56мл, 4.35ммоль). Після 30 хвилин перемішування протягом хвилини додають суспензію (6-амінометилпіридин-2-іл)-метанолу в ТГФ. Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом години. Реакційну суміш розріджують EtOAc, промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію, висушують і концентрують, що призводить до утворення сполуки 90B у вигляді олії жовтого кольору (1.9г). Продукт використовують без очищення в наступній реакції.

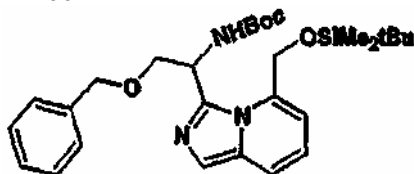
90C



До розчину сполуки 90B (1.9г, 4.3ммоль) у ДМФА (10мл) додають імідазол (410мг, 6.02ммоль) і трет-бутилдиметилсилілхлорид (750мг, 4.98ммоль). Розчин перемішують протягом 20 годин. Реакційну суміш гасять водою, екстрагують EtOAc, висушують, відфільтровують і концентрують. Очищення за допомогою флеш

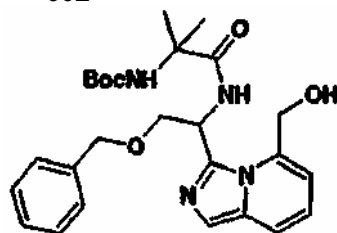
хроматографії на силікагелі (19:81 суміш EtOAc/CH₂Cl₂ у вигляді елюанту) призводить до утворення сполуки 90C (1.4м, 53%) у вигляді безбарвної олії.

90D



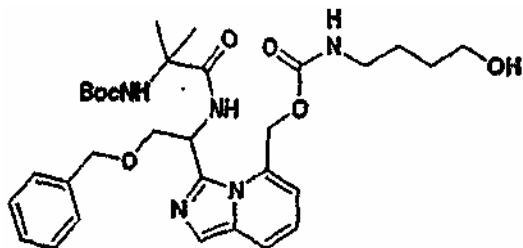
До суспензії сполуки, що перемішується, 90C (1.4г, 2.6ммоль) і 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлоретану (1.9г, 5.8ммоль) в ацетонітрилі (15мл) при температурі 0°C додають трифенілфосфін (1.5г, 5.8ммоль) і TEA (1.60мл, 11.6ммоль). Через 30 хвилин отриману суспензію жовтого кольору перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Утворюється розчин червоного кольору. Його концентрують, розподіляють між водою і EtOAc, висушують, відфільтровують і концентрують. Очищення за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (3:17 суміш EtOAc/CH₂Cl₂ у вигляді елюанту) призводить до утворення сполуки 90D у вигляді олії жовто-коричневого кольору (625мг, 46%).

90E



До MeOH (8мл) при температурі 0°C додають ацетилхлорид (2.0мл) протягом 3 хвилин. Після перемішування розчину протягом години, його додають до сполуки 90D (620мг, 1.2ммоль) при температурі 0°C. Розчин перемішують протягом 2 годин і концентрують. Залишок розчиняють у CH₂Cl₂ (5мл) і додають до суспензії, що перемішується, Boc-2-аміноізомасляну кислоту (370мг, 1.82ммоль), HOAt (249мг, 1.82ммоль) і EDAC (346мг, 1.82ммоль), а потім додають N-метилморфолін (0.3мл, 2.7ммоль). Суміш перемішують протягом 15 годин, розріджують CH₂Cl₂, промивають насиченим водним розчином NaHCO₃, висушують і концентрують. Очищення за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (3:17 суміш EtOAc/CH₂Cl₂ у вигляді елюанту) призводить до утворення сполуки 90E у вигляді безбарвної піни (450мг, 77%).

90F



До розчину сполуки 90E (279мг, 0.58ммоль) і піридину (0.12мл, 1.4ммоль) у ТГФ (3мл) при температурі 0°C додають 4-нітрофенілхлорформіат (256мг, 1.3ммоль) у CH₂Cl₂ (3мл). Розчин перемішують протягом години і концентрують. Залишок розчиняють у ТГФ (5мл) і додають 4-амінобутанол (0.5мл). Розчин перемішують протягом 30 хвилин, розріджують EtOAc, промивають 1N NaOH, висушують і концентрують. Очищення за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (EtOAc у вигляді елюанту) призводить до утворення сполуки 90F у вигляді олії жовтого кольору (207мг, 60%).

Приклад 90

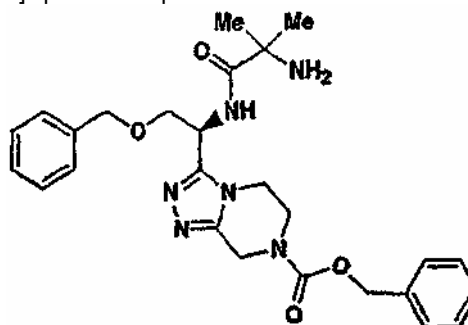
До MeOH (8мл) при температурі 0°C додають ацетилхлорид (2.0мл) протягом 3 хвилин. Після перемішування розчину протягом години, його додають до сполуки 90F (204мг, 0.342ммоль) при температурі 0°C. Розчин перемішують протягом 2 годин і концентрують. Залишок ліофілізують, що призводить до утворення названої сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору. MS (M+H) 498, HPLC час затримки 2.64 хвилин.

Наступні сполуки синтезують, використовуючи спосіб, описаний для одержання сполуки Прикладу 90, використовуючи відповідні вихідні продукти. Приклад 263 також одержують за допомогою зазначеного способу.

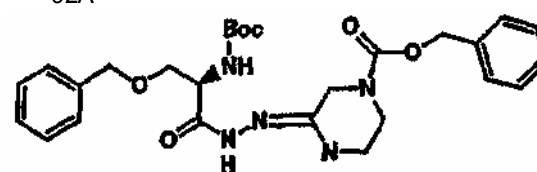
Номер сполуки	Структура	Маса M+H	HPLC чистота (%)	HPLC час затримки (хвилини)
91		584	98	2.6

Приклад 92

3-[1-(2-Аміно-2-метилпропіонаміно)-2-бензилоксиетил]-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазол[4,3-a]піразин-7-карбонової кислоти бензиловий ефір



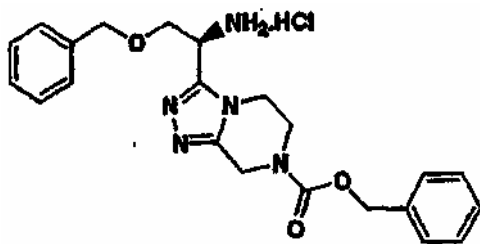
92A



До розчину бензинового ефіру 3-оксопиперазин-1-карбонової кислоти (1.5г, 6.4ммоль) у CH₂Cl₂ (20мл) додають тетрафторборат триметилексонію (0.99г, 6.72ммоль). Розчин

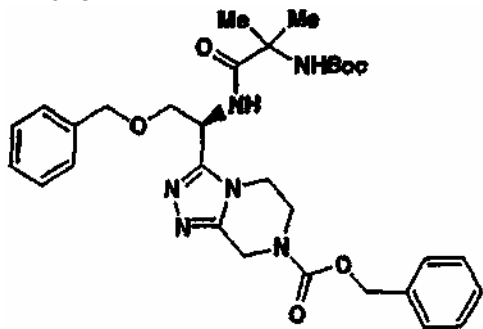
перемішують протягом 60 годин. Додають розчин трет-бутилового ефіру (2-бензилокси[1-гідразінокарбонілетил]-карбамінової кислоти (2.07г, 309.7ммоль) у CH_2Cl_2 (20мл), що призводить до утворення прозорого розчину. Після 2 годин перемішування, розчин розріджують CH_2Cl_2 , промивають водою, висушують і концентрують, що призводить до утворення сполуки 92A у вигляді піни білого кольору (3.2г, 95%).

92B



Розчин сполуки 92A (2.6г, 4.9ммоль) у EtOH (26мл) обробляють у мікрохвильовій печі при температурі 120°C, потужності 60 Вт протягом 10 хвилин. Суміш обробляють 4N HCl у діоксані (30мл) протягом 30 хвилин. Розчин концентрують і випарюють разом з етанолом до одержання сполуки 92B (2.8г).

92C



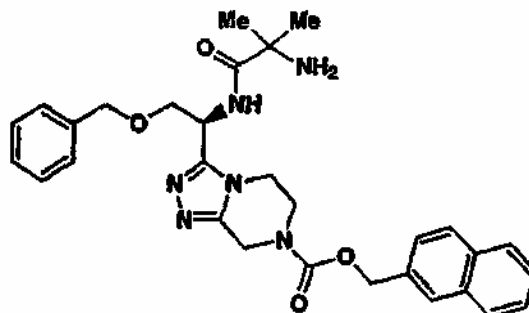
До розчину 2-трет-бутоксикарбоніламіно-2-метилпропіонової кислоти (1.34г, 66.1ммоль) у CH_2Cl_2 (100мл) додають EDAC (1.8г, 9.45ммоль) і HOBT (1.27г, 9.45ммоль), DMAP (0.77г, 6.3ммоль) і TEA (2.63мл, 18.9ммоль). Отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, перед додаванням сполуки 92B (2.8г, 6.3ммоль). Реакцію завершують протягом 2 годин. Розчин розріджують CH_2Cl_2 , промивають водою, 1N HCl, 1N NaOH, висушують і концентрують. Очищення за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (5:95 MeOH/ CH_2Cl_2 у вигляді елюанту) призводить до утворення сполуки 92C у вигляді піни (3г).

Приклад 92

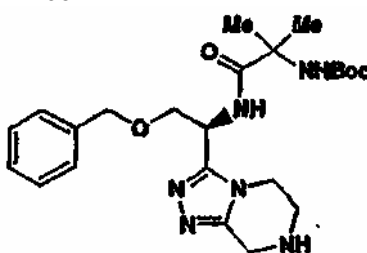
Розчин сполуки 92C (250мг) у CH_2Cl_2 обробляють HCl (30мл 4M HCl у діоксані) і перемішують при кімнатній температурі протягом години. Розчин концентрують і залишок кристалізують, використовуючи суміш MeOH/EtOAc, що призводить до утворення названої сполуки у вигляді твердої речовини (130мг). MS 5 (M+H) 493, HPLC час затримки 2.33 хвилин.

Приклад 93

3-[1-(2-Аміно-2-метилпропіоніламіно)-2-бензилоксиетил]-5,6-дигідро-8H-[1,2,4]триазол[4,3-a]піразин-7-карбонової кислоти нафтален-2-ілметил ефір

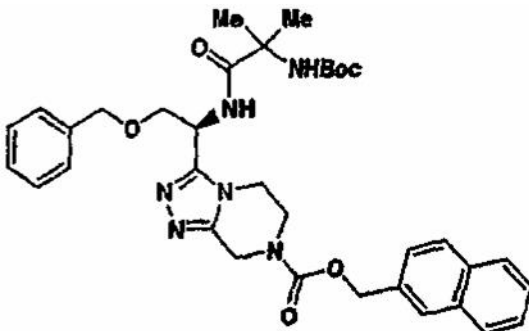


93A



До розчину сполуки 92C (2.6г, 4.4ммоль) і каталізатора паладію на вугіллі (30мг) у MeOH (70мл) в атмосфері азоту додають форміат амонію (1.3г, 20.9ммоль). Розчин перемішують протягом 3 годин і відфільтровують через целіт і концентрують, що призводить до утворення сполуки 93A (2.45г).

93B

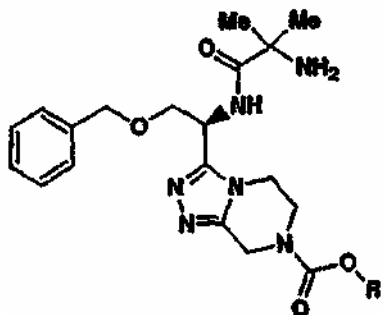


До розчину 2-нафталінметанолу (11мг, 0.07ммоль) у CH_2Cl_2 (0.25мл) додають n-метилморфолін (12мкл, 0.1ммоль) і хлорформіат 4-нітрофенілу (15мг, 0.0735ммоль) у CH_2Cl_2 (0.25мл). Розчин перемішують протягом ночі, потім додають сполуку 93A (32мг, 0.07ммоль) у CH_2Cl_2 (0.08мл) і TEA (0.1мл, 0.7ммоль). Розчин перемішують протягом ночі і розріджують CH_2Cl_2 , промивають 1N HCl, 1NaOH, водою, висушують і концентрують, що призводить до утворення сполуки 93B.

Приклад 93

Розчин сполуки 93B у CH_2Cl_2 обробляють TFA у CH_2Cl_2 і перемішують при кімнатній температурі протягом години. Розчин концентрують. Залишок очищають за допомогою препаративної HPLC, що призводить до утворення названої сполуки. MS (M+H) 543, HPLC час затримки 2.82 хвилин.

Наступні сполуки синтезують, використовуючи методики, описані для одержання сполуки Прикладу 93, використовуючи відповідні вихідні продукти, відомі пересічному фахівцю в даній області.



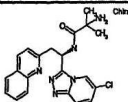
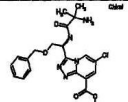
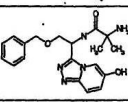
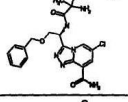
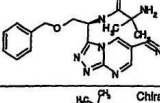
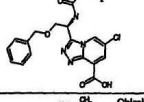
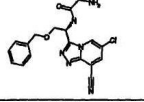
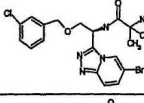
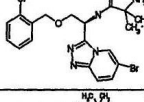
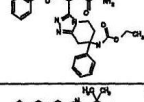
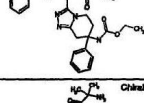
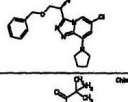
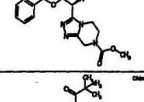
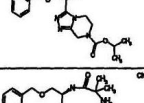
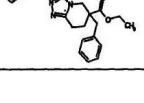
Номер сполуки	R	Маса M+H	HPLC чистота (%)	HPLC час затримки (хвилини)
94		523	80	2.77
95		507	90	2.57
96		521	90	2.8
97		511	85	2.4
98		549	81	3.04
99		529	85	2.5
100		529	90	2.48
101		518	97	2.08
102		529	80	2.42
103		511	90	2.4
104		511	95	2.37
105		523	90	2.37
106		535	90	2.97

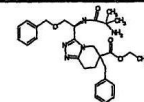
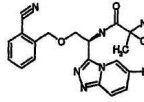
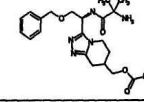
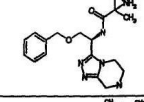
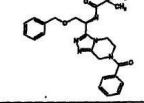
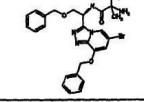
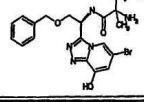
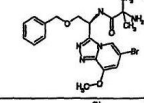
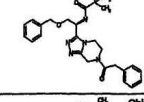
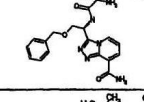
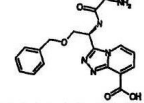
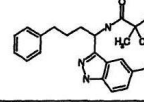
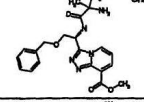
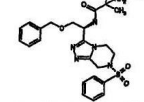
Наступні сполуки в Прикладах одержують, використовуючи методики, описані в загальних синтетичних схемах і робочі приклади, зазначені вище, використовуючи відповідні вихідні продукти, відомі пересічному фахівцю в даній області.

Номер сполуки	Структура	Маса M+H	HPLC чистота (%)	HPLC час затримки (хвилини)
107		437	92	2.5
108		420	90	1.71
109		416	98	1.9
110		433	96	1.8
111		459	90	1.9
112		448	85	2.3
113		390	2.7	99
114		473	88	2.24
115		416	100	1.9

116		Chiral	459	90	1.87
117		Chiral	486	100	1.23
118		Chiral	434	93	2.6
119		Chiral	455	99	4.04
120		Chiral	469	97	2.73
121		Chiral	368	92	1.5
122		Chiral	450	95	2.2
123		Chiral	407	98	2.2
124		Chiral	447	95	2.05

125		Chiral	413	95	1.9
126		Chiral	469	90	2.52
127		Chiral	493		2.98
128		Chiral	398	90	2.26
129		Chiral	412	98	2.71
130		Chiral	499	97	2.6
131		Chiral	483	85	3.1
132		Chiral	473	95	2.4
133		Chiral	399	93	1.7
134		Chiral	502	94	

135		409	86	1.14
136		446	99	2.3
137		370	95	2.07
138		431	99	2.3
139		380	90	
140		432	97	2.2
141		413	95	2.4
142		467	93	2.9
143		467	97	2.86
144		521	89	2.8
145		521	85	2.96
146		457	100	2.9
147		417	85	1.37
148		445	90	1.95
149		520	95	3.2


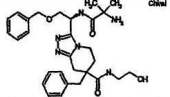
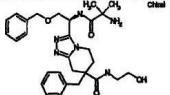
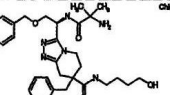
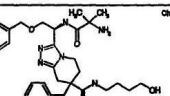
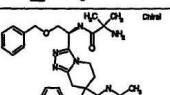
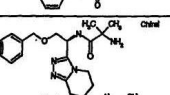
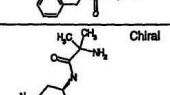
150		520	90	3.26
151		458	97	2.4
152		445	90	2.22
153		359	90	0.4
154		463	95	1.81
155		539	95	2.9
156		445	95	2.08
157		463	95	2.17
158		477	85	1.95
159		397	98	1.5
160		397	94	1.13
161		385	95	
162		412	100	1.6
163		499	95	2.03

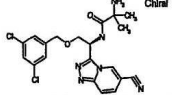
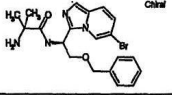
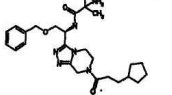
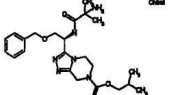
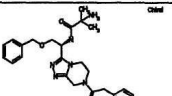
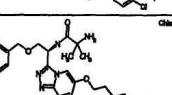
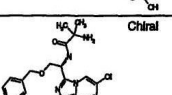
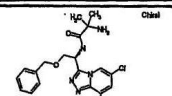
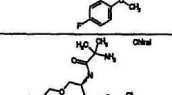
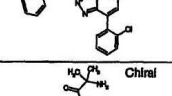
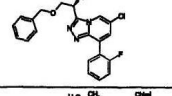
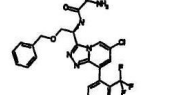
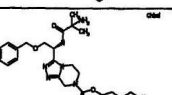
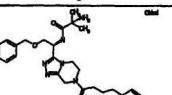
164		549	94	2.56
165		379	98	1.5
166		497	96	2.58
167		499	96	2.85
168		471	95	2.43
169		485	95	2.5
170		513	94	2.7

171		368	98	1.21
172		491	95	2.21
173		447	97	2.8
174		467	95	2.8
175		400	95	2.34
176		453	90	2.37
177		369	98	2.58

178		499	95	1.75
179		485	90	1.6
180		423	97	5.80
181		506	94	3.2
182		465	100	2.8
183		430	88	2.4
184		463	94	3.4

185		414	94	2.23
186		414	94	2.23
187		413	97	2.6
188		535	90	2.62
189		535	95	2.8
190		519	96	2.88 2.91
191		563	90	2.76

					
199		Chiral	535	98	2.5
200		Chiral	535	95	2.8
201		Chiral	563	98	2.68
202		Chiral	563	98	2.9
203		Chiral	519	90	2.86
204		Chiral	519	90	2.94
205		Chiral	444	90	1.77

206		Chiral	448	95	6.04
207		Chiral	432	98	2.94
208		Chiral	483	90	2.53
209		Chiral	459	90	2.25
210		Chiral	512	95	2.36
211		Chiral	470	98	3.07
212		Chiral	495	100	2.82
213		Chiral	512	100	2.87
214		Chiral	499	100	2.87
215		Chiral	482	100	2.78
216		Chiral	532	100	2.92
217		Chiral	475	95	1.61
218		Chiral	505	85	2.41
219		Chiral	528	90	2.62

220		521	90	2.32
221		527	90	2.49
222		521	90	2.7
223		561	90	2.63
224		547	90	2.9
225		499	94	2.4
226		404	95	1.45
227		507	92	2.5
228		499	100	3.05
229		499	100	3.06
230		507	97	2.51
231		495	94	2.9
232		495	95	2.9

233		463	97	2.85
234		482	93	2.85
235		482	99	2.85
236		500	97	2.9
237		509	97	3.06
238		557	92	3.4
239		495	87	2.68
240		559	98	3.4
241		489	80	2.6
242		508	90	2.85
243		383	90	1.96
244		383	88	2.19
245		527	96	2.8

246		Chiral	584	90	2.44
247		Chiral	500	98	2.94
248		Chiral	514	100	3.1
249		Chiral	566	94	3.28
250		Chiral	455	98	2.55
251		Chiral	507	82	2.2
252		Chiral	370	95	1.38
253		Chiral	411	96	5.19
254		Chiral	415	95	4.67
255		Chiral	543	91	2.76
256		Chiral	569	94	2.88
257		Chiral	521	93	2.74
258		Chiral	575	98	2.79
259		Chiral	575	92	2.74
260		Chiral	507	90	2.43

261		Chiral	496	98	2.62
262		Chiral	471	98	2.38
263		Chiral	499	95	2.58
264		Chiral	515	98	2.50
265		Chiral	531	92	2.62
266		Chiral	547	92	2.93
267		Chiral	525	98	2.84
268		Chiral	525	96	2.76
269		Chiral	511	99	2.73
270		Chiral	511	98	2.62
271		Chiral	501	95	2.83
272		Chiral	523	96	2.93
273		Chiral	398	93	1.90
274		Chiral	477	95	2.41
275		Chiral	394	95	2.57
276		Chiral	429	94	4.73

277		491	95	2.17
278		412	95	2.07
279		541	95	3.13
280		555	95	3.18
281		555	95	3.13
282		542	90	2.16
283		556	90	2.22
284		556	90	2.22

285		460	95	2.54
286		525	90	2.07
287		521	90	2.72
288		601	90	3.34
289		539	90	2.85
290		581	90	3.33
291		507	90	2.42

292		383	97	1.47
293		359	100	0.22
294		518	95	2.80
295		485	93	2.61
296		413	91	1.39
297		426	100	2.59
298		437	98	2.11

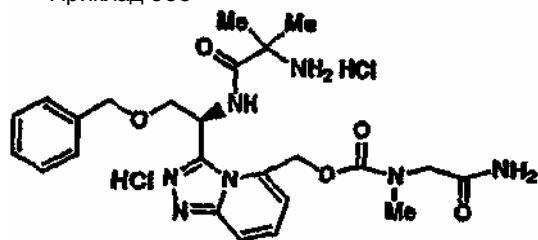
299		532	80	2.50
300		532	100	2.64
301		540	93	2.89
302		477	86	1.89
303		540	95	3.01
304		498	82	2.37
305		475	75	2.30

306		475	85	2.30
307	 Chiral	425	99	1.56
308	 Chiral	455	93	1.86
309	 Chiral	395	90	1.73
310	 Chiral	409	93	1.82
311	 Chiral	500	96	2.64
312	 Chiral	495	96	2.78
313	 Chiral	510	98	2.92
314	 Chiral	475	89	1.99
315	 Chiral	495	95	2.79
316	 Chiral	525	96	2.92
317	 Chiral	437	100	2.11
318	 Chiral	467	97	1.37
319	 Chiral	439	98	2.26

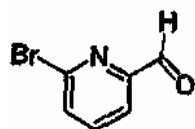
320	 Chiral	468	98	1.13
321	 Chiral	465	94	1.90
322	 Chiral	487	99	2.57
323	 Chiral	480	83	0.73
324	 Chiral	411	99	1.74
325	 Chiral	524	96	2.56
326	 Chiral	574	95	2.93
327	 Chiral	498	93	1.64
328	 Chiral	568	95	3.05
329	 Chiral	602	93	3.08
330	 Chiral	372	80	1.75
331	 Chiral	423	98	1.14
332	 Chiral	371	90	2.14
333	 Chiral	414	83	2.29
334	 Chiral	485	93	2.25

335		497	98	2.63
336		490	98	3.01
337		529	98	3.01

Приклад 338

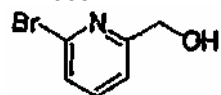


338A



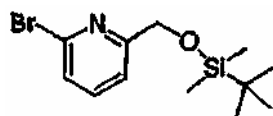
До розчину $n\text{-BuLi}$ (2.5M у ТГФ, 84мл, 0.21моль) у толуолі (200мл) при температурі -10°C протягом 10 хвилин додають $n\text{-BuMgCl}$ (2.0M у ТГФ, 52.5мл, 0.105моль). Суміш перемішують при температурі -10°C протягом 30 хвилин, потім через ділильну лійку додають 2,6-дибромпіридин (71.07г, 0.3моль) у толуолі (500мл) протягом 30 хвилин. Отриману суспензію перемішують при температурі -10°C протягом 2.5 годин, потім переносять через канюлю в охолоджений розчин ДМФА в толуолі (200мл). Розчин перемішують при температурі -10°C протягом 30 хвилин, потім додають 30% розчин лимонної кислоти (300мл). Після перемішування протягом 30 хвилин органічну фазу промивають водою (300мл), розсоллом (200мл) і висушують над сульфатом натрію. Після фільтрування фільтрат концентрують, що призводить до утворення сполуки 338A у вигляді забарвленої твердої речовини світло-жовтого кольору (54.2г). HPLC(A) час затримки 1.88 хвилини.

338B



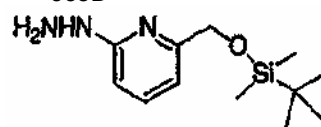
До сполуки 338A (29.0г, 0.151моль), що перемішується в метанолі (600мл), охолодженій до температури 12°C на водяній бані, додають боргідрид натрію (5.89г, 0.16моль) невеликими порціями протягом 20 хвилин. Температурі не дають піднятися вище 23°C . Реакційну суміш перемішують протягом понад годину, а потім обережно гасять крижаною 10% сумішшю HCl до значення pH, що дорівнює 2 (загальна кількість

64мл). Реакційну суміш концентрують у вакуумі, одержуючи значну кількість піни. Залишок повторно розчиняють у хлористому метилени (250мл) і перемішують з 5% розчином карбонату калію (150мл, при значенні pH, що дорівнює 8). Водний шар екстрагують двічі хлористим метилом (250мл щоразу). Об'єднану органіку висушують із сульфатом натрію, відфільтровують через сульфат магнію і концентрують у вакуумі, що призводить до утворення сполуки 338B у вигляді забарвленої в жовтий колір олії (27.65г). Сполуку повільно кристалізують до одержання твердої речовини, забарвленої в жовтий колір. MS ($M+H^+$) 188, 190; HPLC(A) час затримки 1.99 хвилини.



До розчину, що перемішується, 338B (25.0г, 0.129моль) у ДМФА (200мл) при кімнатній температурі в атмосфері аргону додають імідазол (17.56г, 0.258моль) і потім, після розчинення імідазолу, трет-бутилдиметилсилілхлорид (23.27г, 0.155моль) однією порцією. Спостерігається невелика ендотермічна реакція. Після перемішування протягом 16 годин, реакційну суміш гасять крижаною водою (500мл) і екстрагують $3 \times 250\text{мл}$ гексану. Екстракти гексану поєднують, промивають двічі водою (150мл) і один раз розсоллом. Після висушування органіки над сульфатом натрію, її відфільтровують через сульфат магнію і десорбують, що призводить до утворення сполуки 338C у вигляді олії, забарвленої у світло-жовтий колір (39.15г). MS ($M+H$) 302, 304; HPLC(A) час затримки 4.56 хвилини.

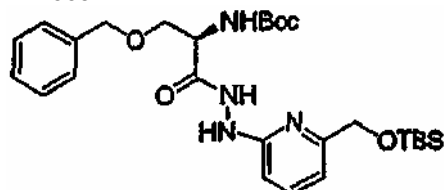
338D



Тригорлу колбу ємкістю 1л, заповнюють розчином сполуки 338C (38.5г, 0.127моль) у піридині (500мл) і обробляють однією порцією гідрозину (40мл, 1.28моль). Спостерігається невелика ендотермічна реакція. Реакційну суміш перемішують і нагрівають до кипіння в атмосфері аргону (температура резервуару $109\text{--}111^\circ\text{C}$) протягом 45 годин. Після охолодження до кімнатної температури на бані з льодом додають твердий бікарбонат натрію (11г). Суміш перемішують протягом години і десорбують, що призводить до утворення олії жовтого кольору. Додавання води (200мл) веде до утворення твердої речовини з вкрапленнями кристалів. Тверду масу відокремлюють, збирають і промивають водою ($5 \times 100\text{мл}$). Для того щоб швидко здійснити висушування, тверду речовину розчиняють в ефірі (500мл), промивають один раз розсоллом, висушують над сульфатом натрію й відфільтровують через сульфат магнію. Органіку концентрують у вакуумі, що призводить до утворення сполуки 338D у вигляді твердої

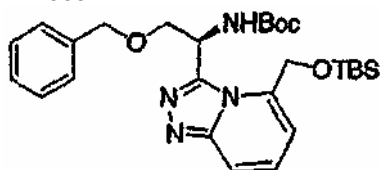
речовини брудно-білого кольору (31.5г). MS (M+H⁺) 254; HPLC(A) час затримки 2.53 хвилини.

338E



Тригорлу колбу (абсолютно суху), ємкістю 1л, заповнюють N-(трет-бутоксикарбоніл)-D-серином (35.74г, 0.12моль) у ТГФ (250мл) і охолоджують до температури -13°C (ізопропанол/баня з льодом) в атмосфері аргону. Додають однією порцією N-метилморфолін (13.74мл, 0.125моль) (температуру тимчасово підвищують до 2°C). Потім температуру знову знижують до -13°C, додають ізобутилхлорформіат (15.69мл, 0.12моль) з такою швидкістю, щоб підтримати температуру нижче -10°C. Реакційну суміш перемішують протягом 20 хвилин і потім додають протягом 15 хвилин розчин сполуки 338D (30.4г, 0.12моль) у ТГФ (100мл), не дозволяючи температурі піднятися вище -5.5°C під час цього процесу додавання. Ділілну лійку промивають ТГФ (25мл) і жовтого кольору реакційну суспензію перемішують протягом 90 хвилин. Реакційну суміш гасять при температурі -10°C насиченим розчином бікарбонату натрію (100мл) і водний шар екстрагують двічі етилацетатом (500мл). Об'єднану органіку промивають один раз розсолем, 10% розчином лимонної кислоти, насиченим розчином бікарбонату натрію і висушують над сульфатом натрію. Після фільтрування через сульфат магнію, леткі речовини видаляють у вакуумі і залишок повторно десорбують із суміші хлористий метилен/гексан, що призводить до утворення сполуки 338E у вигляді піни жовтого кольору (63.97г). MS (M+H⁺) 531; HPLC(A) час затримки 3.91 хвилини.

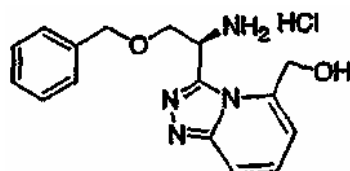
338F



До розчину, що перемішується, 338E (93.6г, 0.177моль) у ТГФ (800мл) при температурі -78°C в атмосфері азоту додають триетиламін (196мл, 1.41моль). Через 10 хвилин додають порціями протягом 10 хвилин дихлортрифенілфосфін (194.2г, 0.583моль). Суміш перемішують і повільно нагрівають до кімнатної температури протягом ночі (~20 годин). Летучі речовини видаляють і залишок відфільтровують через коротку колонку із силікагелем, промивають колонку сумішшю гексан/етилацетат (1:2). Об'єднані фільтрати випарюють, що призводить до утворення сирової сполуки 338F (200г, змішаної з оксидом трифенілфосфіну). MS: (M+H⁺) 513; HPLC (A) час затримки 4.30 хвилин. Альтернативна методика: До розчину сполуки, що перемішується, 338E (63.95г, 0.12моль) у ТГФ (800мл) при температурі -

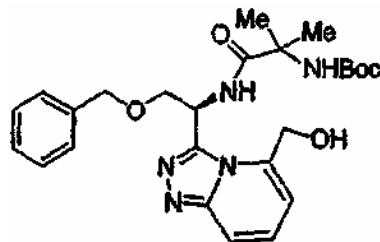
73°C в атмосфері аргону додають триетиламін (134мл, 0.964моль). Через 15 хвилин дихлортрифенілфосфін додають порціями протягом 30 хвилин (132.49г, 0.398моль), перемішують протягом години і потім доводять до температури -10°C шляхом заміни ацетонної холодної бані на баню з водою при кімнатній температурі. Реакційній суміші дають можливість нагрітися від температури -10°C до кімнатної температури in situ протягом ночі, потім відфільтровують через целіт і концентрують у вакуумі. Отриману тверду речовину розчиняють у хлористому метилені (750мл), охолоджують до температури 0°C і обробляють крижаним розчином 10% лимонної кислоти (100мл). Суміш швидко перемішують протягом 5 хвилин, органіку промивають один раз водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, висушують (сульфат магнію), відфільтровують і повторно десорбують, що призводить до утворення сполуки 338F у вигляді твердої речовини, забарвленої у світло-рудий колір (167.74г, забруднена оксидом трифенілфосфіну).

338G



До метанолу (400мл) при температурі 2°C додають по краплях протягом 20 хвилин ацетилхлорид (100г). Після перемішування протягом 30 хвилин, розчин доводять до кімнатної температури протягом 45 хвилин. Додають метанол безпосередньо до сирової сполуки 338F (<167г, 0.12моль) і суміш перемішують протягом 3 годин, концентрують у вакуумі при температурі нижче 30°C і потім залишок, забарвлений у бурий колір, суспендують у ТГФ (500мл) протягом 30 хвилин. Отриману тверду речовину збирають шляхом фільтрування і повторно суспендують у ТГФ (500мл) протягом 30 хвилин. Після фільтрування, тверду речовину висушують у вакуумі при температурі 40°C, що призводить до утворення сполуки 338G у вигляді твердої речовини, забарвленої у світло-жовтий колір (38.6 г). MS (M+H⁺) 299; HPLC(A) час затримки 1.65 хвилини.

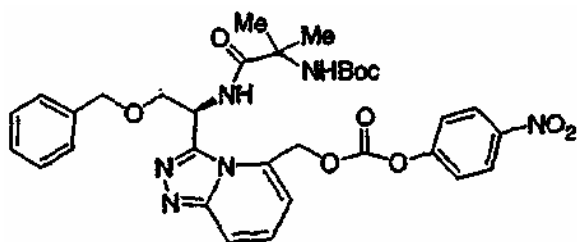
338H



До суспензії, що перемішується, N-(трет-бутоксикарбоніл)-(-)-метилаланіну (24.39г, 0.120моль) і HOBt (18.37г, 0.120моль) у хлористому метилені при кімнатній температурі в атмосфері аргону додають протягом 10 хвилин EDAC (22.83г, 0.120моль) у вигляді твердої

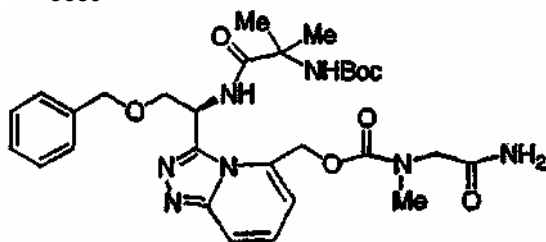
речовини. Отриманий розчин перемішують протягом години і потім додають (фільтруванням через пробку з бавовни) до розчину сполуки 338G (~0.120моль) і N-метилморфоліну (19.79мл, 0.18моль) у хлористому метилени при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 45 годин реакційну суміш перемішують з насиченим розчином бікарбонату натрію (200мл) протягом 30 хвилин. Фази відокремлюють і органічний екстракт промивають один раз розсолем, 10% розчином лимонної кислоти (при значенні рН, рівному 3) і ще раз знову розсолем. Органіку висушують над сульфатом натрію, відфільтровують і фільтрат частково випарюють (до об'єму ~250мл) і додають ефір (~100мл). Отримані тверді речовини відфільтровують, що призводить до утворення сполуки 338H у вигляді безбарвної твердої речовини (30.10. Маточну рідину концентрують і повторно викристалізують із хлороформу (50мл) і гексану (достатня кількість, щоб викликати каламуть у киплячому розчині), щоб одержати додатково 3.45г. Обидві тверді речовини поєднують, що призводить до утворення сполуки 338H (33.55г). Температура плавлення 155-157 градус°С. MS (M+H⁺) 484; HPLC(A) час затримки 2.85 хвилини.

338I



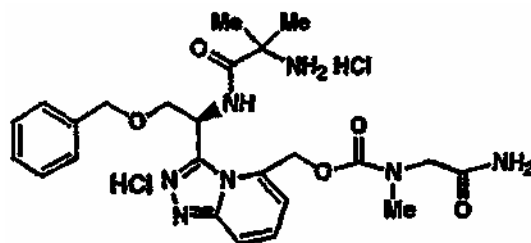
До суспензії 338H (25.63г, 0.053моль) у хлористому метилени (300мл) при температурі 0°С додають піридин (9.0мл, 0.111моль). Через 10 хвилин повільно додають в атмосфері азоту паранітрофенілхлорформіат (21.4г, 0.106моль) і реакційну суміш повільно нагрівають до кімнатної температури протягом ночі. Суміш відфільтровують і твердий корж промивають хлористим метилом (100мл). Фільтрат концентрують у вакуумі, додають етилацетат і ефір (200мл, 1:1) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Тверді речовини відфільтровують і сирій твердий продукт збирають. Тверду речовину повторно тричі суспендують у етилацетат і ефір (200мл, 1:1), що призводить до утворення сполуки 338I у вигляді безбарвної твердої речовини (38.5г). MS (M+H⁺) 649; HPLC(A) час затримки 3.68 хвилини.

338J



До суспензії саркозинаміду (2.61г, 29.6ммоль) у безводному ТГФ (250мл) при температурі 2°С додають тверду сполуку 338I (16.0г, 24.7ммоль) протягом 10 хвилин. Жовту суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Після концентрування, отриманий жовтий пінистий залишок розріджують етилацетатом (600мл) і промивають холодним 1N NaOH (7×100мл), водою (100мл) і висушують над сульфатом магнію. Органічний шар концентрують у вакуумі, що призводить до утворення сирієї сполуки 338J у вигляді безбарвної твердої речовини (14.38г). Продукт може бути додатково очищений за допомогою хроматографічної колонки, елюючи 10% сумішшю метанол/хлористий метилен, що призводить до утворення чистої сполуки 338J (10.47г). MS (M+H⁺) 531; HPLC(A) час затримки 3.91 хвилини.

338

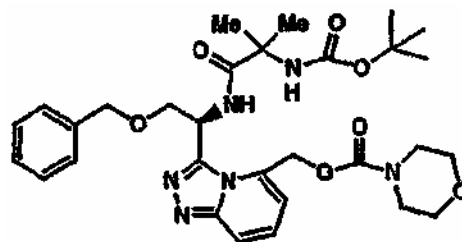


Газоподібний HCl (67.8г, 1.86моль) барботують в охолодженому льодом ізопропанолі (200мл). Отриманий розчин охолоджують до температури 5°С і додають порціями протягом 5 хвилин тверду сполуку 338J (13.8м, 23.1ммоль). Через 30 хвилин при температурі 0°С реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі ще 30 хвилин перед концентруванням у вакуумі. Отриману в'язку рідину перемішують з ізопропанолом (100мл) і отриману безбарвну тверду речовину збирають шляхом фільтрування, що призводить до утворення сполуки 332 (12.65г). Температура плавлення 151.4-152.6°С; MS (M+H⁺) 498; HPLC(A) час затримки 1.723 хвилин.

Приклад 339



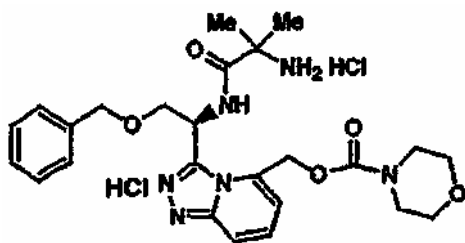
339A



До суспензії проміжної сполуки, що перемішується, 338I (37.41г, 0.058моль) і триетиламіну 12.06мл, 0.087моль) у ТГФ (300мл)

при кімнатній температурі в атмосфері аргону додають морфолін (5.53мл, 0.063моль) протягом 2 хвилин. Жовтий розчин утворюється через 5 хвилин і потім реакційну суміш перемішують протягом ночі. Через 15 годин реакційний розчин концентрують у вакуумі і повторно розчиняють у EtOAc (800мл). Органічний шар промивають насиченим розчином бікарбонату натрію (5×125мл), один раз 5% гідросульфатом калію (200мл), розсоллом і ще раз насиченим розчином бікарбонату натрію (100мл). Органічний шар висушують над сульфатом магнію, відфільтровують і концентрують, що призводить до утворення безбарвної піни, 37.5г. Отриманий продукт повторно викристалізують двічі із суміші 5:4 етилацетат:гексан, що призводить до утворення сполуки 339A у вигляді безбарвної твердої речовини (30.95г). Температура плавлення 104-106°C, MS (M+H⁺) 597; HPLC(A) час затримки 3.58 хвилини.

339

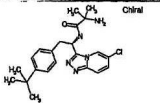
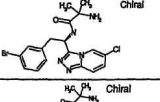
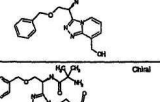
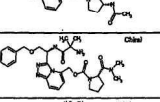
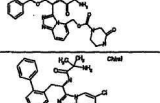
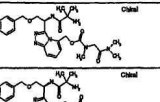
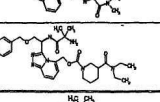
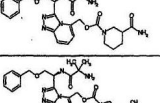
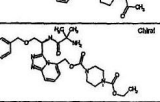
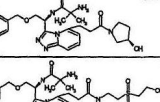
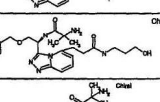
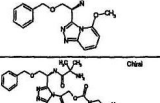
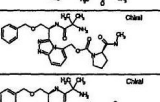
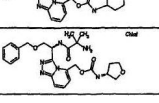






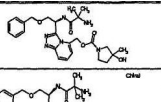
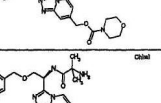
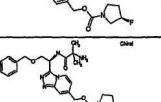
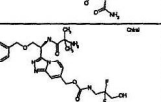
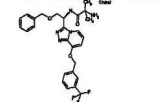
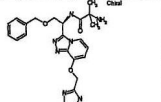
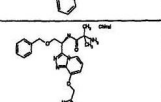
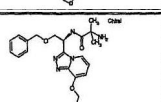
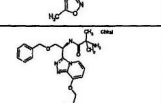
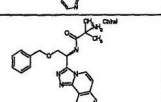
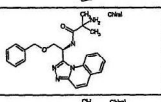
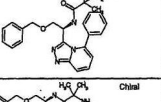
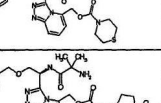
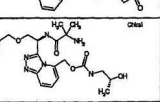


Ацетилхлорид (50мл, 0.637моль) додають по краплях протягом 30 хвилин до сухого метанолу (200мл) при температурі 0°C. Через 30 хвилин суміш нагрівають до кімнатної температури, перемішують протягом години, потім додають до твердої сполуки 339A (30.2г, 0.051моль). Через 4 години реакційну суміш концентрують і отриману безбарвну аморфну тверду речовину суспендують у ТГФ і диспергують за допомогою ультразвуку протягом 30 хвилин. Фільтрування призводить до утворення безбарвної аморфної твердої речовини, яку висушують при температурі 45°C протягом 15 годин, що призводить до утворення сполуки 339 (25.75г). MS (M+H⁺) 497; HPLC(A) час затримки 2.73 хвилини. CHN елементний аналіз: O₂₅H₃₂N₆O₅·2HCl.

Наступні сполуки за Прикладами одержують, використовуючи методики, описані в загальних синтетичних схемах і робочі приклади, зазначені вище, використовуючи відповідні вихідні продукти, відомі пересічному фахівцю в даній області.

Номер сполуки	Структура	Маса M+H	HPLC чистота (%)	HPLC час затримки (хвилини)
340		512	95	1.73
341		511	95	2.07
342		524	96	2.56
343		455	95	3.33
344		534	97	1.85
345		533	98	2.3
346		523	96	4.10
347		497	97	4.73
348		534	97	4.73

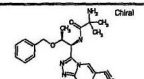
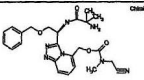
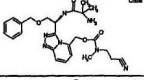
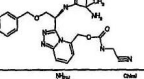
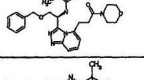
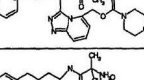
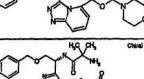
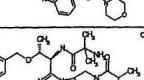
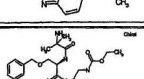
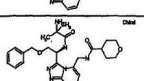
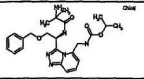
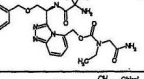
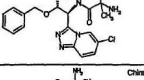
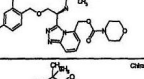
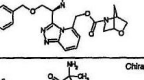
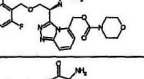
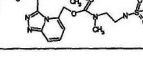

Наступні сполуки за Прикладами одержують, використовуючи методики, описані в загальних синтетичних схемах і робочих Прикладах, зазначених вище, використовуючи відповідні вихідні продукти, відомі пересічному фахівцю в даній області.

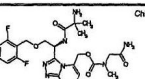
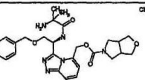
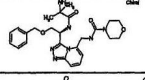
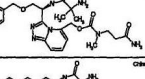
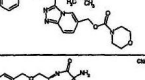
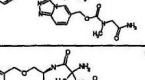
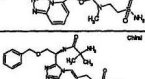
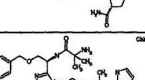

Номер сполуки	Структура	Маса M+H	HPLC чистота (%)	HPLC час затримки (хвилини)
349		414	94	2.67
350		437	97	2.13
351		384	99	1.28
352		538	95	2.53
353		552	92	2.70
354		510	92	2.47
355		434	99	2.60
356		526	95	2.60
357		512	95	2.54
358		594	95	3.07
359		538	95	2.68
360		552	95	2.64
361		568	95	3.06
362		495	97	2.35
363		561	90	2.28
364		483	98	2.36
365		384	95	1.96
366		512	95	2.48
367		538	95	2.63
368		511	95	2.71
369		497	95	2.63

370		511	95	2.74
371		497	98	1.87
372		499	95	2.13
373		524	95	1.73
374		521	90	1.77
375		528	98	2.93
376		500	95	1.85
377		452	90	1.78
378		465	95	2.15
379		461	95	1.47
380		404	96	2.74
381		404	97	2.65
382		430	98	2.77
383		513	95	3.12
384		545	95	2.49
385		485	92	2.56

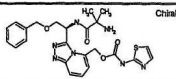
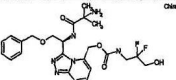
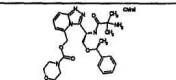
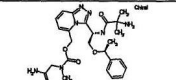
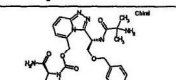
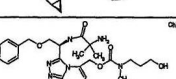
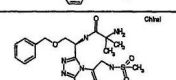
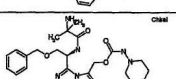
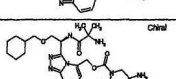
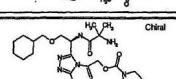
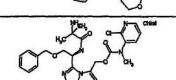
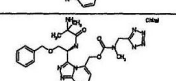
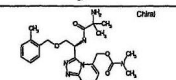
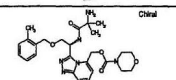
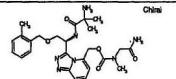
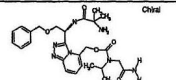
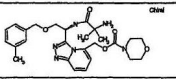
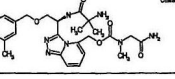
386		485	93	2.55
387		510	92	2.42
388		460	100	2.87
389		372	80	1.51/1.64
390		495	95	3.19
391		499	95	2.86
392		523	95	2.97
393		499	93	2.99
394		499	95	2.81
395		499	95	2.75
396		481	95	3.01
397		523	93	2.20
398		524	97	1.89
399		516	99	2.21
400		533	100	2.40
401		481	95	3.52
402		483	95	3.72
403		469	95	3.59

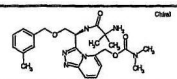
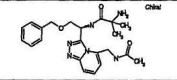
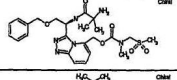
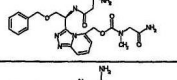
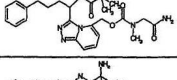
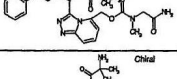
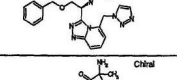
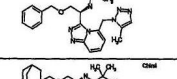
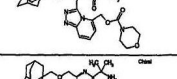
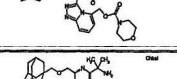
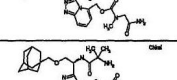
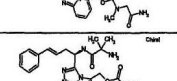
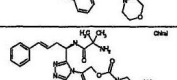
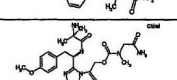
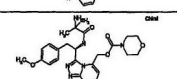
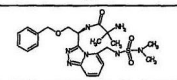
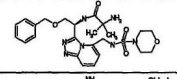
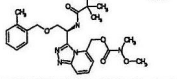
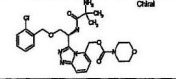

404		483	95	2.56
405		497	90	2.74
406		483	90	2.56
407		479	90	2.28
408		479	92	1.57
409		507	99	2.04
410		393	98	4.84
411		461	89	2.32
412		502	96	2.34
413		567	90	3.78
414		549	90	3.60
415		499	90	3.08
416		441	90	2.64
417		455	90	2.91
418		454	93	2.37
419		496	94	2.03
420		456	93	2.44
421		408	95	1.87

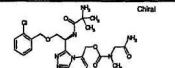
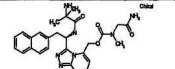
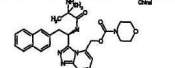
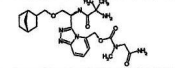
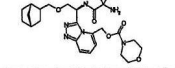
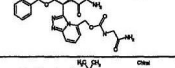
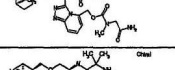
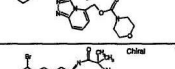
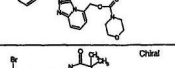
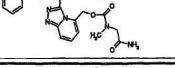
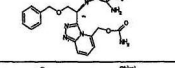
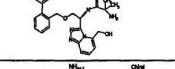
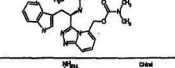
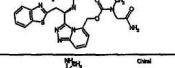
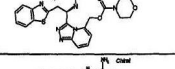
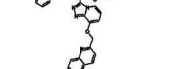
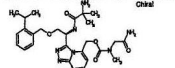
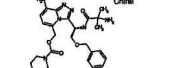
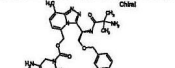
422		393	97	4.93
423		480	75	2.01
424		494	80	2.00
425		466	80	1.80
426		495	97	1.62
427		495	98	2.31
428		495	98	2.31
429		497	95	2.17
430		467	90	2.00
431		455	93	2.43
432		495	98	2.06
433		469	98	2.07
434		512	90	1.94
435		402	95	2.12
436		533	99	4.18
437		509	98	3.02
438		533	98	4.13
439		562	98	1.98

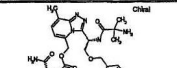
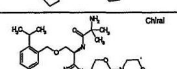
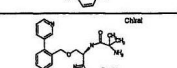
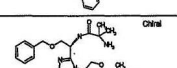
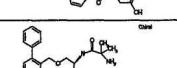
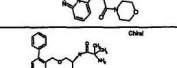
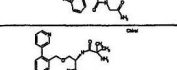
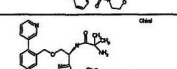
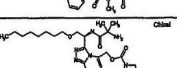
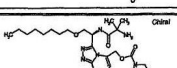
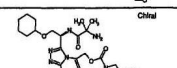
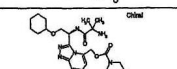
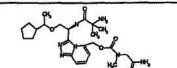
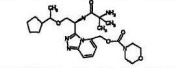
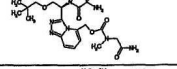
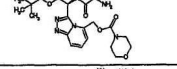
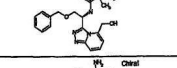
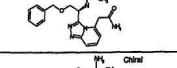
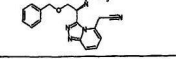
440		534	96	1.96
441		523	98	3.08
442		496	85	1.45
443		512	96	1.89
444		497	95	2.09
445		498	97	1.75
446		548	98	1.89
447		524	96	1.88
448		521	97	1.38

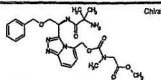
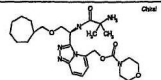
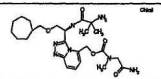
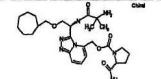
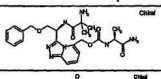
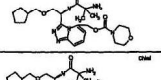
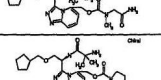
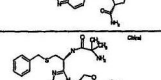
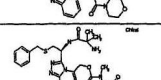
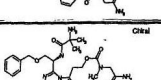
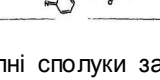


458		510	90	2.40
459		521	97	
460		511	99	3.11
461		512	99	2.76
462		536	96	2.92
463		499	96	2.07
464		461	97	1.58
465		512	89	1.65
466		504	92	2.33
467		503	92	2.66
468		553	94	2.16
469		523	89	1.69
470		469	97	5.71
471		511	97	5.53
472		512	97	4.97
473		526	99	2.09
474		511	98	2.55
475		512	97	2.18


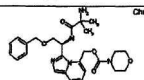
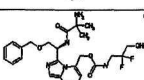
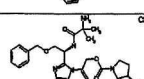
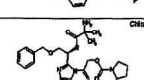
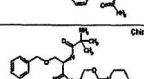
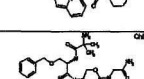
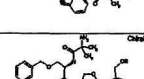
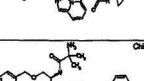
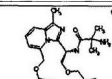
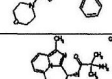
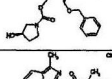
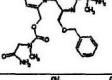
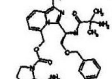
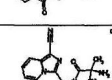
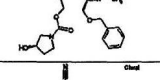
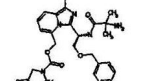
476		469	97	2.62
477		425	97	1.43
478		533	95	2.03
479		512	95	1.71
480		496	95	1.96
481		496	98	1.96
482		435	96	4.41
483		449	99	4.66
484		555	92	3.14
485		555	92	3.12
486		556	92	2.86
487		556	93	2.88
488		493	99	2.26
489		494	99	1.92
490		498	96	1.41
491		497	89	1.79
492		490	99	1.92
493		532	99	1.94
494		485	97	5.83
495		532	99	5.69

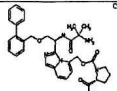
496		533	98	5.07
497		518	96	1.97
498		517	90	2.25
499		516	90	2.37
500		515	95	2.68
501		484	95	1.69
502		544	95	2.79
503		543	92	3.01
504		576	96	2.44
505		577	88	2.13
506		427	90	1.76
507		460	100	2.56
508		464	95	1.84
509		525	91	1.59
510		524	90	1.96
511		511	94	2.21
512		540	98	4.73
513		511	99	3.28
514		512	94	2.91

515		538	97	3.10
516		539	99	5.35
517		461	95	0.197/0.97
518		499	99	2.03
519		573	97	2.79
520		574	95	2.58
521		574	93	1.59
522		575	95	0.197/1.21
523		520	95	2.80
524		519	95	3.00
525		490	95	2.00
526		489	95	2.40
527		504	95	2.16
528		503	95	2.45
529		478	92	2.03
530		477	93	2.39
531		384	97	3.21
532		411	98	2.74
533		393	98	3.85

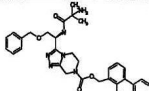
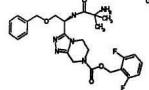
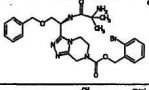
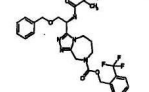
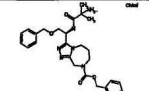
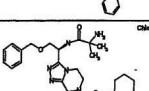
534		513	95	2.17
535		517	95	2.67
536		518	97	2.38
537		544	95	2.47
538		498	92	1.71
539		489	95	3.05
540		490	97	2.67
541		516	97	2.83
542		513	95	2.31
543		514	99	1.87
544		512	90	3.80

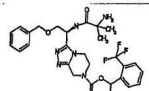
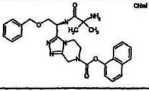
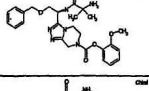
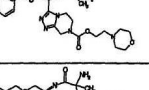
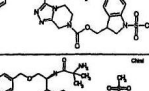
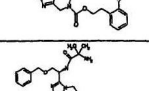
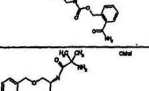
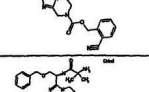
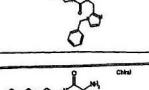
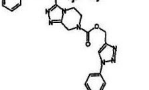
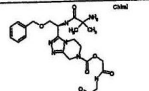
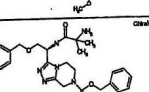
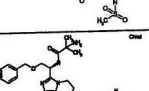
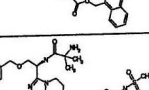
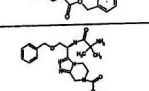
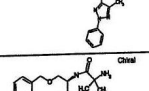
Наступні сполуки за Прикладами одержують, використовуючи методики, описані для одержання сполуки Прикладу 90, так само, як описано для загальних синтетичних схем і робочих прикладів, зазначених вище, використовуючи відповідні вихідні продукти, відомі пересічному фахівцю в даній області.

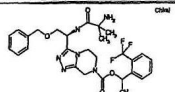
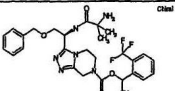
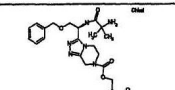
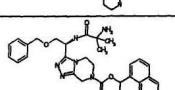
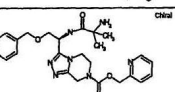
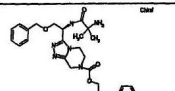
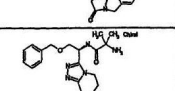
Номер сполуки	Структура	Маса M+H	HPLC чистота (%)	HPLC час затримки (хвилини)
545		378	97	3.03
546		496	94	5.67
547		520	94	5.08
548		498	99	5.88
549		523	96	4.10
550		494	98	6.78
551		497	91	4.73
552		496	95	5.19
553		542	96	7.27
554		510	97	3.10
555		510	96	2.85
556		511	98	2.84
557		537	98	2.84
558		521	98	3.56
559		522	97	3.38
560		573	98	2.75
561		572	98	2.97

562		599	97	2.80
-----	---	-----	----	------

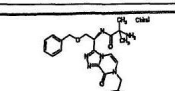
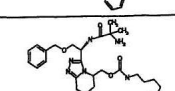
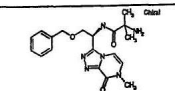
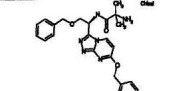
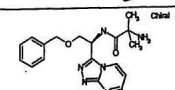
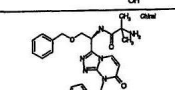
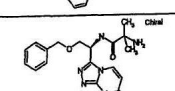
Наступні сполуки за Прикладами одержують, використовуючи методики, описані для одержання сполук Прикладу 92 і Прикладу 93, зазначених вище і як описано для загальних синтетичних схем і робочих прикладів, зазначених вище, використовуючи відповідні вихідні продукти, відомі пересічному фахівцю в даній області.

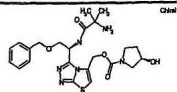
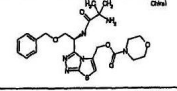
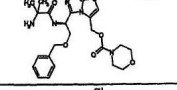
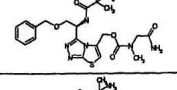
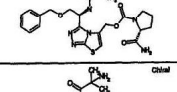
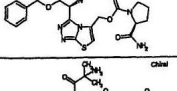
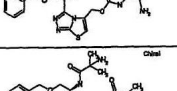
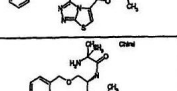
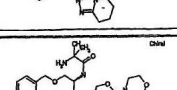
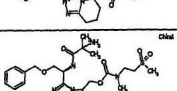
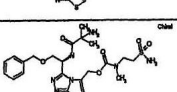
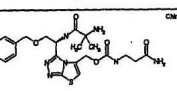
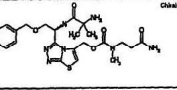
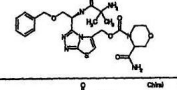
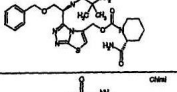
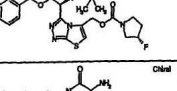
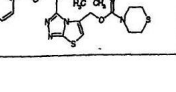

Номер сполуки	Структура	Маса M+H	HPLC чистота (%)	HPLC час затримки (хвилини)
563		583	95	3.09
564		529	95	3.10
565		572	95	3.20
566		575	90	2.61
567		557	84	3.42
568		499	95	2.77

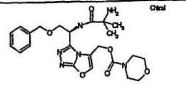
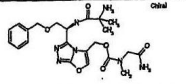
569		575	95	3.40
570		529	97	3.21
571		509	98	2.89
572		516	93	0.19
573		612	95	2.89
574		600	95	2.70
575		536	95	2.60
576		518	95	2.93
577		573	99	2.62
578		560	98	3.43
579		532	95	2.64
580		586	97	3.20
581		545	98	
582		586	95	1.99
583		574	99	
584		537	90	3.64

585		575	95	2.79
586		575	95	2.80
587		514	97	1.84
588		557	95	2.84
589		494	97	2.85
590		590	98	2.37
591		515	90	2.68

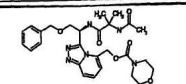
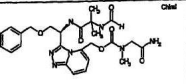
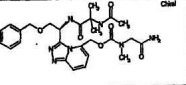
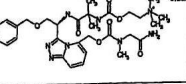
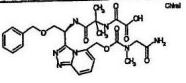
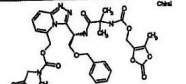
Наступні сполуки за Прикладами одержують, використовуючи методики, описані в загальних синтетичних схемах і робочих Прикладах, зазначених вище, використовуючи відповідні вихідні продукти, відомі пересічному фахівцю в даній області.

Номер сполуки	Структура	Маса M+H	HPLC чистота (%)	HPLC час затримки (хвилини)
592		461	94	3.01
593		503	95	2.39
594		385	95	1.26
595		461	96	2.52
596		371	90	1.26
597		461	97	2.43
598		385	90	1.47

599		503	97	2.00
600		503	98	2.21
601		502	96	2.66
602		504	91	
603		530	95	
604		530	91	
605		490	90	
606		461	91	
607		372	97	3.03
608		501	98	3.28
609		553	95	
610		554	90	
611		504	96	1.77
612		518	96	1.85
613		546	90	1.87
614		544	96	2.20
615		505	95	2.26
616		519	95	2.54

617		487	95	
618		488	90	

Наступні сполуки за Прикладами проліків одержують, використовуючи методики, описані в загальних синтетичних схемах і робочих Прикладах, зазначених вище, використовуючи відповідні вихідні продукти, відомі пересічному фахівцю в даній області.

Номер сполуки	Структура	Маса M+H	HPLC чистота (%)	HPLC час затримки (хвилини)
619		539	99	3.27
620		526	92	2.11
621		540	92	2.12
622		628	94	1.81
623		570	94	2.08
624		654	99	3.46