

Даний винахід стосується сполук, які модулюють активність або зв'язуються з хемокиновими рецепторами, такими як CCR5. У деяких варіантах здійснення сполуки селективні відносно CCR5. Сполуки можуть використовуватися, наприклад, для лікування захворювань, асоційованих з експресією або активністю хемокинового рецептора, таких як запальні захворювання, імунні захворювання і вірусні інфекції.

Міграція і доставка лейкоцитів із кровоносних судин в ушкоджені тканини залучена в ініціацію нормальних запальних реакцій, що протидіють розвитку захворювання. Даний процес, також відомий як рекрутування лейкоцитів, також стосується початку і прогресу загрозливого для життя запалення, а також ушкоджуючих аутоімунних захворювань. В результаті патологія даних захворювань є наслідком атаки захисних сил імунної системи організму на нормальні тканини. Відповідно до цього, профілактика і блокування рекрутування лейкоцитів у тканині-мішені при запальному і аутоімунному захворюванні є дуже ефективним підходом терапевтичного втручання.

Інші класи лейкоцитарних клітин, які залучені в клітинні імунні відповіді, включають моноцити, лімфоцити, нейтрофіли, еозинофіли і базофіли. У більшості випадків лімфоцити являють собою клас лейкоцитів, що ініціює, координує і підтримує хронічні запальні реакції, і потрібна блокада даних клітин від проникнення в ділянки запалення. Лімфоцити залучають у дані ділянки тканини моноцити, які, разом з лімфоцитами, відповідають за більшу частину ушкодження тканини, які відбуваються при запальному захворюванні. Інфільтрація лімфоцитами і/або моноцитами, як відомо, приводить до різних хронічних аутоімунних захворювань, і також до відторгнення трансплантованого органа. Дані захворювання включають як необмежені приклади ревматоїдний артрит, хронічний контактний дерматит, запальне захворювання кишечника, вовчак, системний червоний вовчак, розсіяний склероз, атеросклероз, псоріаз, саркоїдоз, ідіопатичний фіброз легень, дерматоміозит, пемфігоїд шкіри і пов'язані захворювання (наприклад, викликані *Pemphigus vulgaris*, *P. foliaceus*, *P. erythematosus*), гломерулонефрити, васкуліти, гепатит, діабет, відторгнення алотрансплантата, і хвороба «трансплантат проти хазяїна».

Процес, за допомогою якого лейкоцити залишають кров'яне русло, накопичуються в ділянках запалення і ініціюють захворювання, як думають, має щонайменше три стадії, описані як (1) прокатування, (2) активація/щільна адгезія і (3) міграція через ендотелій [Springer, T. A., *Nature* 346: 425-433 (1990); Lawrence and Springer, *Cell* 65: 859-873 (1991); Butcher, E. C., *Cell* 67: 1033-1036 (1991)]. Друга стадія опосередковується на молекулярному рівні рецепторами хемоатрактантів. Рецептори хемоатрактантів на поверхні лейкоцитів потім зв'язуються із цитокінами-хемоатрактантами, які секретуються клітинами в ділянці ушкодження або інфекції. Зв'язування рецепторів активує лейкоцити, підвищує адгезивність молекул адгезії, які опосередковують трансендотеліальну міграцію і сприяють прямій міграції клітин у напрямку джерела цитокіну-хемоатрактанту.

Цитокіни хемотаксису (лейкоцитарні хемоатрактанти/активуючі фактори) іакож відомі як хемокіни, також відомі як інтеркрини і SIS-цигокіни, являють собою групу запальних/імуномодулюючих поліпептидних факторів з молекулярною масою 6-15 кДа, які вивільняються різними клітинами, такими як макрофаги, моноцити, еозинофіли, нейтрофіли, фібробласти, ендотеліальні клітини судин, гладком'язеві клітини і тучні клітини в ділянках запалення (огляд в Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998) і Rollins, *Blood*, 90, 909-928 (1997)). Також хемокіни описані в Oppenheim, J. J. et al., *Annu. Rev. Immunol.*, 9: 617-648 (1991); Schall and Bacon, *Curr. Opin. Immunol.*, 6, 865-873 (1994); Baggiolini, M., et al., and *Adv. Immunol.*, 55: 97-179 (1994). Хемокіни мають здатність стимулювати спрямовану міграцію клітин, процес, відомий як хемотаксис. Кожний хемокін містить чотири залишки цистеїну (C) і два внутрішні дисульфідних місточки. Хемокіни можуть бути згруповані на два надсімейства на основі того, чи прилягають два аміно-кінцевих цистеїнових залишки безпосередньо один до одного (сімейство CC) або ж вони розділені однією амінокислотою (сімейство CXC). Дані відмінності корелюють із організацією даних двох надсімейств в окремі і єнні кластери. У кожному генному кластері хемокіни звичайно характеризуються подібністю послідовності від 25 до 60%. CXC-хемокіни, такі як інтерлейкін-8 (IL-8), нейтрофілагивуючий білок-2 (NAP-2) і білок з активністю по стимуляції росту меланому (MGSA) мають хемотаксис переважно для нейтрофілів і Т-лімфоцитів, у той час як CC-хемокіни, такі як RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ ; білки хемотаксису моноцитів (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, і MCP-5) і еотаксини (-1 і -2), крім інших клітинних типів, характеризуються хемотаксисом відносно макрофагів, Т-лімфоцитів, еозинофілів, дендритних клітин і базофілів. Також існують хемокіни лімфотактин-1, лімфотактин-2 (обидва C-хемокіни) і фрактактин (CXXC-хемокін), які не належать до головних хемокинових надсімейств.

MCP-1 (також відомий як MCAF (скорочення від фактора активації і хемотаксису макрофагів) або JE) являє собою CC-хемокін, що продукується моноцитами/макрофагами, гладком'язевими клітинами, фібробластами, і клітинами ендотелію судин і викликають міграцію клітин і адгезію клітин моноцитів (див., наприклад, Valente, A. J., et al., *Biochemistry*, 1988, 27, 4162; Matsushima, K., et al., *J. Exp. Med.*, 1989, 169, 1485; Yoshimura, T., et al., *J. Immunol.*, 1989, 142, 1956; Rollins, B. J., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988, 85, 3738; Rollins, B. J., et al., *Blood*, 1991, 78, 1112; Jiang, Y., et al., *J. Immunol.*, 1992, 148, 2423; Vaddi, K., et al., *J. Immunol.*, 1994, 153, 4721), Т-лімфоцитів пам'яті (див., наприклад, Carr, M. W., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 3652), Т-лімфоцитів (див., наприклад, Loetscher, P., et al., *FASEB J.*, 1994, 8, 1055) і клітин-іагральних кіслів (див., наприклад, Loetscher, P., et al., *J. Immunol.*, 1996, 156, 322; Allavena, P., et al., *Eur. J. Immunol.*, 1994, 24, 3233), а також опосередковують вивільнення гістаміну базофілами (див., наприклад, Alam, R., et al., *J. Clin. Invest.*, 1992, 89, 723; Bischoff, S. C., et al., *J. Exp. Med.*, 1992, 175, 1271; Kuna, P., et al., *J. Exp. Med.*, 1992, 175, 489). Крім того, про високий рівень експресії MCP-1 повідомляли при захворюваннях, де, як думають, нагромадження моноцитів/макрофагів і/або Т-клітин важливе при ініціації або прогресії захворювань, таких як атеросклероз (див., наприклад, Hayes, I. M., et al., *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.*, 1998, 18, 397; Takeya, M. et al., *Hum. Pathol.*, 1993, 24, 534; Yla-Herttuala, S., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 5252; Nelken, N. A., *J. Clin. Invest.*, 1991, 88, 1121), ревматоїдний артрит (див., наприклад, Koch, A. E., et al., *J. Clin. Invest.*, 1992, 90, 772; Akahoshi, T., et al., *Arthritis Rheum.*, 1993, 36, 762; Robinson, E., et al., *Clin. Exp. Immunol.*, 101, 398), нефрит (див., наприклад, Noris, M., et al., *Lab. Invest.*, 1995, 73, 804; Wada, T., et al., *Kidney Int.*, 1996, 49, 761; Gesualdo, L., et al., *Kidney Int.*, 1997, 51, 155), нефропатія (див., наприклад, Saitoh, J., et al., *J. Clin. Lab.*

Anal., 1998, 12, 1; Yokoyama, H., et al., J. Leukoc. Biol., 1998, 63, 493), фіброз легенів, саркоїдоз легенів (див., наприклад, Sugiyama, Y., et al., Internal Medicine, 1997, 36, 856), астма (див., наприклад, Karina, M., et al., J. Invest. Allergol. Clin. Immunol., 1997, 7, 254; Stephene, T. H., Am. J. Respir. Crit. Care Med, 1997, 156, 1377; Sousa, A. R., et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol, 1994, 10, 142), розсіяний склероз (див., наприклад, McManus, C., et al., J. Neuroimmunol, 1998, 86, 20), псоріаз (див., наприклад, Gillitzer, R., et al., J. Invest. Dermatol., 1993, 101, 127), запальне захворювання товстої кишки (див., наприклад, Grimm, M. C., et al., J. Leukoc. Biol, 1996, 59, 804; Reinecker, H. C., et al., Gastroenterology, 1995, 106, 40), міокардит (див., наприклад, Seino, Y., et al., Cytokine, 1995, 7, 301), ендометріоз (див., наприклад, Jolicœur, C., et al. Am. J. Pathol, 1998, 152, 125), внутрішньочеревинна адгезія (див., наприклад, Zeyneloglu, H. B., et al. Human Reproduction, 1998, 13, 1194), застійна серцева недостатність (див., наприклад, Aurust, P., et al. Circulation, 1998, 97, 1136), хронічне захворювання печінки (див., наприклад, Marra, F., et al. Am. J. Pathol, 1998, 152, 423), вірусний менінгіт (див., наприклад, Lahrtz, F., et al., Eur. J. Immunol, 1997, 27, 2484), хвороба Кавасакі (див., наприклад, Wong, M.; et al., J. Rheumatol, 1997, 24, 1179) і сепсис (див., наприклад, Salkowski, C. A.; et al. Infect. Immun, 1998, 66, 3569). Більш того, антитіло проти MCP-1, як повідомлялося, характеризується інгібіторною дією або терапевтичною дією на іваринах-моделях ревматоїдного артриту (див., наприклад, Schimmer, R. C., et al., J. Immunol, 1998, 160, 1466; Schrier, D. J., J. Leukoc. Biol, 1998, 63, 359; Ogata, H., et al., J. Pathol, 1997, 182, 106), розсіяного склерозу (див., наприклад, Karpus, W. J., et al., J. Leukoc. Biol, 1997, 62, 681), нефриту (див., наприклад, Lloyd, C M, et al., J. Exp. Med, 1997, 185, 1371; Wada, T., et al., FASEB J, 1996, 10, 1418), астми (див., наприклад, Gonzalo, J.-A., et al., J. Exp. Med, 1998, 188, 157; Lukacs, N. W., J. Immunol., 1997, 158, 4398), атеросклерозу (див., наприклад, Guzman, L. A., et al. Circulation, 1993, 88 (suppl.), 1-371), гіперчутливості сповільненого типу (див., наприклад, Rand, M. L., et al. Am. J. Pathol, 1996, 148, 855), легеневої гіпертензії (див., наприклад, Kimura, H., et al. Lab. Invest, 1998, 78, 571), і внутрішньочеревинної адгезії (див., наприклад, Zeyneloglu, H. B., et al. Am. J. Obstet. Gynecol., 1998, 179, 438). Також повідомлялося, що пептидний антагоніст MCP-1, MCP-1(9-76), інгібує артрит у експериментальних мишей (див. Gong, J.-H., J. Exp., 4ed., 1997. 186, 131), також дослідження в дефіцитних по MCP-1 мишах показали, що MCP-1 є суттєвим для рекрутування моноцитів *in vivo* (див. Lu, B., et al., J. Exp. Med., 1998, 187, 601; Gu, L., et al., Moll. Cell, 1998, 2, 275).

Література вказує на те, що хемокіни, такі як MCP-1 і MIP-1 $\alpha$  приваблюють моноцити і лімфоцити в ділянки патології і опосередковують їхню активацію, і думають, що вони тісно залучені в ініціацію, прогресію і підтримку захворювань із безпосередньою участю моноцитів і лімфоцитів, таких як атеросклероз, повторний стеноз, ревматоїдний артрит, псоріаз, астма, виразковий коліт, нефрит (нефропагія), розсіяний склероз, легеневий фіброз, міокардит, гепатит, панкреатит, саркоїдоз, хвороба Крона, ендометріоз, застійна серцева недостатність, вірусний менінгіт, інсульт, невропатія, хвороба Кавасакі і сепсис (див., наприклад, Rovin, B. H., et al., Am. J. Kidney. Dis., 1998, 31, 1065; Lloyd, C., et al., Curr. Opin. Nephrol. Hypertens., 1998, 7, 281; Conti, P., et al., Allergy and Asthma Proc, 1998, 19, 121; Ransohoff, R. M., et al., Trends Neurosci., 1998, 21, 154; MacDermott, R. P., et al., Inflammatory Bowel Diseases, 1998, 4, 54).

Хемокіни зв'язуються зі специфічними рецепторами клітинної поверхні, що належать до сімейства зв'язаних з G-білком білків із сімома трансмембранними доменами (огляд в Horuk, Trends Pharm. Sci., 15, 159-165 (1994)), які називаються «хемокиновими рецепторами». Після зв'язування ліганду, що відповідає їм, хемокинові рецептори трансдукують внутрішньоклітинний сигнал через асоційовані тримерні G-білки, що приводить, серед інших реакцій, до швидкого підвищення внутрішньоклітинної концентрації кальцію, зміні у формі клітини, підвищеної експресії молекул клітинної адгезії, дегрануляції і здійснення міграції клітин.

Гени, що кодують рецептори конкретних хемокинів, клонували, і відомо, що дані рецептори являють собою зв'язані з G-білком рецептори із сімома трансмембранними доменами, присутні на різних популяціях лейкоцитів. Дотепер ідентифікували щонайменше п'ять СХС-хемокинових рецепторів (CXCR1-CXCR5) і вісім СС-хемокинових рецепторів (CCR1-CCR8). Наприклад, IL-8 являє собою ліганд CXCR1 і CXCR2, MIP-1 $\alpha$  являє собою такий для CCR1 і CCR5, а MCP-1 є лігандом для CXCR2A і CCR2B (для послання, див., наприклад, Holmes, W. E., et al. Science 1991, 253, 1278-1280; Murphy P. M., et al. Science, 253, 1280-1283; Neote, K. H., et al., Cell, 1993, 72, 415-425; Charo, I. F., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 91, 2752-2756; Yamagami, S., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1994, 202, 1156-1162; Combadiere, C., et al., The Journal of Biological Chemistry, 1995, 270, 16491-16494; Power, C. A., et al., J. Biol. Chem., 1995, 270, 19495-19500; Samson, M., et al., Biochemistry, 1996, 35, 3362-3367; Murphy, P. M., Annual Review of Immunology, 1994, 12, 592-633). Повідомлялося, що запалення легенів і утворення іранулеми пригнічуються в CCR1-дефіцитних мишей (див. Gao, J.-L., et al., J. Exp. Med., 1997, 185, 1959; Gerard, C., et al., J. Clin. Invest., 1997, 100, 2022), і що рекрутування макрофагів і утворення атеросклеротичних ушкоджень знижувалося в дефіцитних по CCR2 мишей (див. Boring, L., et al., Nature, 1998, 394, 894; Kuziel, W. A., et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1997, 94, 12053; Kurihara, T., et al., J. Exp. Med., 1997, 186, 1757; Boring, L., et al., J. Clin. Invest, 1997, 100, 2552).

Хемокинові рецептори також відомі як співрецептори для проникнення вірусів, що приводить до вірусної інфекції, такої як, наприклад, інфекція ВІЛ. Зворотна транскрипція і процесинг білка являють собою класичні стадії вірусного життєвого циклу, що покликані блокувати протиретровірусні терапевтичні засоби. Хоча багато нових лікарських засобів, які, як думають, блокують проникнення вірусів, залишаються перспективними, у цей час немає засобу, до якого ВІЛ-1 не здатний набути резистентності. Численні раунди реплікації вірусу потрібні для генерування генетичної розмаїтості, що утворює основу стійкості. Комбінована терапія, при якій реплікація максимально пригнічена, залишається наріжним каменем лікування інгібіторами проникнення, а також іншими засобами. Спрямована дія на множинні стадії в процесі проникнення вірусу, як думають, має потенціал у плані синергії (Starr-Spires et al., Clin. Lab. Med., 2002, 22 (3), 681.)

Проникнення ВІЛ-1 в CD4(+) клітини вимагає послідовних взаємодій вірусних оболонкових глікопротеїнів з CD4 і співрецептором, таким як хемокинові рецептори CCR5 і CXCR4. Підхід блокування даного процесу, що вселяє довіру, являє собою застосування низькомолекулярних антагоністів функції співрецептора. Молекула TAK-779 являє собою один з таких антагоністів CCR5, які запобігають інфекції ВІЛ-1. TAK-779 інгібує реплікацію ВІЛ-1 на стадії злиття мембрани за рахунок блокування взаємодії глікопротеїну клітинної поверхні

gp120 з CCR5. Ділянка зв'язування TAK-779 на CCR5 розташована поблизу позаклітинної поверхні рецептора в порожнині, утвореній між трансмембранними спіралями 1, 2, 3 і 7 (Dragic et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2000, 97(10), 5639).

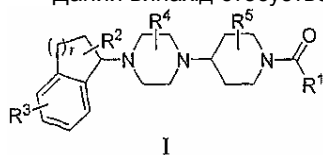
Хемокінотві рецептори CXCR4 і CCR5, як думають, використовуються як співрецептори штамами ВІЛ-1, тропними відносно Т-клітин (X4) і макрофагів (R5), відповідно, для проникнення в їхні клітини хазяїна. Розмноження штамів R5 ВІЛ-1 на CD4 лімфоцитах і макрофагах вимагає експресії співрецептора CCR5 на клітинній поверхні. Суб'єкти, позбавлені CCR5 (гомозиготний фенотип CCR5 дельта 32), фенотипічно нормальні і стійкі до інфекції ВІЛ-1. Проникнення вірусу може інгібуватися натуральними лігандами CXCR4 (CXC-хемокін SDF-1) і CCR5 (CC-хемокіни RANTES, MIP-1-альфа і MIP-1-бета). Перша непептидна сполука, що взаємодіє з CCR5, але не з CXCR4, являє собою похідне четвертинної солі амонію, назване TAK-779, що також має потужну, але мінливу активність проти ВІЛ (De Clercq et al., Antivir. Chem. Chemother. 2001, 12 Suppl. 1, 19).

SCH-C (SCH 351125) являє собою інший низькомолекулярний інгібітор проникнення ВІЛ-1 через співрецептор CCR5. SCH-C, сполуки оксиму-піперидину, являє собою специфічний антагоніст CCR5, визначений у множинних аналізах зв'язування рецептора і трансдукції сигналу. Дана сполука специфічно інгібує інфекцію ВІЛ-1, опосередковану CCR5 у клітинах астрогліоми U-87, але не має ефекту відносно інфекції клітин, що експресують CXCR4 (Strizki et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2001, 98(22), 12718 або Tremblay et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2002, 46(5), 1336).

AD101, хімічно подібний до SCH-C, також інгібує проникнення вірусу імунодефіциту людини типу 1 (ВІЛ-1) через людський CCR5. Виявлено, що AD101 інгібує проникнення ВІЛ-1 через CCR5 макаки-резуса, тоді як SCH-C цього не робить. Серед восьми залишків, які відрізняються в людському співрецепторі від білка макаки, тільки один, метіонін-198, робить внесок в інтенсивність інгібування CCR5 макаки за рахунок SCH-C. Положення 198 знаходиться в трансмембранній (ГМ) спіралі 5 CCR5 і не розташоване в раніше виявлених ділянках зв'язування AD101 і SCH-C, які торкаються залишків ТМ спіралей 1, 2, 3, і 7. Грунтуючись на дослідженнях амінокислотних замінів в CCR5, передбачалося, що область CCR5 поблизу залишку 198 може впливати на конформаційний стан даного рецептора (Billick et al., 2004, J. Virol., 78(8), 4134).

Відповідно, лікарські засоби, які інгібують зв'язування хемокінів з рецепторами, що відповідають їм, можуть використовуватися як фармацевтичні засоби, які інгібують дію хемокінів на клітини-мішені і/або блокують проникнення вірусів у клітини, що експресують дані рецептори. Ідентифікація сполук, які модулюють і змінюють активність хемокінотвих рецепторів або блокують зв'язування вірусних білків, представляє відмінний підхід до конструювання ліків для розробки фармакологічних засобів для лікування запальних захворювань, вірусних інфекцій і інших захворювань, асоційованих з активацією хемокінотвих рецепторів. Сполуки за даним винаходом можуть задовольнити ці і інші потреби.

Даний винахід стосується сполук формули I:



або їх фармацевтично прийнятної солі або проліків, де замісники визначені тут.

Даний винахід далі належить до композицій, що містять сполуки формули I і фармацевтично прийнятний носій.

Даний винахід також належить до способів модулювання активності хемокінотвого рецептора, що включає взаємодію хемокінотвого рецептора із сполукою формули I.

Даний винахід далі належить до способів лікування захворювання, асоційованого з експресією або активністю хемокінотвого рецептора в пацієнта, що включає введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I.

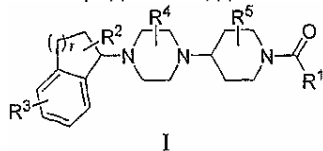
Даний винахід далі належить до способів лікування захворювання або стану, вибраного із запального захворювання, імунного порушення, і вірусної інфекції в пацієнта, що включає в себе введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I.

Даний винахід далі належить до способів лікування ВІЛ-інфекції в пацієнта, що включає введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I.

Даний винахід далі належить до застосування сполуки формули I у лікуванні.

Даний винахід далі належить до застосування сполуки формули I для одержання лікарського засобу для застосування в лікуванні.

Серед іншого, дана сполука належить до сполук формули I:



або до їх фармацевтично прийнятної солі або проліків, де:

R<sup>1</sup> являє собою гетероарил, необов'язково заміщений одним або декількома R<sup>6</sup>;

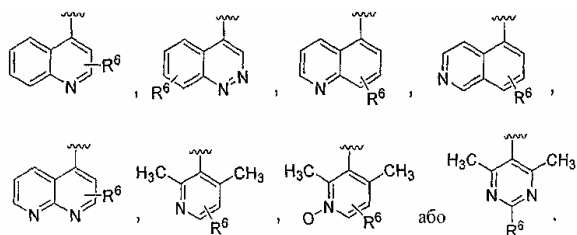
R<sup>2</sup> являє собою Н, галоген, ціано, нітро, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкініл, арил, гетероарил, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкіл, гетероциклоалкіл. SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, COR<sup>8</sup>, OR<sup>9</sup>, SR<sup>9</sup>, COOR<sup>9</sup>, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> або NR<sup>10</sup>COR<sup>8</sup>;

R<sup>3</sup> являє собою F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>галогеналкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>галогеналкокси або гетероарил;

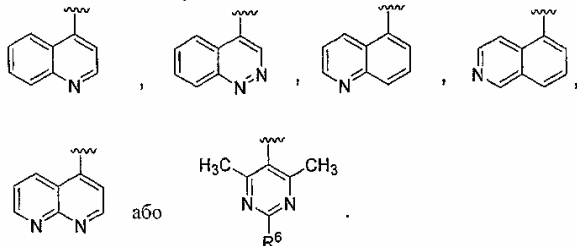
R<sup>4</sup> являє собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкініл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкіл;

R<sup>5</sup> являє собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкініл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкіл;

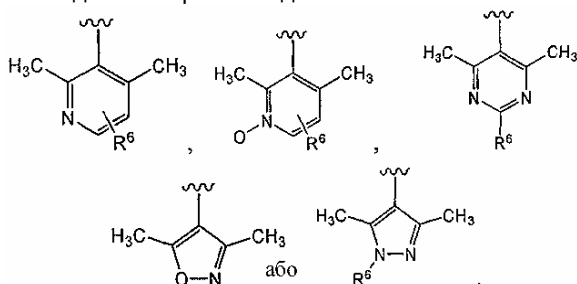
У деяких варіантах здійснення  $R^1$  являє собою:



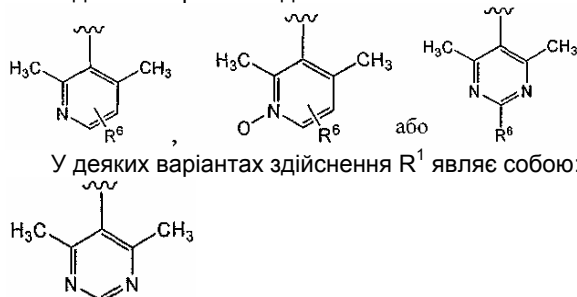
У деяких варіантах здійснення  $R^1$  являє собою:



У деяких варіантах здійснення  $R^1$  являє собою:



У деяких варіантах здійснення  $R^1$  являє собою:



У деяких варіантах здійснення  $R^2$  являє собою H,  $C_1$ - $C_6$ алкіл,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкіл,  $OR^9$ ,  $SR^9$  або  $NR^{10}R^{11}$ .

У деяких варіантах здійснення  $R^2$  являє собою H або  $OR^9$ .

У деяких варіантах здійснення  $R^3$  являє собою F, Br,  $CF_3$ , або 6- або 5-членний гетероарил.

У деяких варіантах здійснення  $R^3$  являє собою F, Br,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , тiazоліл, ніримідиніл, піридил.

У деяких варіантах здійснення  $R^3$  являє собою F, Br або  $CF_3$ .

У деяких варіантах здійснення  $R^4$  являє собою  $C_1$ - $C_6$ алкіл.

У деяких варіантах здійснення  $R^4$  являє собою метил.

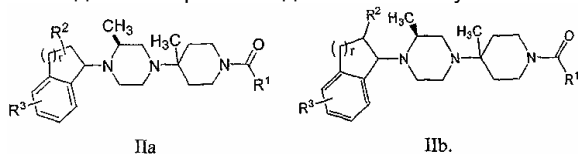
У деяких варіантах здійснення  $R^5$  являє собою  $C_1$ - $C_6$ алкіл.

У деяких варіантах здійснення  $R^5$  являє собою метил.

У деяких варіантах здійснення  $\gamma$  являє собою 1.

У деяких варіантах здійснення  $\gamma$  являє собою 2.

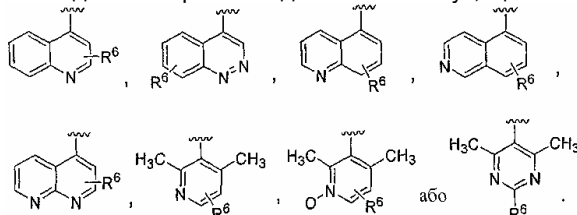
У деяких варіантах здійснення сполуки за винаходом мають формулу IIa або IIb:



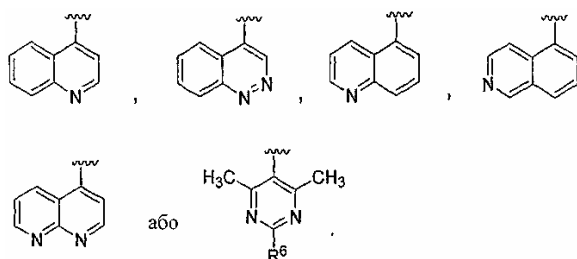
IIa

IIb.

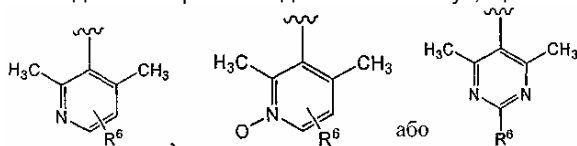
У деяких варіантах здійснення сполук, що мають формулу IIa або IIb,  $R^1$  являє собою:



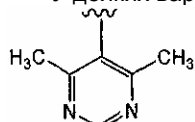
У деяких варіантах здійснення сполук, що мають формулу IIa або IIb,  $R^1$  являє собою:



У деяких варіантах здійснення сполук, що мають формулу IIa або IIb,  $R^1$  являє собою:



У деяких варіантах здійснення сполук, що мають формулу IIa або IIb,  $R^1$  являє собою:



У деяких варіантах здійснення сполук, що мають формулу IIa або IIb,  $R^2$  являє собою H,  $C_1$ - $C_6$ алкіл,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкіл,  $OR^9$ ,  $SR^9$  або  $NR^{10}R^{11}$ .

У деяких варіантах здійснення сполук, що мають формулу IIa або IIb,  $R^2$  являє собою H або  $OR^9$ .

У деяких варіантах здійснення сполук, що мають формулу IIa або IIb,  $R^3$  являє собою F, Br,  $CF_3$ , 5- або 6-членний гетероарил.

У деяких варіантах здійснення сполук, що мають формулу IIa або IIb,  $R^3$  являє собою F, Br, або  $CF_3$ .

Зрозуміло, що деякі характеристики винаходу, які для ясності описані в контексті окремих варіантів здійснення, можуть також надаватися в комбінації в одному варіанті здійснення. Навпаки, різні характеристики винаходу, які для стислості описані в контексті одного варіанта здійснення, можуть також надавати окремо або в будь-який прийнятний субкомбінації.

Використовуваний тут термін «алкіл», як мається на увазі, стосується насиченої вуглеводневої групи, ланцюг якої нерозгалужений або розгалужений. Типові алкільні групи включають метил (Me), етил (Et), пропіл (наприклад, n-пропіл і ізопропіл), бутіл (наприклад, n-бутіл, ізобутил, втор-бутіл, трет-бутіл), пентил (наприклад, n-пентил, ізопентил, неопентил) тощо. Алкільна група може містити від 1 приблизно до 20, від 2 приблизно до 20, від 1 приблизно до 10, від 1 приблизно до 8, від 1 приблизно до 6, від 1 приблизно до 4, або від 1 приблизно до 3 атомів вуглецю.

Використовуваний тут термін «алкеніл» стосується альکیلної групи, що має один або декілька подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків. Типові алкенільні групи включають етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл, гексеніл, бутадієніл, пентадієніл, гексадієніл, тощо.

Використовуваний тут термін «алкініл» стосується алкільної групи, що має один або декілька потрійних вуглець-вуглецевих зв'язків. Типові алкінільні групи включають етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл, тощо.

Використовуваний тут термін «галогеналкіл» стосується алкільної групи, що має один або декілька галогенових замісників. Типові галогеналкільні групи включають  $CF_3$ ,  $C_2F_5$ ,  $CHF_2$ ,  $CCl_3$ ,  $CHCl_2$ ,  $C_2Cl_5$ , тощо. Алкільна група, у якій всі атоми водню заміщені галогеновими атомами, може позначатися як «пергалогеналкіл». Типові пергалогеналкільні групи включають  $CF_3$  і  $C_2F_5$ .

Використовуваний тут термін «арил» стосується моноциклічних або поліциклічних ароматичних вуглеводнів, таких як, наприклад, феніл, нафтил, антраценіл, фенантренил, інданіл, інденіл, тощо. У деяких варіантах здійснення арильні групи мають від 6 приблизно до 18 вуглецевих атомів.

Використовуваний тут термін «циклоалкіл» стосується неароматичних циклічних вуглеводнів, включаючи циклічні алкільні, алкенільні і алкінільні групи. Циклоалкільні групи можуть включати бі- або поліциклічні кільцеві системи і можуть необов'язково містити ненасичені зв'язки. Типові циклоалкільні групи включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогексадієніл, циклогептатрієніл, норборніл, норпініл, норкарніл, адамантил тощо. Також у визначення циклоалкілу включені радикали, які мають одне або декілька ароматичних кілець, конденсованих (тобто, що мають загальний зв'язок) із циклоалкільним кільцем, наприклад, бензопохідні циклопентану (інданіл), циклогексану (тетрагідронафтил), тощо. Циклоалкільні групи можуть мати приблизно від 3 до 20, 3 до 12, або 3 до 7 вуглецевих атомів.

Використовувані тут «гетероарильні» групи являють собою моноциклічні або поліциклічні ароматичні вуглеводні, що мають щонайменше один гетероатомний член кільця, такий як сірка, кисень або азот. Гетероарильні групи включають як необмежувальні приклади піридил, N-оксипіридил, піримідиніл, N-оксоніримідиніл, піразиніл, піридазиніл, триазиніл, нафтиридиніл, фурил, хіноліл, ізохіноліл, тієніл, імідазоліл, тіазоліл, індоліл, піроліл, оксазоліл, бензофурил, бензотієніл, бензтіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, індазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, ізотіазоліл, бензотієніл, пуриніл, карбазоліл, бензімідазоліл, 2,3-дигідробензофураніл, 2,3-дигідробензотієніл, 2,3-дигідробензотієніл-8-оксид, 2,3-дигідробензотієніл-8-діоксид, тощо. У деяких варіантах здійснення гетероарильні групи можуть мати від 1 приблизно до 20 вуглецевих атомів, і в подальших здійсненнях приблизно від 3 до 20 вуглецевих атомів. У деяких варіантах здійснення гетероарильні групи мають від 1 приблизно до 4, від 1 приблизно до 3 або від 1 до 2 гетероатомів. У деяких варіантах здійснення гетероарильна група має від 5 до 50, від 5 до 20, від 5 до 14 або від 5 до 7 членів кільця. У деяких варіантах здійснення гетероарильна група являє собою 5-, 6-, 9- або 10-членну групу. У деяких

варіантах здійснення гетероарильна група містить щонайменше один кільцеутворювальний атом N.

Використовуваний тут термін «гетероциклоалкіл» стосується неароматичного циклічного вуглеводню, включаючи циклічні алкільні, алкенільні і алкінільні групи, у якому один або декілька кільцеутворювальних атомів заміщені гетероатомом, таким як атом O, N або S. Типові гетероциклоалкільні групи включають піперидиніл, піролідиніл, морфолін, тетрагідрофураніл тощо. Також у визначення гетероциклоалкілу включені радикали, які мають одне або декілька ароматичних кілець, конденсованих (тобто, що мають загальний зв'язок) з неароматичним гетероциклічним кільцем, наприклад, фталімідил, нафталімідил, піромелітиновий діімідил, фталаніл, і бензо-похідні насичених гетероциклів, таких як індоленова і ізоіндоленова групи. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкільна група має від 3 до 20, від 3 до 14 або від 3 до 7 членів кільця.

Використовуваний тут термін «галоген» або «галогено» включає в себе фтор, хлор, бром і йод.

Використовуваний тут термін «алкокси» стосується -O-алкільної групи. Типові алкоксигрупи включають метокси, етокси, пропокси (наприклад, н-пропокси і ізопропокси), трет-бутокси тощо. «Галогеналкокси» стосується -O-галогеналкільної групи.

Використовуваний тут термін «арилалкіл» стосується алкільної групи, заміщеної щонайменше однією арильною групою. Типовою арилалкільною групою є бензил.

Використовуваний тут термін «циклоалкілалкіл» стосується алкільної групи, заміщеної щонайменше однією циклоалкільною групою.

Використовуваний тут термін «гетероарилалкіл» стосується алкільної групи, заміщеної щонайменше однією гетероарильною групою.

Використовуваний тут термін «гетероциклоалкілалкіл» стосується алкільної групи, заміщеної щонайменше однією гетероциклоалкільною групою.

Використовуваний тут термін «арилокси» стосується -O-арилу.

Використовуваний тут термін «гетероарилокси» стосується -O-гетероарилу.

Використовуваний тут термін «циклоалкілокси» стосується -O-циклоалкілу.

Використовуваний тут термін «гетероциклоалкілокси» стосується -O-гетероциклоалкілу.

Використовуваний тут термін «алкоксіалкіл» стосується алкільної групи, заміщеної щонайменше однією алкоксигрупою. Типові алкоксіалкільні групи включають метоксиметил, метоксіетил, метоксипропіл тощо.

Використовуваний тут термін «галогеналкоксіалкіл» стосується алкільної групи, заміщеної щонайменше однією галогеналкоксигрупою.

Використовуваний тут термін «арилалкоксіалкіл» стосується алкільної групи, заміщеної щонайменше однією арилалкоксигрупою.

Використовуваний тут термін «циклоалкілоксіалкіл» стосується алкільної групи, заміщеної щонайменше однією циклоалкілоксигрупою.

Використовуваний тут термін «гетероарилкоксіалкіл» стосується алкільної групи, заміщеної щонайменше однією гетероарилкоксигрупою.

Використовуваний тут термін «гетероциклоалкоксіалкіл» стосується алкільної групи, заміщеної щонайменше однією гетероциклоалкілоксигрупою.

Використовуваний тут термін «аміно» стосується  $\text{NH}_2$ . Подібним чином, термін «алкіламіно» стосується аміногрупи, заміщеної алкільною групою, а термін «діалкіламіно» стосується аміногрупи, заміщеної двома алкільними групами.

Використовуваний тут термін «заміщений» вказує на те, що щонайменше один атом водню хімічної групи заміщений на радикал, що не належить до водню. Коли наведена тут хімічна група «заміщена», вона може мати до повного набору замісників, при забезпеченні того, що отримана в результаті сполука є стабільною або має стабільну структуру; наприклад, метална група може бути заміщена 1, 2, або 3 замісниками, метиленова група може бути заміщена 1 або 2 замісниками, фенільна група може заміщатися 1, 2, 3, 4, або 5 замісниками, тощо.

Описані тут сполуки можуть бути асиметричними (наприклад, мати один або декілька стереопенгрів). Маються на увазі всі стереоізомери, такі як енантіомери і діастереоізомери, крім зазначених інакше випадків. Сполуки за даним винаходом, які містять асиметрично заміщені атоми вуглецю, можуть виділятися в оптично активній формі або у вигляді рацемату. Способи одержання оптично активних форм із оптично активних вихідних матеріалів, наприклад, шляхом розрізнення рацемічних сумішей або шляхом стереоселективного синтезу, відомі в даній галузі. Багато геометричних ізомерів олефінів, подвійних зв'язків  $\text{C}=\text{N}$ , і тому подібного, також можуть бути присутніми в описаних тут сполуках, і всі такі стабільні ізомери стосуються даного винаходу. Цис- і транс-геометричні ізомери сполук за даним винаходом описані і можуть виділятися у вигляді суміші ізомерів або у вигляді окремих ізомерних форм.

Розрізнення рацемічних сумішей сполук може проводитися будь-якими із численних способів, відомих у даній галузі. Типовий спосіб містить у собі фракційну перекристалізацію з використанням «кислоти, що розрізняє хіральність», що є оптично активною солеутворювальною органічною кислотою. Прийнятні розрізнявальні агенти для способів фракційної перекристалізації, являють собою, наприклад, оптично активні кислоти, такі як D- і L-форми винної кислоти, діацетилвинної кислоти, дибензоілвинної кислоти, мигдальної кислоти, яблучної кислоти, молочної кислоти або різних оптично активних камфорсульфонових кислот, таких як  $\beta$ -камфорсульфонова кислота. Інші розрізнявальні засоби, що підходять для способів фракційної перекристалізації, включають і стереоізомерно чисті форми  $\alpha$ -метилбензиламіну (наприклад, S- і R-форми, або діасіереомерно чисті форми), 2-фенілгліцинол, норефедрин, ефедрин, н-метилефедрин, циклогексилетиламін, 1,2-діаміноциклогексан тощо.

Розрізнення рацемічних сумішей також може проводитися елюцією на колонці, забитій оптично активним розрізнявальним агентом (наприклад, динітробензоілфенілгліцином). Прийнятна композиція елююючого розчинника може визначатися фахівцем у даній галузі.

Сполуки за винаходом також можуть включати таутомерні форми, такі як кето-енольні таутомери. Таутомерні форми можуть бути в рівновазі або стерично заблоковані в одній формі прийнятною заміною.

Сполуки за винаходом також включають гідрати і сольвати.

Сполуки за винаходом можуть також включати всі ізотопи атомів, що зустрічаються у вигляді проміжних сполук або кінцевих сполук. Ізотопи включають і і атоми, які мають те ж атомне число, але інші значення маси. Наприклад, ізотопи водню включають тритій і дейтерій.

Вираз «фармацевтично прийнятний» застосовується тут для позначення тих сполук, матеріалів, композицій, і/або дозованих форм, які в рамках обґрунтованих медичних подань підходять для застосування в контакті із тканинами людських ісїої і тварин без надлишкової токсичності, іритації, алергічної реакції, або інших проблем або ускладнень, порівняний з обґрунтованим відношенням користь/ризик.

Даний винахід також стосується фармацевтично прийнятних солей описаних іуг сполук. Використовуваний тут термін «фармацевтично прийнятні солі» сосусься похідних описаних сполук, де вихідна сполука модифікована перетворенням існуючого кислотного або основного залишку у форму його солі. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають як необмежувальні приклади мінеральні або органічні солі основних залишків, таких як аміни; лужні або органічні солі кислих залишків, таких як карбонові кислоти; тощо. Фармацевтично прийнятні солі за даним винаходом включають загальноприйняті не токсичні солі або четвертинні амонійні солі вихідної утвореної сполуки, наприклад, з нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Фармацевтично прийнятні солі за даним винаходом можуть синтезуватися з вихідної сполуки, що містить основний або кислий радикал, загальноприйнятими хімічними методами. Загалом, такі солі можуть бути отримані шляхом взаємодії форм даних сполук у вигляді вільної кислоти або основи зі стехіометричною кількістю прийнятної основи або кислоти у воді або в органічному розчиннику або в їхній суміші; в основному, кращі неводні середовища, такі як простий ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол, або ацетонітрил. Списки прийнятних солей знаходяться в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 і в Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), причому кожне з даних джерел включене сюди повністю як посилання.

Даний винахід також містить у собі проліки описаних гут сполук. Використовуваний тут термін «проліки» стосується будь-яких ковалентно зв'язаних носіїв, які вивільняють активні кінцеві ліки при введенні суб'єктові-ссадцеві. Проліки можуть бути отримані модифікацією функціональних груп, що є присутніми у сполуках таким шляхом, що модифікації відщеплюються, шляхом рутинних маніпуляцій або *in vivo*, від кінцевих сполук. Проліки включають сполуки, у яких гідроксильні, аміно-, сульфгідрильні або карбоксильні групи зв'язані з будь-якою групою, що при введенні суб'єктові-ссадцеві відщеплюється з утворенням вільної гідроксильної, аміно-, сульфгідрильної або карбоксильної групи, відповідно. Необмежувальні приклади пролікарських засобів включають ацетатні, форміатні і бензоатні похідні функціональних спиртових і аміногруп у сполуках по винаходу. Одержання і застосування проліків обговорюється в T Iliguchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol.14 of the A.C.S Symposium Scries, і в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987. причому обидва дані джерела включені сюди повністю як посилання.

#### Синтез

Сполуки по винаходу, включаючи їхні солі, гідрати і сольвати, можуть бути отримані з використанням відомих способів органічного синтезу і можуть синтезуватися за кожним з можливих численних шляхів синтезу.

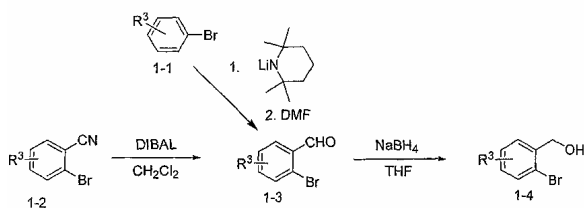
Взаємодії для одержання сполук за винаходом можуть проводитися в прийнятних розчинниках, які можуть бути легко вибрані фахівцем в галузі органічного синтезу. Прийнятні розчинники, по суті, можуть не взаємодіяти з вихідними речовинами (реагентами), проміжними продуктами або продуктами при температурах проведення взаємодій, наприклад, при температурах, які можуть мінятися від температури плавлення до температури кипіння розчинника. Дана взаємодія може проводитися в одному розчиннику або в суміші більше одного розчинника. Залежно від конкретної стадії взаємодії, можуть бути вибрані прийнятні розчинники для конкретної стадії взаємодії.

Одержання сполук за винаходом може включати захист або зняття захисту з різних хімічних груп. Потреба в захисті і знятті захисту і вибір прийнятних захисних груп може легко визначатися фахівцем у даній галузі. Відомості про хімію захисних груп можуть бути знайдені, наприклад, в T. W. Green and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), причому дане джерело включене сюди повністю як посилання.

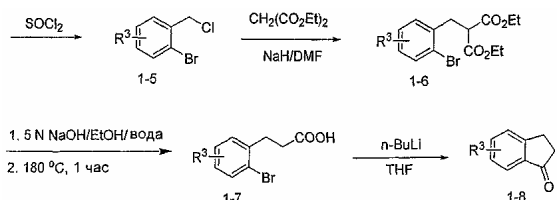
Моніторинг взаємодій може проводитися будь-яким відповідним способом, відомих у даній галузі. Наприклад, моніторинг утворення продукту може проводитися за допомогою спектроскопії, наприклад, шляхом спектроскопії ядерного магнітного резонансу (наприклад,  $^1\text{H}$  або  $^{13}\text{C}$ ), інфрачервоної спектроскопії, спектрофотометрії (наприклад, УФ-видимої), або мас-спектрометрії, або шляхом хроматографії, такої як вискоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) або тонкошарова хроматографія.

Типові шляхи синтезу сполук за винаходом наведені нижче на схемах 1-5, де складові члени зображених формул визначені в даному описі.

Схема 1

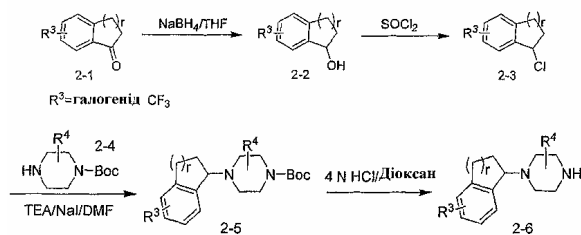






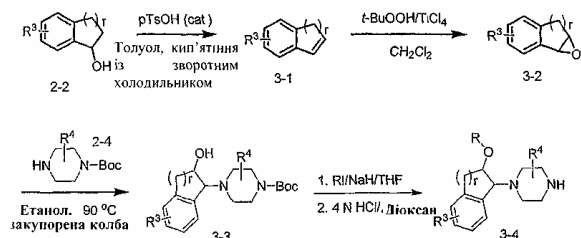
Проміжні інданони формули 1-8 можуть синтезуватися з використанням процедур, показаних на схемі 1. Наприклад, бензальдегід 1-3 може утворитися депротонуванням бромбензолу (1-1) сильною основою, такою як 2,2,6,6-тетраметилпiperидин/н-бутиллітій з наступним гасінням, наприклад, за рахунок DMF. Альтернативно, бензальдегід 1-3 може утворитися відновленням бензонітрилу (1-2) з використанням відповідного відновлювального агента, такого як гідрид дізобутуїлалюмінію (DIBAL). Після відновлення альдегіду до спирту з використанням наступного відновлювального агента, такого як борогідрид натрію, отриманий спирт 1-4 може перетворюватися в хлорид обробкою прийнятним агентом, що хлорує, таким як тiонілхлорид. Заміщення хлориду 1-5 діетилмалонатом з використанням прийнятної основи (наприклад, гідриду натрію) приводить до одержання складного діефіру 1-6. Омилення складного діефіру з використанням основи, такої як гідроксид натрію, з наступним декарбоксилюванням, дає монокарбонову кислоту 1-7. Обробка 1-7 прийнятним циклізуючим агентом, таким як н-бутиллітій, приводить до одержання циклічного продукту індан-1-ону 1-8.

Схема 1



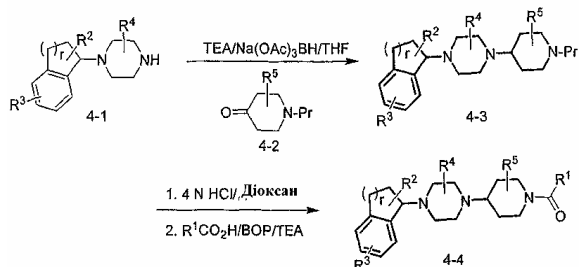
Проміжні продукти формули 2-6 можуть синтезуватися з використанням способів, показаних на схемі 2. Кетонове похідне формули 2-1 може піддаватися відновленню з використанням відповідного відновлювального агента, такого як борогідрид натрію, з одержанням спирту 2-2. Після перетворення спирту в хлорид з використанням відповідного агента, що хлорує, такого як  $\text{SOCl}_2$ , хлорид 2-3 взаємодіє з похідним піперазину формули 2-4 з одержанням 2-5. Видалення захисної групи Boc з використанням кислоти, такої як 4N HCl у діоксані приводить до одержання проміжних продуктів формули 2-6.

Схема 2



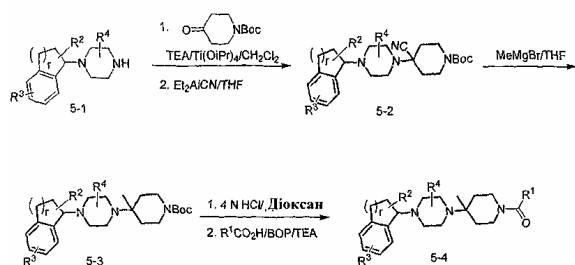
Проміжні продукти формули 3-4 можуть бути отримані з використанням послідовності дій, показаної на схемі 3. Проміжний спирт 2-2 піддають дегідратуванню в прийнятних умовах (наприклад, *p*-TsOH, кип'ятіння в толуолі зі зворотним холодильником) з одержанням індену 3-1. Епоксидування з використанням прийнятного окислювача, такого як трет-бутилгідропероксид дає епоксид 3-2. Відкриття кільця епоксиду піперазиновим похідним формули 2-4 надає 3-3. Алкілювання спирту в 3-3 алкілюючим агентом, таким як алкілідрид (RI) з наступним видаленням Boc з використанням кислоти, дає проміжні продукти формули 3-4 (у якій R являє собою алкільну групу).

Схема 3



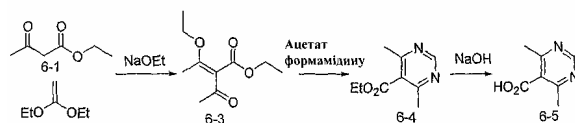
Сполуки формули 4-4 можуть бути отримані процедурами, описаними на схемі 4. Взаємодія похідного піперазину формули 4-1 із захищеним піперидином формули 4-2 (Pr являє собою захисну групу аміногрупи, таку як Boc) надає похідне 4-3. Після видалення захисної групи аміногрупи (Pr) з використанням прийнятного реагенту (наприклад, кислоти, такої як 4 N HCl у діоксані), отриманий вільний амін може бути приєднаний до карбонової кислоти з використанням відповідного агента приєднання, такого як BOP, з одержанням сполук формули 4-4.

Схема 5



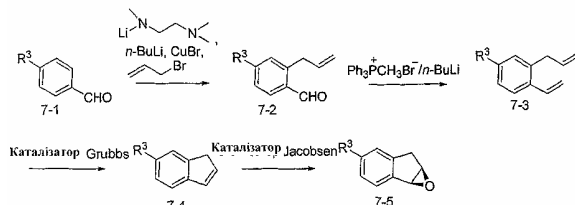
Сполуки формули 5-4 можуть бути отримані з використанням процедур, описаних на схемі 5. Взаємодія похідного піперазину формули 5-1 із трет-бутил-4-оксо-1-піперидинкарбоксилатом з наступною обробкою ціанідом діетилалюмінію приводить до утворення ціанопохідного 5-2. Заміщення ціанового залишку бромідом метилмагнію дає 5-3. Після видалення Вос-групи з використанням кислоти, такої як 4Н НСІ у діоксані, отриманий в результаті амін може приєднуватися до карбонової кислоти з використанням агента приєднання, такого як BOP, з одержанням сполук формули 5-4.

Схема 6



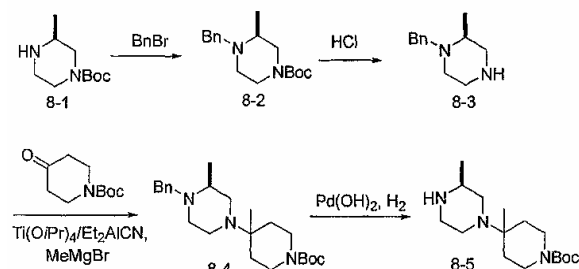
4,6-диметилпіримідин-5-карбонові кислоти (6-5) можуть бути отримані з використанням процедур, показаних на схемі 6. Взаємодія етилацетоацетату з діетилацеталем кетену в присутності основи, такої як етоксид натрію, дає проміжний продукт 6-3. Циклізація 6-3 ацетатом формамідину надає етиловий складний ефір 6-4, що омилюється з одержанням карбонової кислоти 6-5.

Схема 7



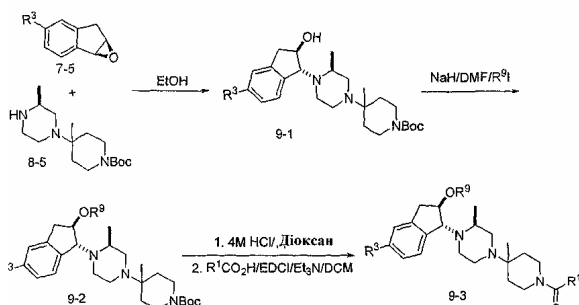
Альтернативно, сполуки формули I можуть синтезуватися з використанням процедур, показаних на схемах 7-9. Обробка літєм похідного бензальдегіду 7-1 за допомогою н-бутиллітію в присутності N,N,N'-триметилетан-1,2-діаміну з наступним гасінням алілбромідом надає похідне алілу 7-2. Після перетворення альдегіду в олефін обробкою  $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}/n\text{-BuLi}$ , 7-3 циклізують з використанням каталізатора Grubbs з одержанням похідного індену 7-4. Асиметричне епоксидування з використанням каталізатора Jacobsen приводить до одержання епоксиду 7-5.

Схема 8



Алкілювання 4-Вос-2-метилпіперазину 8-1 бензилбромідом з наступним видаленням Вос з використанням кислоти, такої як НСІ, надає 8-3. Проміжний продукт 8-3 може перетворюватися в 8-4 з використанням способу, описаного на схемі 5. Видалення бензильної групи в 8-4 гідруванням з використанням каталізатора  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  приводить до одержання проміжного продукту 8-5.

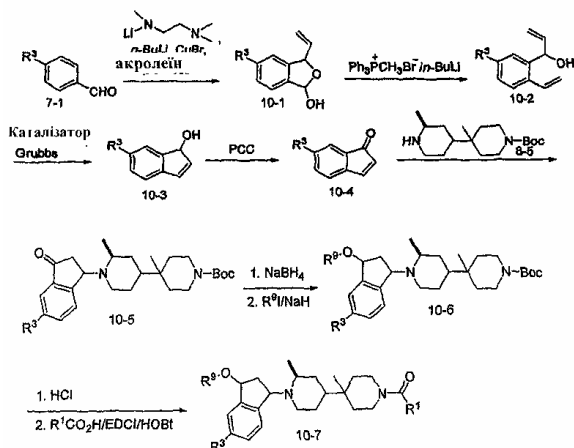
Схема 9



Проміжні продукти 7-5 і 8-5 можуть конденсуватися при підвищеній температурі в такому розчиннику, як

етанол, з утворенням проміжного продукту 9-1, як показано на схемі 9. Алкілювання отриманого спирту R<sup>9</sup> може проводитися з використанням основи, такої як гідрид натрію. Після видалення Вос-групи в 9-2, приєднання отриманого в результаті аміну до RCO<sub>2</sub>H з використанням агента приєднання, такого як EDCI, надає сполуки формули 9-3.

Схема 10



Альтернативно, сполуки формули I можуть бути отримані, як показано на схемі 10. Похідне бензальдегіду 7-1 може алкілюватися обробкою *n*-бутиллітієм у присутності N,N,N'-триметилтан-1,2-діаміну з наступним гасінням акролеїном. Отриманий у результаті напівацеталь 10-1 може перетворюватися в олефін обробкою Ph<sub>3</sub>PCH<sub>2</sub>Br/*n*-бутиллітієм. Циклізація з використанням каталізатора Grubbs дає похідне 3-гідроксііндену 10-3, що може піддаватися окислюванню з використанням окислювача, такого як хлорхромат піридинію (PCC). Приєднання по Michael проміжного продукту 8-5 до отриманого в результаті кетону 10-4 дає проміжний продукт 10-5. Після відновлення кетону до спирту алкілювання R<sup>9</sup> і може проводитися з використанням основи, такої як гідрид натрію. Видалення Вос з наступним приєднанням до R<sup>1</sup>CO<sub>2</sub>H з використанням агента приєднання, такого як EDCI/HOBt, дає сполуки формули 10-7.

#### Способи

У деяких варіантах здійснення, сполуки за винаходом можуть змінювати активність одного або більше хемокінових рецепторів. Термін «змінювати» стосується здатності збільшувати або зменшувати активність рецептора. Відповідно, сполуки за винаходом можуть використовуватися в способах зміни хемокінових рецепторів шляхом контакту рецептора з однією або більше сполуками або сумішами, описаними тут. У деяких варіантах здійснення, сполуки за винаходом можуть діяти як інгібітори хемокінових рецепторів. В інших варіантах здійснення, сполуки за винаходом можуть застосовуватися для зміни активності хемокінових рецепторів індивідуума при необхідності зміни рецептора шляхом введення кількості, що змінює, сполуки формули I.

У деяких варіантах здійснення, сполуки за винаходом можуть зв'язуватися з хемокіновим рецептором таким чином, що блокують або інгібують зв'язування ендogenous і інших лігандів хемокінових рецепторів. У деяких варіантах здійснення, сполуки за винаходом можуть блокувати або інгібувати зв'язування екзогенних лігандів, що включають у себе вірусні білки, залучені в проникнення вірусу в клітини, що експресують хемокінові рецептори. Відповідно, сполуки за винаходом можуть блокувати проникнення вірусу і інгібувати вірусну інфекцію. У деяких варіантах здійснення, сполуки за винаходом можуть інгібувати інфікування вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) шляхом, наприклад, блокування взаємодії хемокінових рецепторів (наприклад, CCR5) із глікопротеїном 120 (gp120) ВІЛ.

Хемокінові рецептори, з якими дані сполуки зв'язуються і/або змінюють їх, включають будь-які хемокінові рецептори. У деяких варіантах здійснення, хемокінові рецептори належать до сімейства хемокінових рецепторів CC, містять в собі, наприклад, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7 і CCR8. У деяких варіантах здійснення, хемокіновим рецептором є CCR2. У деяких варіантах здійснення, хемокіновим рецептором є CCR5.

Сполуки за винаходом можуть бути вибірковими. Під терміном «вибірковий» мається на увазі, що сполука зв'язується або інгібує один хемокіновий рецептор з більшою спорідненістю або силою, відповідно, у порівнянні з щонайменше одним іншим хемокіновим рецептором.

Сполуки за винаходом можуть вибірково зв'язуватися з CCR5, що означає, що сполуки за винаходом можуть зв'язуватися з CCR5 з більшою спорідненістю, ніж з іншим хемокіновим рецептором, таким як щонайменше один з CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR6, CCR7 і CCR8. У деяких варіантах здійснення, сполуки за винаходом мають зв'язувальну вибірковість до CCR5, більшу, ніж до CCR2. У деяких варіантах здійснення, сполуки за винаходом мають зв'язувальну вибірковість до CCR5, більшу, ніж до CCR1. У деяких варіантах здійснення, сполуки за винаходом мають зв'язувальну вибірковість до CCR5, більшу, ніж до будь-яких інших CCR. Вибірковість може бути щонайменше приблизно, 10-кратною щонайменше приблизно, 20-кратною щонайменше приблизно, 50-кратною щонайменше приблизно, 100-кратною щонайменше приблизно, 200-кратною щонайменше приблизно, 500-кратною або щонайменше приблизно, 1000-кратною. У деяких варіантах здійснення, сполуки за винаходом мають зв'язувальну спорідненість до CCR5, що щонайменше приблизно, 10-кратно щонайменше приблизно, 20-кратно щонайменше приблизно, 50-кратно щонайменше приблизно, 100-кратно щонайменше приблизно, 200-кратно щонайменше приблизно, 500-кратно або щонайменше приблизно, 1000-кратно перевищує зв'язувальну спорідненість до CCR1, CCR2 або до будь-якого іншого хемокінового рецептора. Зв'язувальна спорідненість може бути виміряна відповідно до рутинних

способів, відомих в науці, таких, як аналізи, наведені тут.

У деяких варіантах здійснення, сполуки за винаходом можуть бути вибірковими інгібіторами CCR5, тобто сполуки за винаходом можуть інгібувати активність CCR5 більш сильно, ніж щонайменше одного іншого хемокінового рецептора, такого як, наприклад, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR6, CCR7 і CCR8. У деяких варіантах здійснення, сполуки за винаходом мають інгібуючу вибірковість до CCR5, більшу, ніж до CCR2. У деяких варіантах здійснення, сполуки за винаходом мають інгібуючу вибірковість до CCR5, більшу, ніж до будь-яких інших CCR. Вибірковість може бути щонайменше приблизно, 10-кратною щонайменше приблизно, 20-кратною щонайменше приблизно, 50-кратною щонайменше приблизно, 100-кратною щонайменше приблизно, 200-кратною щонайменше приблизно, 500-кратною або щонайменше приблизно, 1000-кратною. У деяких варіантах здійснення, сполуки за винаходом мають інгібуючу спорідненість до CCR5, що щонайменше приблизно, 10-кратно щонайменше приблизно, 20-кратно щонайменше приблизно, 50-кратно щонайменше приблизно, 100-кратно щонайменше приблизно, 200-кратно щонайменше приблизно, 500-кратно або щонайменше приблизно, 1000-кратно перевищує зв'язувальну спорідненість до CCR1, CCR2 або до будь-якого іншого хемокінового рецептора. Інгібуюча здатність може бути виміряна відповідно до рутинних способів, відомих в науці, таких, як аналізи, наведені тут.

Інший аспект даного винаходу стосується способів лікування захворювань або порушень, пов'язаних з хемокіновими рецепторами, в індивідуума (наприклад, пацієнта) шляхом введення індивідуумові, при необхідності такого лікування, терапевтично ефективної кількості або дози сполуки за даним винаходом, або її фармацевтичного препарату. Захворювання, пов'язані з хемокіновими рецепторами, можуть включати будь-яке захворювання, порушення або умову, що прямо опосередковано пов'язане з експресією або активністю хемокінових рецепторів. Захворювання, пов'язані з хемокіновими рецепторами, можуть також включати будь-яке захворювання, порушення або умову, що може бути відвернене, вилікуване або перебіг якого може бути полегшений шляхом зміни активності хемокінових рецепторів. Захворювання, пов'язані з хемокіновими рецепторами, можуть, крім того, включати будь-яке захворювання, порушення або умову, що характеризується зв'язуванням інфекційного агента, такого як вірус або вірусний білок, з хемокіновими рецепторами. У деяких варіантах здійснення, захворювання, пов'язане з хемокіновими рецепторами, є CCR5-зв'язаним захворюванням, таким як інфекція ВІЛ.

Приклади захворювань, порушень або умов, пов'язаних з хемокіновими рецепторами, включають запалення або запальні захворювання, імунні порушення і вірусні інфекції. Приклади запальних захворювань включають захворювання, що мають запальний компонент, такі як астма, алергічний риніт, респіратор, атеросклероз, множинний склероз, хвороба Крона, виразковий коліт, гіперчутливі захворювання легень, алергічний пневмоніт, еозинофільна пневмонія, гіперчутливість уповільненого типу, астма, інтерстиціальна хвороба легень (ІХЛ) (наприклад, ідіопатичний легеневий фіброз або ІХЛ, пов'язана з ревматоїдним артритом, системним червоним вовчаком, анкілозуючим спондилітом, системним склерозом, синдромом Шегрена, поліміозитом або дерматоміозитом) і подібні захворювання. Приклади імунних порушень включають ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, системний червоний вовчак, злоякісну міастенію, юнацький діабет, гломерулонефрит, аутоімунний тиреоїдит, реакцію відторгнення трансплантата, що включає в себе відторгнення алотрансплантата і хворобу трансплантат-проти-хазяїна. Приклад вірусної інфекції включає в себе інфекцію ВІЛ.

Використовуваний тут термін «взаємодія» стосується спільної доставки зазначених агентів у системі *in vitro* або *in vivo*. Наприклад, «взаємодія» хемокінових рецепторів із сполукою за винаходом включає в себе введення сполуки за даним винаходом індивідуумові або пацієнтові, наприклад, людині, що має хемокінові рецептори, так само, як і, наприклад, введення сполуки за винаходом в зразок, що містить клітинний або очищений препарат, що містить хемокінові рецептори.

Використовувані тут терміни «індивідуум» або «пацієнт», застосовувані поперемінно, стосуються будь-якої тварини, включаючи в себе ссавців, переважно мишей, щурів, інших гризунів, кроликів, собак, кішок, свиней, корів, овець, коней або приматів, а найбільш переважно - людей.

Використовувана тут фраза «терапевтично ефективна кількість» стосується кількості активної сполуки або фармацевтичного агента, що викликає біологічну або медичну відповідь у тканині, системі, тварині, індивідуумі або людині, очікувана дослідником, ветеринаром, лікарем або іншим клініцистом, що включає в себе одне або більше з наступного:

(1) запобігання захворюванню; наприклад, запобігання захворюванню, умові або порушенню в індивідуума, що може бути схильний до захворювання, умови або порушення, але ще не піддався йому, або не проявляє патологічних або симптоматичних ознак хвороби;

(2) пригнічення захворювання; наприклад, пригнічення захворювання, умови або порушення в індивідуума, що піддався або проявляє патологічні або симптоматичні ознаки захворювання, умови або порушення (наприклад, припинення подальшого розвитку патології і/або симптоматології), таке як стабілізація вірусного навантаження у випадку вірусної інфекції; і

(3) полегшення перебігу захворювання; наприклад, полегшення перебігу захворювання, умови або порушення в індивідуума, що піддався або проявляє патологічні або симптоматичні ознаки захворювання, умови або порушення (наприклад, зворотний розвиток патології і/або симптоматології), таке як зниження вірусного навантаження у випадку вірусної інфекції.

Один або більше інших фармацевтичних агентів, таких як, наприклад, антивірусні агенти, антитіла, антизапальні агенти і/або імуносупресори можуть бути використані в комбінації із сполукою за даним винаходом для лікування захворювань, порушень або умов, пов'язаних з хемокіновими рецепторами. Агенти можуть комбінуватися з даними сполуками в єдиній формі дозування або можуть вводитися одночасно або окремо як особливі форми дозування.

За припущенням, антивірусні агенти, придатні для використання в комбінації із сполуками за даним винаходом, можуть містити нуклеозидні і нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази (NRTIs),

нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (NNRTIs), інгібітори протеаз і інші антивірусні ліки.

Приклад прийнятих NRTIs включає в себе зидовудин (AZT); диданозин (ddI); зальцитабін (ddC); ставудин (d4T); ламівудин (3TC); абакавір (1592U89); дипівоксил адефовіру [bis(POM)-PMEA]; лобукавір (BMS-180194); BCH-10652; емітрициабін f(-)-FTC]; бета-1-FD4 (також називаний бета-1-D4C і бета-1-2',3'-дифторцитидин); DAPD, ((-)-бета-0-2,6,-діамінопурин діоксолан); і лоденозин (Fdd).

Типові прийнятні NNRTIs включають невірапін (BI-RG-587); делавірадин (BNAF, U-90152); ефавіренс (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(етокси-метил)-5-(1-метилетил)-6-(фенілметил)-(2,4(1H,3H)-піримідин недіон); і (+)-каланолід A (NSC-675451) і B.

Типові прийнятні інгібітори протеаз включають саквінавір (Ro 31-8959); ритонавір (ABT-538); індинавір (MK-639); нелфінавір (AG-1343); ампренавір (141W94); лазинавір (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; і AG-1549.

Інші антивірусні агенти включають гідроксисечовину, рибавірин, IL-2, IL-12. пентафусид і Yissum Project No.11607.

У деяких варіантах здійснення, протизапальні і знеболювальні агенти, які за припущенням можуть бути використані в комбінації із сполукою за даним винаходом, можуть містити, наприклад, опіатний агоніст, інгібітор ліпоксигенази, такий як інгібітор ліпоксигенази-5, інгібітор циклооксигенази, такий як інгібітор циклооксигенази-2, інгібітор інтерлейкіну, такий як інгібітор інтерлейкіну-1, антагоніст NNMA, інгібітор оксиду азоту або інгібітор синтезу оксиду азоту, нестероїдний протизапальний агент або цитокін-супресорний протизапальний агент, наприклад, такий, як ацетаминофен, аспірин, кодеїн, фентаніл, ібупрофен, індометацин, кеторолак, морфін, напроксен, фенацетин, піроксикам, стероїдні знеболювальні, суфентаніл, сунлідан, тенідап і подібні агенти. Подібним чином, необхідні сполуки можуть вводитися зі знеболювальним; з агентом, що потенціює, таким як кофеїн, H2-антагоніст, симетикон, гідрохлорид алюмінію або магнію; із противонабряковим агентом, таким як фенілефрин, фенілпропаноламін, псевдоефедрин, оксиметазолін, епінефрин, нафазолін, ксилометазолін, пропілгекседфін або лево-дезоксифедрин; із протикашльовим агентом, таким як кодеїн, гідроксон, караміфен, карбетапентан або декстраметорфан; з діуретиком; і із седативним або неседативним антигістамінним агентом.

В деяких варіантах здійснення, фармацевтичні агенти, які за припущенням можуть бути використані в комбінації із сполукою за даним винаходом, можуть містити (a) антагоністи VLA-4, такі як описані в патентах США 5510332, WO 95/15973, WO 96/01644, WO 96/06108, WO 96/20216, WO 96/229661, WO 96/31206, WO 96/4078, WO 97/030941, WO 97/022897, WO 98/426567, WO 98/53814, WO 98/53817, WO 98/538185, WO 98/54207 і WO 98/58902; (b) стероїди, такі як беклометазон, метилпреднізолон, бетаметазон, преднізон, дексаметазон і гідрокортизон, (c) імуносупресанти, такі як циклоспорин, такролімус, рапаміцин і інші імуносупресанти типу FK506; (d) антигістамінні агенти (антагоністи H1-гістаміну), такі як бромофенірамін, хлорфенірамін, дексхлорфенірамін, трипролідін, клемастин, дифенгідрамін, дифенілпиралін, трипеленнамін, гідроксизин, метдилазин, прометазин, тримепразин, азатадин, ципрогептадин, антазолін, піриламін, феніраміну, астемізол, терфенадин, лоратадин, цетиризин, фексофенадин, десербоетоксилоратадин і подібні агенти; (e) нестероїдні антиастматичні агенти, такі як тербуталін, метапротсренол, фенотерол, ізоеаїн, албуіерол, бітолтерол, пірбутерол, теофілін, кромолін натрію, атропін, бромід іпратропіуму, антагоністи лейкотрієнів (наприклад, зафірлукаст, монтелукаст, пранлукаст, іралукаст, побілукаст, SKB-106203), інгібітори біосинтезу лейкотрієнів (наприклад, зилейтон, BAY-1005); (f) нестероїдні протизапальні агенти (NSAIDs), такі як похідні пропіонової кислоти (наприклад, альмінопрофен, беноксапрофен, буклоксова кислота, карпрофен, фенбуфен, фенопрофен, флюпрофен, флюрбіпрофен, ібупрофен, індопрофен, кетопрофен, міропрофен, напроксен, оксапрозин, пірпрофен, пранопррофен, супрофен, тіапрофенова кислота і тіоксапрофен), похідні оцтової кислоти (наприклад, індометацин, ацетметацин, алклофенак, кліданак, диклофенак, фенклофенак, фенклозова кислота, фентіазак, фуорофенак, ібуфенак, ізоксепак, окспінак, суліндак, тіопінак, толметин, зидометацин і зомепірак), похідні фенамової кислоти (флуфенамова кислота, меклофенамова кислота, мефенамова кислота, ніфлумова кислота і толфенамова кислота), похідні біфенілкарбоксилітової кислоти (наприклад, дифлюнізал і флюфенізал), оксиками (ізоксикам, піроксикам, судоксикам і теноксикам), саліцилати (ацегілсаліцилова кислота, сульфазалазин) і піразолони (апазон, безпіперилон, фепразон, мофебутазон, оксифенбутазон, фенілбутазон); (g) інгібітори циклооксигенази-2 (COX-2); (h) інгібітори фосфодіестерази типу IV (PDB-IV); (i) інші антагоністи хемокінових рецепторів, особливо CXCR-4, CCR1, CCR2, CCR3 і CCR5; (j) агенти, що знижують рівень холестерину, такі як інгібітори ГМГ-КоА редуктази (ловастатин, симвастатин і правастатин, флювастатин, аторвастатин і інші статини), секвестранти (холестирамін і холестипол), нікотинова кислота, похідні фенотіроїлової кислоти (гемфіброзил, клофібрат, фенотібраг і бензафібрат) і пробукол; (k) антидіабетичні агенти, такі як інсулін, сульфонілсечовина, бігуаніди (метформін), інгібітори U-глюкозидази (акарбоза) і орлітазони (троглітазон і піоглітазон); (l) препарати бета-інтерферону (інтерферон бета-1 $\alpha$ , інтерферон бета-1P); (m) інші сполуки, такі як аміносаліцилові кислоти, антиметаболіти, такі як азатіоприн і 6-меркаптопурин, і цитотоксичні агенти ракової хіміотерапії. Вагове співвідношення сполуки за даним винаходом до другого активного інгредієнта може розрізнятися і залежить від ефективної дози кожного інгредієнта.

Фармацевтичні прописи і форми дозування

Сполуки формули I, коли використовуються як фармацевтичні препарати, можуть вводитися у формі фармацевтичних сумішей. Ці суміші готують способом, добре відомим у фармацевтичній науці, і вводять різними шляхами, залежно від того, місцеве або системне потрібне лікування і від галузі лікування. Введення може бути місцеве (що включає в себе внутрішньоочне і у слизові оболонки, включаючи інтраназальне, вагінальне і ректальне введення), пульмонарне (наприклад, шляхом інгаляції або інсуфляції порошків або аерозолів, що включають у себе небулайзер; інтратрахеальне, інтраназальне, епідермальне і трансдермальне), очне, оральне і парентеральне. Способи очного введення можуть включати місцеве введення (очні краплі), субкон'юнктивальні, періокулярні ін'єкції або ін'єкції в скловидне тіло, або введення через балонний катетер, або хірургічне введення в кон'юнктивальний мішок. Парентеральне введення

включає в себе внутрішньовенні, внутріартеріальні, підшкірні, інтраперитонеальні або внутрішньовідтискові ін'єкції або інфузії; або інтракраніальні, наприклад, інтратекальні або інтравентрикулярні, введення. Парентеральне введення може бути у формі одиної дози або може проводитися, наприклад, за допомогою постійного перфузійного насоса. Фармацевтичні суміші і прописи для місцевого введення можуть включати трансдермальні пластири, мазі, лосьйони, креми, гелі, краплі, свічі, спреї, розчини і порошки. Загальноприйняті фармацевтичні носії на водній, порошковій або масляній основі, загусники і подібні речовини можуть бути необхідні або бажані.

Даний винахід також включає в себе фармацевтичні суміші, які містять, як активні інгредієнти, одну або більше сполук формули I, зазначених вище, в комбінації з одним або більше фармацевтично придатним носієм. При одержанні суміші за винаходом активний інгредієнт звичайно змішують із наповнювачем, розводять наповнювачем або поміщають у такий носій у формі, наприклад, капсули, пакета, паперу або іншого контейнера. Коли наповнювач використовують як розріджувач, він може бути густим, напівгустим або рідким, котрий діє як транспортний засіб, носій або середовище для активного інгредієнта. Таким чином, суміші можуть бути у формі таблеток, пігулок, порошоків, ромбів, пакетів, еліксирів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолів (на твердій або рідкій основі), мазей, що містять, наприклад, до 10% по вазі активного компонента, м'яких або твердих желатинових капсул, свіч, стерильних розчинів для ін'єкцій і стерильно упакованих порошоків.

При приготуванні пропису активну сполуку обробляють для одержання частинок потрібного розміру перед комбінацією з іншими інгредієнтами. Якщо активна сполука переважно нерозчинна, її обробляють для одержання частинок розміром менше 200 мкм. Якщо активна сполука переважно водорозчинна, розмір частинок коректують шляхом обробки для досягнення по можливості однотипного розподілу в прописі, наприклад, близько 40 мкм.

Деякі приклади прийнятих наповнювачів включають лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбіт, маніт, крохмаль, аравійську камедь, фосфат кальцію, альгінати, трагакант, желатин, силікат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, целюлозу, воду, сироп і метилцелюлозу. Пропис може додатково включати: лубрикантні агенти, такі як тальк, стеарат магнію і мінеральне масло; зволожувальні агенти; емульгуючі і суспендуєчі агенти; і ароматизуючі агенти. Суміш за винаходом складають таким чином, щоб викликати швидке, тривале або відстрочене вивільнення активного інгредієнта після введення пацієнтові шляхом використання способів, відомих у науці.

Суміш може бути виготовлена у вигляді стандартної лікарської форми, коли кожна доза містить від, приблизно, 5 до, приблизно, 100 мг, частіше - від, приблизно, 10 до, приблизно, 30 мг активного інгредієнта. Термін «стандартна лікарська форма» стосується фізично відособленої дози, придатної для окремого дозування людським суб'єктам і іншим ссавцям, при цьому кожна доза містить певну кількість активного матеріалу, розраховану для викликання бажаного терапевтичного ефекту, у сполученні із прийнятним фармацевтичним наповнювачем.

Активна сполука може бути ефективною у широкому діапазоні дозувань і звичайно вводиться у фармацевтично ефективній кількості. Повинно бути зрозуміло, однак, що кількість сполуки, що вводиться, повинна бути визначена лікарем, відповідно до конкретних обставин, що включають у себе стан, що піддається лікуванню, вибраний спосіб введення, конкретну сполуку, що вводиться, вік, вагу і індивідуальну відповідь пацієнта, тяжкість симптомів пацієнта тощо.

Для одержання густих складів, таких як таблетки, основні активні компоненти змішують із фармацевтичним наповнювачем для формування густої попередньої суміші, що містить гомогенну суміш сполуки за даним винаходом. Коли попередню суміш оцінюють як гомогенну, активний інгредієнт звичайно рівномірно розподілений по всій суміші, так що суміш може бути легко розділена на однаково ефективні стандартні лікарські форми, такі як таблетки, пігулки і капсули. Цю густу попередню суміш потім розділяють на стандартні лікарські форми описаних вище типів, що містять від, наприклад, 0,1 до, наприклад, 500 мг активного інгредієнта за даним винаходом.

Таблетки або пігулки за даним винаходом покривають або іншим способом обробляють для того, щоб дана форма дозування могла проявити переваги продовженої дії. Наприклад, таблетки або пігулки можуть містити внутрішній і зовнішній компоненти дози, при цьому останній являє собою оболонку певного шаблона. Ці два компоненти можуть бути розділені внутрішнім шаром, що служить для запобігання від руйнування в шлунку і дозволяє внутрішньому компоненту потрапити в інтактному стані у дванадцятипалу кишку або вивільнитися через певний час. Різні матеріали можуть застосовуватися для створення таких внутрішніх шарів або покриттів, такі матеріали включають велику кількість полімерних кислот і сумішей полімерних кислот з такими матеріалами, як шелак,  $\beta$ -етиловий спирт і ацетат целюлози.

Рідкі форми, у які сполуки і суміші за даним винаходом можуть включатися для введення усередину або через ін'єкцію, включають водні розчини, ароматизовані сиропи, водні або масляні суспензії, ароматизовані емульсії з істивними маслами, такими як бавовняне масло, гірчичне масло, кокосове масло або арахісове масло, а також еліксири і подібні фармацевтичні носії.

Суміші для інгаляції або інсуфляції включають розчини і суспензії у фармацевтично прийнятних, водних або органічних, розчинниках або їх суміші, і порошки. Рідкі або густі суміші можуть містити прийнятні фармацевтично придатні наповнювачі, як описано вище. У деяких варіантах здійснення, суміші вводять орально або назальним респіраторним шляхом для місцевого або системного ефекту. Суміші розпорошують за допомогою інертних газів. Розпилені розчини вдихають безпосередньо з апарата розпилення, або апарат розпилення підключають до лицьової маски, або до апарата вентиляції легень з позитивним переміжним тиском. Розчини, суспензії або порошкові суміші вводять орально або назально за допомогою устаткування, що забезпечує доставку препарату належним способом.

Кількість сполуки або суміші, що вводиться пацієнтові, буде варіювати залежно від того, що вводиться, мети введення, наприклад, профілактики або лікування, стану пацієнта, способу введення і подібних чинників. При терапевтичному застосуванні суміші вводять пацієнтові, що вже страждає на захворювання, у кількості,

достатній для лікування або щонайменше часткового зменшення симптомів захворювання і його ускладнень. Ефективність доз буде залежати від умов захворювання, так само як висновок лікаря залежить від таких факторів, як тяжкість захворювання, вік, вага, загальний стан пацієнта і тому подібного.

Суміші, що вводяться пацієнтові, можуть бути у формі фармацевтичних сумішей, описаних вище. Ці суміші стерилізують загальноприйнятими способами стерилізації або шляхом фільтрації. Водні розчини упаковують для використання або у вихідному виді, або ліофілізують, ліофілізовані препарати перед введенням змішують зі стерильним водним носієм. Рівень pH препаратів сполуки звичайно буває між 3 і 11, більш переважно - від 5 до 9, і найбільше переважно - від 7 до 8. Повинно бути зрозуміло, що використання певних наповнювачів, носіїв або стабілізаторів буде позначатися на утворенні фармацевтичних солей.

Терапевтична доза сполуки за даним винаходом буде варіювати залежно від, наприклад, конкретної мети, з якою застосовується лікування, способу введення сполуки, здоров'я і стану пацієнта і висновку лікаря, що призначає лікування. Пропорції або концентрації сполуки за винаходом у фармацевтичній суміші можуть варіювати залежно від великої кількості факторів, що включають у себе дозування, хімічні характеристики (наприклад, гідрофобність) і шлях введення. Наприклад, сполуку за винаходом застосовують для парентерального введення у вигляді розчину у водному фізіологічному буфері, що містить від, приблизно, 0,1 до, приблизно, 10% вага/об'єм сполуки. Деякі типові величини дозувань знаходяться у межах від, приблизно, 1мг/кг до, приблизно, 1г/кг ваги тіла на день. У деяких варіантах здійснення, величини дозувань знаходяться у межах від, приблизно, 0,01мг/кг до, приблизно, 100мг/кг ваги тіла в день. Дозування залежить від таких особливостей, як тип і ступінь прогресування захворювання або порушення, загальний стан здоров'я конкретного пацієнта і шляху введення. Ефективні дози можуть бути екстрапольовані із кривих доза-відповідь, отриманих *in vitro*, або з тестових систем тваринних моделей.

Сполуки за винаходом також можуть бути виготовлені в комбінації з одним або більше активними інгредієнтами, які можуть включати будь-який фармацевтичний агент, такий як антивірусні агенти, антитіла, імуносупресанти, протизапальні агенти і подібні агенти. У деяких варіантах здійснення, сполуки за винаходом можуть бути виготовлені в комбінації з одним або більше антивірусними агентами, що включають у себе інгібітори протеаз і інші агенти, використовувані в анти-ВІЛ терапії.

Мічені сполуки і способи аналізу

Інший аспект за даним винаходом стосується радіоактивно мічених сполук формули I, які будуть корисні не тільки в радіодіагностиці, але і у дослідженнях, як *in vitro*, так і *in vivo*, по локалізації і підрахунку хемокінових рецепторів у зразках тканини, що включають у себе тканини людини, і для ідентифікації лігандів хемокінових рецепторів шляхом інгібування зв'язування радіоактивно мічених сполук.

Далі, даний винахід включає в себе ізотопно-мічені сполуки формули I. «Ізотопно» або «радіоактивно мічена» сполука є сполукою по винаходу, у якому один або більше атомів замінені або заміщені атомом, що має атомарну масу або атомарне число, що відрізняється від атомарної маси або атомарного числа, що виявляється в природі (тобто що звичайно зустрічається). Прийнятні радіонукліди, які можуть бути введені в сполуки за даним винаходом, включають, але не обмежуються ними,  $^2\text{H}$  (також позначуваний як D, дейтерій),  $^3\text{H}$  (також позначуваний як T, тритій),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  і  $^{131}\text{I}$ . Введення того або іншого радіонукліда у вихідні радіоактивно мічені сполуки залежить від особливостей застосування цієї радіоактивно міченої сполуки. Наприклад, для досліджень по міченню і конкурентному зв'язуванню хемокінових рецепторів *in vitro*, найбільш корисні сполуки, що містять  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$ . Для застосування в радіодіагностиці найбільш корисні сполуки, що містять  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  або  $^{77}\text{Br}$ .

Зрозуміло, що «радіоактивно міченою» або «міченою сполукою» є сполука, що містить щонайменше один радіонуклід. У деяких варіантах здійснення, радіонуклід вибирають із групи, що складається з  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  і  $^{82}\text{Br}$ .

Штучні способи введення радіоізотопів в органічні сполуки застосовні для сполук за винаходом і добре відомі в науці.

Радіоактивно мічену сполуку за винаходом використовують у скринінгових дослідженнях для ідентифікації/оцінки сполук. У цілому, наново синтезована або ідентифікована сполука (наприклад, тестова сполука) може бути оцінена на здатність зменшувати зв'язування радіоактивно міченої сполуки за винаходом з хемокіновими рецепторами. Відповідно, здатність тестової сполуки конкурувати з радіоактивно міченою сполукою за зв'язування з хемокіновими рецепторами прямо корелює з її зв'язувальною здатністю.

Набори

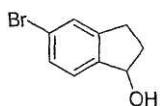
Даний винахід також включає в себе фармацевтичні набори, застосовні, наприклад, у лікуванні або запобіганні хемокін-асоційованих захворювань або порушень, таких як інфекція ВІЛ, які включають один або більше контейнерів, що містять фармацевтичні суміші терапевтично ефективних кількостей сполуки формули I. Ці набори можуть також включати, при необхідності, один або більше різних загальноприйнятих компонентів фармацевтичних наборів, таких як, наприклад, контейнери з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями, додаткові контейнери, і так далі, що очевидно фахівцеві в даній галузі науки. Інструкції, як у вигляді вкладишів, так і у вигляді наклейок, що вказують кількості компонентів для введення, рекомендації із введення і/або рекомендації зі змішування компонентів також можуть бути включені в набір.

Винахід буде описано в більших деталях на спеціальних прикладах. Наступні приклади використані для ілюстративних цілей і не є обмеженнями винаходу будь-яким способом. Фахівець у даній галузі науки легко виявить багато некритичних параметрів, які можуть бути змінені або модифіковані з одержанням істотно схожих результатів.

Приклади

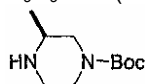
Приклад 1

5-({4-[(3S)-4-(5-Бром-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-3-мегилпиперазин-1-іл]-4-мегилпиперидин-1-іл}карбоніл)-4,6-диметилпіримідин



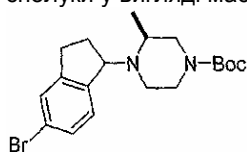
Стадія А  
5-Бром-1-інданол

До розчину 5-бром-1-інданону (2,0м, 9,5ммоль) в THF (20мл) додавали  $\text{NaBH}_4$  (0,5м, 12,8ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі розчин гасили додаванням води. Отриманий у результаті розчин екстрагували двічі EtOAc. Об'єднані шари EtOAc сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували у вакуумі з одержанням 2,0м зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. MS розрахункова для  $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  212,9; виявлено 194,9  $(\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O})^+$ , 197,0  $(\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O})^+$ .



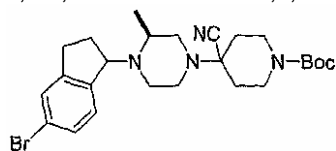
Стадія В  
трет-Бутил-(3S)-3-метилпіперазин-1-карбоксилат.

До розчину (2S)-2-метилпіперазину (20,0г, 0,200моль) у метиленхлориді (300мл) і триетиламіні (20,4г, 0,202моль) додавали по краплях розчин ди-трет-бутилдикарбонату (44,0г, 0,202моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100мл) протягом 5 годин. Суміш промивали водою, сольовим розчином і потім сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (10-20% MeOH в EtOAc) давала 32,0г (80%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді масла.



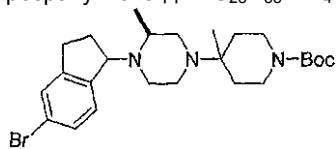
Стадія С  
трет-Бутил-(3S)-4-(5-бром-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилат

5-Бром-1-інданол (1,0г, 4,7ммоль) стадії А розчиняли в тійолхлориді (10мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин розчин концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в DMF (10мл). До суміші додавали трет-бутил-(3S)-3-метилпіперазин-1-карбоксилат (0,94г, 4,7ммоль), NaI (2г, 13ммоль) і триетиламін (1,5мл, 10ммоль). Отриманий у результаті розчин перемішували при 70°C протягом ночі. Після охолодження при кімнатній температурі додавали воду. Розчин двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані шари EtOAc промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (50% EtOAc у гексані) давала два ізомери. Ізомер 1 (ізомер, що швидко рухався): 0,36г; MS розрахункова для  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_2$   $(\text{M}+\text{H})^+$  395; виявлена 395,1, 397,0. Ізомер 2 (ізомер, що повільно рухався): 0,33г; MS виявлена 395,1, 397,0.



Стадія D  
трет-Бутил-4-[(3S)-4-(5-бром-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-3-метилпіперазин-1-іл]-4-ціанопіперидин-1-карбоксилат

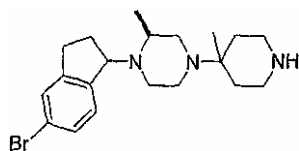
Ізомер 1 зі стадії С (0,33г, 0,83ммоль) розчиняли в 4Н HCl у діоксані (4мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2год. розчин концентрували. Залишок розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл). До нього додавали трет-бутил-4-оксо-1-піперидинкарбоксилат (0,17г, 0,85ммоль),  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  (0,87мл) і триетиламін (0,6мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, і леткі речовини видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в THF (5мл). До суміші додавали 1,0М розчин ціаніду діетиламінію (1мл). Отриманий у результаті розчин перемішували при 30°C протягом 5год. і концентрували для забезпечення неочищеної зазначеної в заголовку сполуки (0,32г), що використовували для наступної реакції без очищення. MS розрахункова для  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{BrN}_4\text{O}_2$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  503; виявлено 503,1, 505,1.



Стадія E  
трет-Бутил-4-[(3S)-4-(5-бром-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-3-метилпіперазин-1-іл]-4-метилпіперидин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил-4-[(3S)-4-(5-бром-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-3-метилпіперазин-1-іл]-4-ціанопіперидин-1-карбоксилату (0,32г, 0,64ммоль) в THF (2мл) додавали 3М розчину броміду метилмагнію (1,1мл, 3,3ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі розчин концентрували. Очищення на силікагелі (2:1 гексан/EtOAc) дало зазначену в заголовку сполуку (0,25г). MS розрахункова для  $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{BrN}_3\text{O}_2$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  491; виявлено 491,2, 494,2.

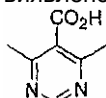




#### Стадія F

(2S)-1-(5-Бром-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-2-метил-4-(4-метилпіперидин-4-іл)піперазин

Проміжний продукт, отриманий на стадії E (0,23г) розчиняли в розчині 4Н НСІ в діоксані (3мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2год., розчин концентрували для надання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді солі тригідрохлориду (0,23г). MS розрахункова для  $C_{20}H_{30}BrN_3$ :  $(M+H)^+$  392; виявлено 392,2, 394,2.



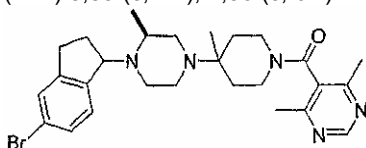
#### Стадія G

4,6-диметилпіримідин-5-карбонова кислота

Етил-2-ацетил-3-етоксибут-2-еноат. Колбу з 4 горлечками обсягом 5л, оснащену механічною мішалкою, термоямкою, конденсером, лійкою для додавання і виходом  $N_2$  заряджали етилацетоацетатом (493,1г, 483мл, 3,7931моль, 1,0екв.) і етоксидом натрію (3,1г, 0,046моль, 1,2 молярних %). Діетилацеталь кетену (880,0г, 1000мл, 7,5862моль, 2,0екв.) додавали протягом 1год. при підтримці температури взаємодії нижче за  $22^\circ C$  за рахунок зовнішнього охолодження. По завершенні додавання реакційну суміш нагрівали при  $85^\circ C \pm 5^\circ C$  протягом 7,5год. Жовто-коричневу реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Більшу частину низькокиплячих компонентів  $[EtOH, EtOAc, Me(OEt)_3]$  упарювали на роторному випарнику (температура бані  $\sim 65^\circ C$ ). Жовто-оранжеве масло, що залишилося, переганяли, збираючи фракцію з т.к.  $100-107^\circ C$  (1,8-2,1торр) з одержанням 675,2г (89%) продукту у вигляді жовтої рідини.

Етил-4,6-диметилпіримідин-5-карбоксилат. Етил-2-ацетил-3-етоксибут-2-еноат (10,7г, 0,0537моль), ацетат формамідину (5,6г, 0,054моль) і етоксид натрію (2,7М в етанолі, 20,0мл) змішували в етанолі (30мл), і суміш перемішували при  $90^\circ C$  протягом 4год. Реакційну суміш охолоджували, гасили водою і концентрували. Неочищений матеріал очищали тонкошаровою хроматографією на силікагелі, елюючи 10%, 50% етилацетат/гексан з одержанням необхідного продукту (7,4г, 76%) у вигляді жовтого масла. MS (EI) 181,1  $(M+1)$ .  $^1H$  ЯМР (300МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (м.ч.) 8,97 (с, 1H), 4,44 (кв., 2H), 2,56 (с, 6H), 1,42 (т, 3H).

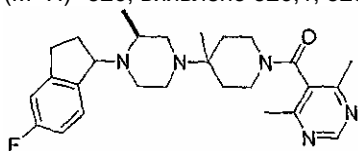
4,6-Диметилпіримідин-5-карбонова кислота. Етил-4,6-диметилпіримідин-5-карбоксилат (10,9г, 0,0605моль) змішували з розчином гідроксиду натрію (4,0г, 0,10моль) у воді (70мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Водну реакційну суміш підкисляли концентрованою соляною кислотою, і потім концентрували до сухості. До даного залишку додавали ацетон (100мл). Нерозчинний хлорид натрію фільтрували і промивали метанолом (100мл). Фільтрат концентрували до сухості. Залишок промивали ACN з одержанням 8,5г (92%) продукту у вигляді твердої речовини. MS (EI) 153,1  $(M+1)$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  (м.ч.) 8,89 (с, 1H), 2,56 (с, 6H).



#### Стадія H

5-({4-[(3S)-4-(5-Бром-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-3-метилпіперазин-1-іл]-4-метилпіперидин-1-іл}карбоніл)-4,6-диметилпіримідин

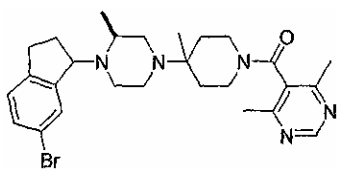
До розчину тригідрохлориду (2S)-1-(5-бром-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-2-метил-4-(4-метилпіперидин-4-іл)піперазину (30мг, 0,06ммоль) і 4,6-диметилпіримідин-5-карбонової кислоти (9мг, 0,06ммоль) в DMF (2мл) додавали бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (30мг, 0,06ммоль) з наступним додаванням триетиламіну (30мг, 0,3ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5год. суміш розбавляли EtOAc і розчином  $Na_2CO_3$  у воді. Органічний шар відокремлювали, промивали кілька разів водою, сушили над  $Na_2SO_4$  і концентрували. Очищення шляхом зворотно-фазової ВЕРХ і ліофілізації давало кінцевий продукт у вигляді солі ТФО (20мг) MS розрахункова для  $C_{27}H_{36}BrN_5O$ :  $(M+H)^+$  526; виявлено 526,1, 528,1.



#### Приклад 2

5-({4-[(3S)-4-(5-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-3-метилпіперазин-1-іл]-4-метилпіперидин-1-іл}карбоніл)-4,6-диметилпіримідин

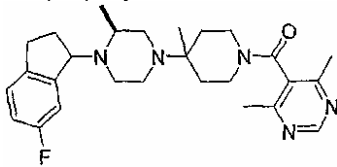
Дану сполуку одержували, по суті, як описано в прикладі 1 з використанням прийнятних вихідних матеріалів. MS розрахункова для  $C_{27}H_{36}FN_5O$ .  $(M+H)^+$  466; виявлено 466,2.



Приклад 3

5-({4-[(3S)-4-(6-Бром-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-3-метилпіперазин-1-іл]-4-метилпіперидин-1-іл}карбоніл)-4,6-диметилпіримідин

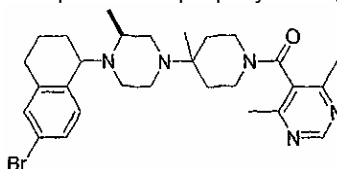
Дану сполуку одержували, по суті, як описано в прикладі 1 з використанням прийнятих вихідних матеріалів MS розрахункова для  $C_{27}H_{36}BrN_5O$ :  $(M+H)^+$  526, виявлено 526,1, 528,1



Приклад 4

5-({4-[(3S)-4-(6-Фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-3-метилпіперазин-1-іл]-4-метилпіперидин-1-іл}карбоніл)-4,6-диметилпіримідин

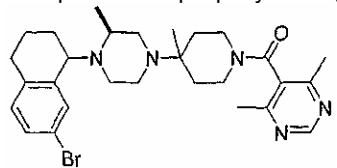
Дану сполуку одержували, по суті, як описано в прикладі 1 з використанням прийнятих вихідних матеріалів. MS розрахункова для  $C_{27}H_{36}FN_5O$ :  $(M+H)^+$  466; виявлено 466,2.



Приклад 5

5-({4-[(3S)-4-(6-Бром-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)-3-метилпіперазин-1-іл]-4-метилпіперидин-1-іл}карбоніл)-4,6-диметилпіримідин

Дану сполуку одержували, по суті, як описано в прикладі 1 з використанням прийнятих вихідних матеріалів. MS розрахункова для  $C_{28}H_{38}BrN_5O$ :  $(M+H)^+$  540; виявлено 540,2, 542,1.



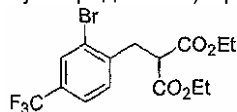
Приклад 6

5-({4-[(3S)-4-(7-Бром-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)-3-метилпіперазин-1-іл]-4-метилпіперидин-1-іл}карбоніл)-4,6-диметилпіримідин

Дану сполуку одержували, по суті, як описано в прикладі 1 з використанням прийнятих вихідних матеріалів. MS розрахункова для  $C_{28}H_{38}BrN_5O$ :  $(M+H)^+$  540; виявлено 540,2, 542,1.

Приклад 7

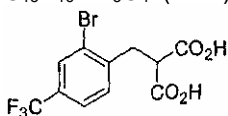
4,6-Диметил-5-[(4-метил-4-[(3S)-3-метил-4-[6-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]піперазин-1-іл]піперидин-1-іл)карбоніл]піримідин



Стадія А

Діетил-[2-бром-4-(трифторметил)бензил]малонат

У суспензію гідриду натрію (1,4г, 58ммоль) в DMF (37мл) при 10°C по краплях додавали етилмалонат (14г, 88ммоль). Після додавання суміш перемішували протягом 1год. при кімнатній температурі. До неї повільно додавали розчин 2-бром-1-(хлорметил)-4-(трифторметил)бензолу (10,0г, 36,6ммоль) в DMF (20мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі суміш виливали в крижану воду (300мл). Отриманий у результаті розчин екстрагували двічі ефіром. Об'єднані екстракти промивали водою і сольовим розчином, сушили над  $MgSO_4$  і концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (5-10% EtOAc у гексані) приводила до одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді масла (13,5г, 93%). MS розрахункова для  $C_{15}H_{16}BrF_3O_4$ :  $(M+H)^+$  397; виявлено 397,0, 399,0.

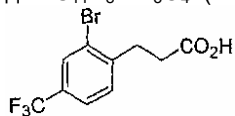


Стадія В

2-Бром-4-(трифторметил)бензил]малонова кислота

До розчину діетил-[2-бром-4-(трифторметил)бензил]малонату (13,5г, 34ммоль) в етанолі (60мл) і воді (28мл) додавали 5М розчину гідроксиду натрію у воді (20мл). Після перемішування при кімнатній температурі

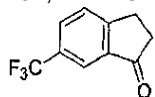
протягом ночі етанол видаляли у вакуумі. Водний розчин розбавляли додаванням великої кількості води і двічі екстрагували ефіром. Отриманий водний шар підкисляли до pH=3 концентрованою HCl і екстрагували ефіром 3 рази. Об'єднані ефірні шари промивали водою і сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували. Тверду речовину промивали гексаном з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (9,8г, 84%). MS розрахункова для C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>BrF<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: (M+H)<sup>+</sup> 341; виявлено 363 (M+Na)<sup>+</sup>.



Стадія С

3-[2-Бром-4-(трифторметил)феніл]пропанова кислота

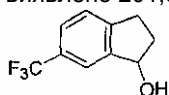
[2-бром-4-(трифторметил)бензил]малонову кислоту (9,80г, 28,7ммоль) у круглодонній колбі нагрівали до 180°C, і продовжували нагрівання при 180°C протягом 1,5год. Після охолодження до кімнатної температури рідину розчиняли в ефірі. Отриманий розчин сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували. Тверду речовину промивали гексаном з утворенням зазначеної в заголовку сполуки (7,20г, 85%). MS розрахункова для C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>BrF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: (M+H)<sup>+</sup> 297; виявлено 297,0, 299,0.



Стадія D

6-(Трифторметил)індан-1-он

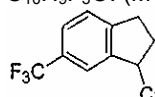
До розчину 3-[2-бром-4-(трифторметил)феніл]пропанової кислоти (6,40г, 21,5ммоль) в THF (300мл) і гексану (80мл) при -78°C додавали 2,5М розчин н-бутиллітію в гексані (19мл). Після перемішування протягом 15хв. суміш виливали в розчин 2Н HCl (150мл). Два шари розділяли, і водний шар екстрагували ефіром. Об'єднані органічні шари промивали розчином NaHCO<sub>3</sub>, водою, сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (10-20% EtOAc у гексані) приводила до одержання зазначеної в заголовку сполуки (2,2г, 51%) у вигляді масла. MS розрахункова для C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O: (M+H)<sup>+</sup> 201; виявлено 201,0.



Стадія E

6-(Трифторметил)індан-1-ол

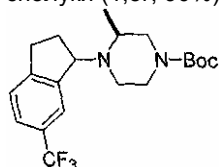
До розчину 6-(трифторметил)індан-1-ону (2,20г, 11ммоль) в THF (30мл) додавали борогідрид натрію (0,50г, 13ммоль). Після перемішування протягом 30хв. повільно додавали метанол (10мл). Перемішування продовжували протягом 2год. Реакційну суміш гасили додаванням водного розчину хлориду амонію. Два шари розділяли і водний шар екстрагували ефіром. Об'єднані органічні шари промивали водою, сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (10-15% EtOAc у гексані) приводила до одержання зазначеної в заголовку сполуки (1,52г, 68%) у вигляді масла. MS розрахункова для C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O: (M+H)<sup>+</sup> 203; виявлено 185,0 (M-H<sub>2</sub>O+1)<sup>+</sup>.



Стадія F

1-Хлор-6-(трифторметил)індан

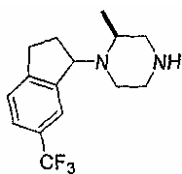
6-(Трифторметил)індан-1-ол (1,52г, 7,5ммоль) розчиняли в гіонілхлориді (15мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2год. розчин концентрували у вакуумі з наданням зазначеної в заголовку сполуки (1,5г, 90%).



Стадія G

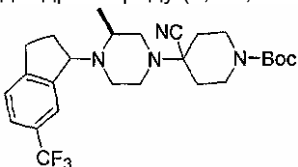
трет-Бутил-(3S)-3-метил-4-[6-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]піперазин-1-карбоксилат

Розчин 1-хлор-6-(трифторметил)індану (1,52г, 6,89ммоль), трет-бутил-(3S)-3-метилпіперазин-1-карбоксилату (2,1г, 10ммоль), йодиду натрію (3г, 20ммоль) і триетиламіну (3г, 30ммоль) в DMF (20мл) перемішували при 60°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури додавали воду. Отриманий у результаті розчин екстрагували двічі EtOAc. Об'єднані екстракти промивали водою і сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (10%-30% EtOAc у гексані) давала два ізомери. Ізомер 1:0,52г (коричнєве масло). MS розрахункова для C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: (M+H)<sup>+</sup> 385; виявлено 385,2. Ізомер 2:0,41г (коричнєве масло). MS: (M+H)<sup>+</sup> 385,2.



Стадія H

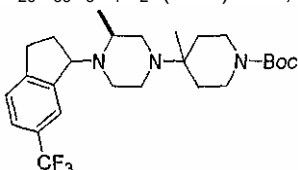
(2S)-2-Метил-1-[6-(трифторметт)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]піперазин трет-Бутил-(3S)-3-метил-4-[6-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]піперазин-1-карбоксилат (ізомер 1 зі стадії G, 0,52г, 1,4ммоль) розчиняли в 4М розчині HCl в 1,4-діоксані (10мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2год. розчин концентрували у вакуумі з наданням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді солі дигідрохлориду (0,48г, 100%). MS розрахункова для  $C_{15}H_{19}F_3N_2$ :  $(M+H)^+$  285; виявлено 285,1.



Стадія I

трет-Бутил-4-ціано-4-((3S)-3-метил-4-[6-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]піперазин-1-іл)піперидин-1-карбоксилат

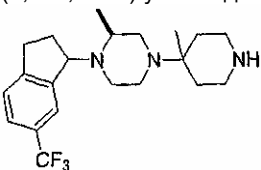
Дигідрохлорид (2S)-2-метил-1-[6-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]піперазину (0,38г, 1,3ммоль) розчиняли в дихлорметані. Розчин промивали насиченим розчином  $NaHCO_3$ , сушили над  $MgSO_4$  і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані (20мл). До нього додавали трет-бутил-4-оксо-1-піперидинкарбоксилат (0,32г, 1,6ммоль) і тетраізопропоксид титану (0,8г, 3ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в THF (20мл). Додавали ціанід діетилалюмінію (0,18г, 1,6ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5год. розчин гасили додаванням води (3мл). Отриманий у результаті розчин фільтрували через целіт, і целіт промивали кілька разів дихлорметаном. Фільтрат сушили над  $MgSO_4$  і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (0,72г, 98%) у вигляді коричневого в'язкого масла. MS розрахункова для  $C_{26}H_{35}F_3N_4O_2$ :  $(M+H)^+$  493; виявлено 493,2.



Стадія J

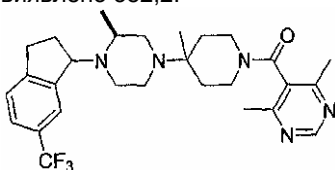
трет-Бутил-4-метил-4-((3S)-3-метил-4-[6-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]піперазин-1-іл)піперидин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил-4-ціано-4-((3S)-3-метил-4-[6-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]піперазин-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (0,72г, 1,3ммоль) в THF (20мл) додавали 3М розчин броміду метилмагнію в ефірі (4,0мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакцію гасили додаванням води. Отриманий у результаті розчин екстрагували двічі EtOAc. Об'єднані шари EtOAc сушили і концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (20-30% EtOAc у гексані) надавала зазначену в заголовку сполуку (0,32 г, 50%) у вигляді в'язкого масла. MS розрахункова для  $C_{26}H_{35}F_3N_3O_2$ :  $(M+H)^+$  482; виявлено 482,3.



Стадія K

(2S)-2-Метил-4-(4-метилпіперидин-4-іл)-1-[6-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]піперазин Трет-бутил-4-метил-4-((3S)-3-метил-4-[6-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]піперазин-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (0,32г, 0,6ммоль) розчиняли в 4М розчині HCl в діоксані (8,0мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2год. розчин концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (0,35г) у вигляді солі тригідрохлорид. MS розрахункова для  $C_{21}H_{30}F_3N_3$ :  $(M+H)^+$  382; виявлено 382,2.



Стадія L

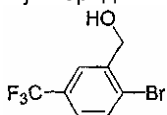
4,6-Диметил-5-[(4-метил-4-((3S)-3-метил-4-[6-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]піперазин-1-іл)піперидин-1-іл)карбоніл]піримідин

До розчину тригідрохлориду (2S)-2-метил-4-(4-метилпіперидин-4-іл)-1-[6-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-

інден-1-іл]піперазину (100мг, 0,183ммоль), 4,6-диметилпіримідин-5-карбонової кислоти (67мг, 0,22ммоль) в DMF (5мл) додавали гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокси-трис(диметиламіно)фосфонію (97мг, 0,22ммоль), і потім триетиламін (90мг, 0,9ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі додавали розчин  $\text{NaHCO}_3$  у воді. Отриманий у результаті розчин екстрагували двічі EtOAc. Об'єднані шари EtOAc промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували. Колонкова хроматографія на силікагелі (10-20% MeOH в EtOAc) приводила до одержання зазначеної в заголовку сполуки (60мг) у вигляді масла. MS розрахункова для  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  516; виявлено 516,2.

#### Приклад 8

4,6-Диметил-5-[(4-метил-4-((3S)-3-метил-4-[5-(трифторметил)-2,3-Дигідро-1H-інден-1-іл]піперазин-1-іл)піперидин-1-іл)карбоніл]піримідин

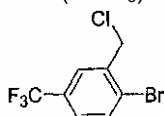


#### Стадія А

[2-Бром-5-(трифторметил)феніл]метанол

До розчину 2-бром-5-(трифторметил)бензонітрилу (10,0г, 40ммоль) у дихлорметані (100мл) по краплях додавали 1,0М розчин гідриду діізобутилалюмінію в гексані (48мл). Отриманий у результаті розчин перемішували в азоті при кімнатній температурі протягом 1год. і потім розбавляли додаванням ефіру (100мл). Після нагрівання на крижаній бані обережно додавали 3 Н розчин  $\text{PCl}_5$ , і суміш інтенсивно струшували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і упарювали. Отримане в результаті масло очищали тонкошаровою хроматографією (5% EtOAc/гексан) з одержанням 5г 2-бром-5-трифторметилбензальдегіду.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,39 (с, 1H), 8,18 (д, J=2Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,70 (дд, J=8,5Гц, 2Гц, 1H).

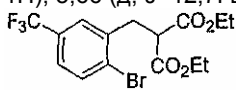
До суміші 2-бром-5-(трифторметил)бензальдегіду (5г, 20ммоль) в THF (20мл) при 0°C додавали борогідрид натрію (0,8г, 20ммоль). Отриману в результаті суміш перемішували при 0°C до кімнатної температури протягом 1год. Реакцію гасили додаванням водного розчину  $\text{NaHCO}_3$ . Отриманий у результаті розчин екстрагували двічі EtOAc. Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували з одержанням необхідного спирту у вигляді білої твердої речовини (4,4г).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,81 (с, 1H), 7,66 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,3Гц, 2Гц, 1H), 4,81 (д, J=6,3Гц, 2H), 2,03 (м, 1H).



#### Стадія В

1-Бром-2-(хлорметил)-4-(трифторметил)бензол

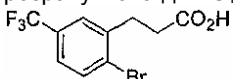
До [2-бром-5-(трифторметил)феніл]метанолу (4,4г, 17ммоль) додавали тіонілхлорид (5мл), отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1год. Упарювання у вакуумі давало неочищений Продукт у вигляді масла.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,73 (д, J=8,3 Гц 1H), 7,73 (д, J=2,0Гц, 1H), 7,53 (дд, J=8,5, 2,2Гц, 1H), 5,66 (д, J=12,7Гц, 1H), 5,46 (д, J=12,2 Гц).



#### Стадія С

Діетил-[2-бром-5-(трифторметил)бензил]малонат

До розчину етилмалонату (23г, 140ммоль) в DMF (70мл) при 0°C додавали гідрид натрію (3,9г, 60% у мінеральному маслі, 97ммоль), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30хв. До суміші додавали розчин 1-бром-2-(хлорметил)-4-(трифторметил)бензолу (16г, 60ммоль) в DMF (20мл) Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3год. і гасили крижаною водою. Отриманий у результаті розчин екстрагували двічі EtOAc. Екстракти промивали сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували. Неочищений матеріал очищали тонкошаровою хроматографією на силікагелі з елюцією від 3% до 5% EtOAc/гексан з одержанням необхідного продукту (15,2г, 64%) у вигляді масла. LC/MS розрахункова для  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrF}_3\text{O}_4$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  397; виявлено 397,1/399,1.

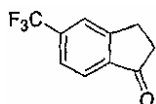


#### Стадія D

3-[2-Бром-5-(трифторметил)феніл]пропанова кислота

До розчину діетил[2-бром-5-(трифторметил)бензил]малонату (22,9г, 57,6ммоль) в етанолі (100мл) і воді (50мл) додавали 5М розчин гідроксиду натрію у воді (30мл). Суміш нагрівали до кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 2год. Етанол видаляли шляхом розпарювання. Водний шар екстрагували ефіром і потім підкисляли концентрованою  $\text{HCl}$  до pH5, причому в цей час осаджувалася велика кількість білої твердої речовини. Тверду речовину збирали фільтрацією. Фільтрат екстрагували двічі етилацетатом, і екстракти промивали сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і концентрували з одержанням білої твердої речовини.

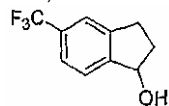
Об'єднану тверду речовину декарбоксилювали нагріванням на масляній бані до 180°C приблизно протягом 1год. Отримане в результаті жовте масло охолоджували і поміщали у вакуум з одержанням необхідної монокислоти (11,5г, 67%). LC/MS розрахункова для  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrF}_3\text{O}_2$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  297; виявлено 297,1/299,1.



Стадія Е

5-(Трифторметил)індан-1-он

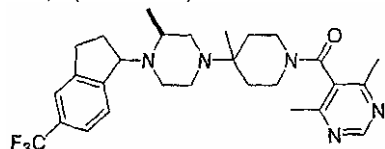
До розчину 3-[2-бром-5-(трифторметил)феніл]пропанової кислоти (2,8г, 9,4ммоль) в THF (100мл) і гексані (20мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  по краплях додавали 2,5М розчин н-бутиллітію в гексані (8,3мл). Після закінчення додавання реакцію гасили насиченим  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Отриманий у результаті розчин екстрагували двічі етилацетатом. Екстракти промивали насиченим  $\text{NaHCO}_3$ , сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували. Неочищений матеріал очищали тонкошаровою хроматографією на силікагелі з елюцією 10-20% EtOAc/гексан з одержанням необхідного продукту у вигляді білої твердої речовини (0,7г, 37%). LC/MS розрахункова для  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_3\text{O}$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  201; виявлено 201,1.



Стадія F

5-(Трифторметил)індан-1-ол

До розчину 5-(трифторметил)індан-1-ону (0,7г, 3ммоль) в THF (5мл), охолодженого на крижаній бані додавали борогідрид натрію (0,1г, 3ммоль) з наступним додаванням MeOH (1мл). Після перемішування протягом 30хв., реакцію гасили водним  $\text{NaHCO}_3$ . Отриманий у результаті розчин екстрагували двічі EtOAc. Екстракти промивали сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували. Неочищений матеріал очищали тонкошаровою хроматографією на силікагелі з елюцією 20% EtOAc/гексан з одержанням необхідного продукту (0,65г, 92%) у вигляді масла. LC/MS розрахункова для  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  203; виявлено 185,1 ( $\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O})^+$ .



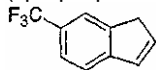
Стадія G

4,6-Диметил-5-[(4-метил-4-[(3S)-3-метил-4-[5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл] піперазин-1-іл]піперидин-1-іл)карбоніл]піримідин

Виходячи з 5-(трифторметил)індан-1-олу, зазначену в заголовку сполуку одержували по процедурах, описаних для прикладу 7. MS розрахункова для  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  516; виявлено 516,2.

Приклад 9

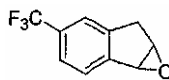
1-((2S)-4-[1-[(4,6-диметилпіримідин-5-іл)карбоніл]-4-метилпіперидин-4-іл]-2-метилпіперазин-1-іл)-5-(трифторметил)індан-2-ол



Стадія A

6-(Трифторметил)-1H-інден

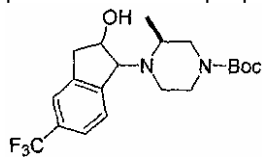
Суміш 5-(трифторметил)індан-1-олу (1,6г, 7,9ммоль) і п-толуолсульфонової кислоти (0,02г, 0,1ммоль) у толуолі (20мл) кип'ятили зі зворотним холодильником через пастку Дина-Старка приблизно протягом 3год. Розчин концентрували у вакуумі, і залишок очищали шляхом тонкошарової хроматографії па силікагелі, елюючи 5% EtOAc/гексан з одержанням необхідного продукту у вигляді масла (1,4г, 96%).



Стадія B

4-(Трифторметил)-6,6а-дигідро-1аH-індено[1,2-в]оксисен

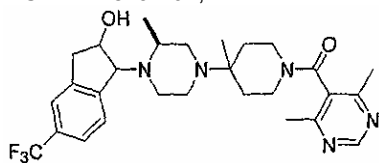
До розчину 6-(трифторметил)-1H-індену (1,1г, 6ммоль) у безводному дихлорметані (80мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  додавали 5,5М розчин трет-бутилгідропероксиду в н-декані (1,3мл) з наступним додаванням тетраклориду титану (0,79мл, 7,2ммоль). Після перемішування при  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом 1год., отриманий у результаті коричневий розчин гасили сумішшю  $\text{Et}_2\text{O}$ /насичений розчин  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1год. із одержанням безбарвного розчину. Органічний шар розділяли і промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували з одержанням неочищеного продукту (1,2г) у вигляді твердої речовини. LC/MS розрахункова для  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_3\text{O}$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  201; виявлено 201,0.



Стадія C

трет-Бутил-(3S)-4-[2-гідрокси-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-карбоксилат  
Суміш 4-(трифторметил)-6,6а-дигідро-1аH-індено[1,2-в]оксирену (1,2г, 6,0ммоль) і трет-бутил-(3S)-3-метилпіперазин-1-карбоксилату (1,4г, 7,2ммоль) в етанолі (20мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Додавали ще 1 грам трет-бутил-(3S)-3-метилпіперазин-1-карбоксилату. Суміш переносили в

закупорений флакон і нагрівали до 95°C протягом 2 діб. Розчинник концентрували і залишок очищали тонкошаровою хроматографією з елюцією 25% EtOAc/гексан, з наступної елюцією 5% MeOH/EtOAc +0,5% концентрованого NH<sub>4</sub>OH. Виділяли два ізомери. Ізомер 1 (ізомер, що швидко рухається): 0,45г; MS розрахункова для C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 401; виявлено 401,1. Ізомер 2 (ізомер, що повільно рухається): 0,38г; MS виявлена 401,1.



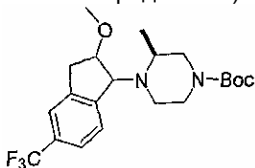
Стадія D

1-((2S)-4-{1-[(4,6-Диметилпіримідин-5-іл)карбоніл]-4-метилпіперидин-4-іл}-2-метилпіперазин-1-іл)-5-(трифторметил)індан-2-ол

Виходячи з трет-бутил-(3S)-4-[2-гідрокси-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-карбоксилату (ізомер 1 зі стадії C) зазначену в заголовку сполуку одержували з використанням процедур, подібних з описаними в прикладі 7. MS розрахункова для C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: (M+H)<sup>+</sup> 532; виявлено 532.

Приклад 10

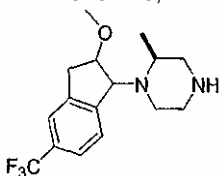
5-[(4-((3S)-4-[2-метокси-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл)-4-метилпіперидин-1-іл)карбоніл]-4,6-диметилпіримідин



Стадія A

трет-Бутил (3S)-4-[2-метокси-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-карбоксилат

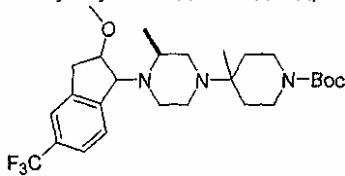
До розчину трет-бутил-(3S)-4-[2-гідрокси-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-карбоксилату (ізомер 1 зі стадії C у прикладі 9) (50мг, 0,1ммоль) в THF (2мл) при 0°C додавали NaN (8мг, 60% у маслі, 0,2ммоль). Після перемішування протягом 10хв. додавали MeI (28мг, 0,2ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1год. і гасили водним NH<sub>4</sub>Cl. Отриманий у результаті розчин екстрагували двічі EtOAc. Екстракти промивали сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували з одержанням неочищеного продукту. LC/MS розрахункова для C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: (M+H)<sup>+</sup> 415; виявлено 415,2.



Стадія B

(2S)-1-[2-Метокси-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-2-метилпіперазин

До трет-бутил-(3S)-4-[2-метокси-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-карбоксилату (51,8мг, 0,125ммоль) додавали 4,0М розчин хлороводню в діоксані (2мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1год. і концентрували у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді солі дигідрохлориду. LC/MS розрахункова для C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: (M+H)<sup>+</sup> 351; виявлено 351,1.



Стадія C

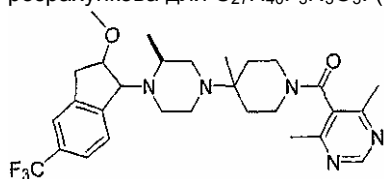
трет-Бутил-4-((3S)-4-[2-метокси-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл)-4-метилпіперидин-1-карбоксилат

До суміші (2S)-1-[2-метокси-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-2-метилпіперазин гідрохлориду (44мг, 0,12ммоль) і трет-бутил-4-оксо-1-піперидинкарбоксилату (25мг, 0,12ммоль) у метиленхлориді (2мл) додавали триетиламін (0,07мл, 0,5ммоль), з наступним додаванням тетраізопропoxиду титану (0,037мл, 0,12ммоль). Отриману в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували з наданням неочищеного енаміну.

Неочищений енамін розчиняли в THF і обробляли 1,0М ціаніду діетилалюмінію в толуолі (0,15мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і гасили додаванням водного NaHCO<sub>3</sub> і EtOAc. Отриманий у результаті розчин фільтрували через целіт. Фільтрат розділяли, і промивали органічний шар сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували з одержанням неочищеної ціаносполуки. LC/MS: 523,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Неочищену ціаносполуку розчиняли в THF і обробляли 3,0М розчином броміду метилмагнію в простому ефірі (0,2мл) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4год. Додавали ще 0,2мл розчину броміду метилмагнію, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 діб. Реакцію гасили

водним  $\text{NaHCO}_3$  і двічі екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Екстракти промивали сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували. Неочищений матеріал очищали тонкошаровою хроматографією на силікагелі з елюцією 25%, і потім 50%  $\text{EtOAc}$ /гексаном з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (25мг). MS розрахункова для  $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  512; виявлено 512,2.



#### Стадія D

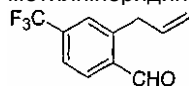
5-[(4-((3S)-4-[2-метокси-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл)-4-метилпіперидин-1-іл)карбоніл]-4,6-діметилпіримідин

До трет-бутил-4-((3S)-4-[2-метокси-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл)-4-метилпіперидин-1-карбоксилату (0,02г, 0,04ммоль) додавали 4,0М розчин  $\text{HCl}$  в 1,4-діоксані (2,0мл). Отриману в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1год., концентрували і упарювали у вакуумі до сухості.

До зазначеного вище гідрохлориду аміну додавали  $\text{DMF}$  (2,0мл), 4,6-диметилптримідин-5-карбонову кислоту (0,01г, 0,08ммоль), гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію (0,026г, 0,059ммоль) і триетиламін (0,02мл, 0,1ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш гасили водним  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували двічі  $\text{EtOAc}$ . Екстракти промивали сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували. Неочищений матеріал очищали шляхом зворотно-фазової ВЕРХ (10-80% ацетонприл-вода з 0,05%  $\text{TFA}$ , 30хв., 10мл/хв.) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (25мг) у вигляді біс-солі  $\text{TFA}$ . LC/MS розрахункова для  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  546; виявлено 546,2.

#### Приклад 11

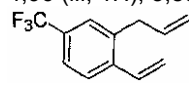
5-[(4-(3S)-4-[(1R,2R)-2-етокси-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл-4-метилпіперидин-1-іл)карбоніл]-4,6-диметилпіримідин дигідрохлорид



#### Стадія A

2-аліл-4-(трифторметил)бензальдегід

У висушений у термостаті 5 літровий флакон з 4 горлечками навколо дна, оснащений підвісною мішалкою, азотним шприцом, лійкою для додавання на 500мл, лійкою для додавання на 250мл і термометром, заряджали тетрагідрофуран (1400мл) і  $\text{N,N,N'}$ -триметилетан-1,2-діамін (105мл, 0,788ммоль). Розчин охолоджували до  $-40^\circ\text{C}$  (сухий лід/  $\text{MeCN}$  баня).  $n$ -Бутиллітій (1,6М у гексані, 510мл) додавали в 500мл лійку для додавання і потім додавали до вищевказаного розчину протягом 40 хвилин (від  $-40^\circ\text{C}$  до  $-35^\circ\text{C}$ ). Безбарвний розчин набував світло-жовтого кольору. Потім холодну баню видаляли і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин, поки вона не нагрівалася до температури  $-10^\circ\text{C}$ . Реакцію охолоджували до  $-40^\circ\text{C}$ , до  $-45^\circ\text{C}$  і  $p$ -трифторметилбензальдегід (77мл, 0,56М) додавали через шприц в 250мл лійку для додавання. Альдегід додавали по краплях протягом 15 хвилин, поки температура реакції залишалася на рівні від  $-40^\circ\text{C}$  до  $-35^\circ\text{C}$ . У процесі додавання реакція набувала коричневого кольору. Реакцію перемішували при температурі від  $-40^\circ\text{C}$  до  $-40^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин. Друге додавання 1,6М  $n$ -бутиллітію в гексані (400мл) проводили через 50 хвилин через лійку для додавання. Реакційну суміш залишали до підвищення температури до  $-25^\circ\text{C}$  і витримували при від  $-20^\circ\text{C}$  до  $-30^\circ\text{C}$  протягом 3 годин, після чого бромід міді (I) (108м, 0,738ммоль) додавали безпосередньо через лійку для порошку. Холодну баню видаляли, і реакції дозволяли нагрітись при перемішуванні протягом додаткових 90 хвилин. Реакцію охолоджували до  $-30^\circ\text{C}$  до  $-25^\circ\text{C}$  і розчин бромиду алілу (78мл, 0,90ммоль) у тетрагідрофурані (240мл) додавали по краплях протягом 40 хвилин через 250мл лійку для додавання порційно. Після перемішування протягом 2 годин, реакцію гасили додаванням метанолу (100,0мл). Холодну баню видаляли, і суміш перемішували протягом 5 хвилин перед додаванням 6,00М розчину соляної кислоти (300,0мл) ( $\text{pH} \approx 7$ ). Суміш додатково перемішували протягом 15 хвилин, після чого пропускали через целітну подушку, і нелітну подушку промивали ефіром. Насичений хлорид амонію (400мл) додавали і збирали органічну фазу. Водну фазу потім екстрагували 300мл ефіру. Об'єднану органічну фазу розбавляли 400мл насиченого хлориду амонію (400мл), 1М бікарбонату натрію ( $3 \times 400\text{мл}$ ) і сольовим розчином (400мл), і висушували над сульфатом магнію. Після видалення агента, що висушує, фільтрацією, фільтрат концентрували з використанням ротаційного випарника (скор. Rotovap) до одержання коричневої рідини. Подальше очищення проводили шляхом діетиляції до одержання 105,4г (85%) продукту.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м.ч.) 10,22 (с, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 6,02 (м, 1H), 5,06 (м, 1H), 4,96 (м, 1H), 3,89 (д, 2H).



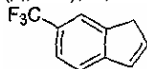
#### Стадія B

2-Аліл-4-(трифторметил)-1-вінілбензол

Бромід трифенілметилфосфонію (182г, 0,508М) суспендували в діетиленгліцері (900мл, 8ммоль) і охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ .  $n$ -Бутиллітій (1,60М у гексані, 289мл) швидко додавали через шприц і суміш, що вийшла, нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі (18год.). Перемішування припиняли для осадження сухого осаду і переносили верхній світлий розчин через канюлю до розчину 2-аліл-4-(трифторметил)бензальдегіду (99,0г, 0,462ммоль) у метиленхлориді (900мл), що перемішували при  $0^\circ\text{C}$ . Після



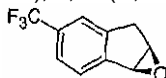
додавання, крижану баню видаляли і суміш нагрівали кип'ятінням зі зворотним холодильником протягом приблизно 30 годин. Після охолодження до кімнатної температури оранжевий розчин концентрували, поки не залишалася невелика кількість розчинника. Силікагель додавали до розчину при помішуванні до утворення злегка в'язкої маси. Пентан (500мл) додавали для розчинення більш густих згустків. Суміш пропускали через силікагель у скляній пористій вакуумній лійці з використанням пентану (1,5л). Розчин пентану збирали в 3л флакон із круглим дном. Майже безбарвну рідину потім концентрували до одержання чистого дієну (78 і, 79,3%); <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м.ч.) 7,58 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,41 (с, 1H), 6,95 (дд, 1H), 5,95 (м, 1H), 5,72 (д, 1H), 5,41 (д, 1H), 5,11 (д, 1H), 5,00 (д, 1H), 3,48 (д, 2H).



Стадія С

6-(Трифторметил)-1H-інден

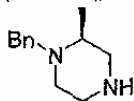
Хлорид метилену (0,6л) додавали в 1л флакон, що містить 2-аліл-4-(трифторметил)-і-вінілбензол (80,0г, 0,377моль). Дихлорид біс(трициклоіексилфосфін)бензилідину рутенію(IV) (каталізатор Grubbs, 1-ще покоління) (3,1г, 0,0038моль) додавали в розчин і отриманий у результаті розчин кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі (18год.). Розчинник упарювали до одержання темного масла, що пропускали через силікагелеву подушку з використанням пентану. Після обережного видалення пентану, збирали 57г (82,8%) чистого продукту у вигляді світло-коричневого масла. <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м.ч.) 7,72 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,48 (д, 1H), 6,93 (м, 1H), 6,74 (м, 1H), 3,46 (ушир, с, 1H).



Стадія D

4-(Трифторметил)-6,6а-дигідро-1аH-індено[1,2-б]оксирен

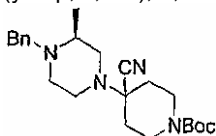
До розчину 2М гіпохлориту натрію у воді (200мл) при 0°C додавали водний гідроксид натрію (1М, 40мл), N-оксид 4-(3-фенілпропіл)піридин (6,0г, 0,03М) і розчин хлориду (S,S)-(+)-N,N'-біс(3,5-ди-трет-бутилсаліциліден)-1,2-циклогександіаміно-марганцю(III) (4,13г, 0,00651моль) у дихлорметані (700мл). Отриманий коричневий розчин струшували протягом 15хв. при 0°C. До холодного розчину додавали розчин 6-(трифторметил)-1H-індену (51г, 0,24моль) у дихлорметані (700мл) з одночасним додаванням водного гіпохлориту натрію (2М, 200мл). Реакцію проводили при 0°C, і коричневий розчин зберігав свій колір при додаванні індену. Через 4 години органічну фазу збирали і висушували над сульфатом натрію. Суміш пропускали через силікагель із використанням пентану. Після видалення розчинника одержували 42г (88%, 84% ee) епоксиду. <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м.ч.) 7,72 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,48 (д, 1H), 6,93 (м, 1H), 6,74 (м, 1H), 3,46 (ушир, с, 1H).



Стадія E

(2S)-1-Бензил-2-метилпіперазин

трет-Бутил-(3S)-3-метилпіперазин-1-карбоксилат (380,0г, 1,897М) і бромід бензилу (248мл, 2,09М) змішували в ацетонітрилі (440мл). Триетиламін (300,0мл, 2,152моль) обережно додавали, і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження суміші до кімнатної температури, сухий осад відфільтровували. Фільтрат концентрували. Залишок з'єднували із сухим осадом і розчиняли в хлориді метилену. Розчин хлориду метилену промивали 1N NaOH і висушували над сульфатом магнію. Після видалення розчинника залишок безпосередньо обробляли 6N HCl при 0°C і, через 3 години, розчин залужували повільним додаванням сухого гідроксиду натрію. Отриману суміш екстрагували хлоридом метилену, і екстракт висушували над сульфатом магнію. Після видалення розчинника одержували 330г (91,4%) продукту. Продукт використовували безпосередньо в наступній стадії. <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м.ч.) 7,30 (м, 5H), 4,05 (д, 1H), 3,15 (д, 1H), 2,92 (м, 1H), 2,83 (м, 2H), 2,67 (м, 1H), 2,60 (м, 1H), 2,38 (м, 1H), 2,36 (ушир, с, 2H), 2,06 (м, 1H), 1,14 (д, 3H). MS (EI) 191,1 (M+1).

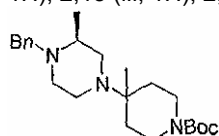


Стадія F

трет-Бутил-4-[(3S)-4-бензил-3-метилпіперазин-1-іл]-4-ціанопіперидин-1-карбоксилат

В 5л флаконі (2S)-1-бензил-2-метилпіперазин (260,0г, 1,366М), дихлорометан (1000мл), трет-бутил-4-оксо-1-піперидинкарбоксилат (272г, 1,37моль) і тетраізопропоксид титану (480,0мл, 1,626моль) змішували і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Суміш охолоджували до 0°C і по краплях додавали ціанід діетилалюмінію в толуолі (1,0М, 1600мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Вміст реакції потім розділяли на два 5л флакони, у кожному флаконі додавали 1л етилацетату, 500г бікарбонату натрію, 150г целіту, після чого їх охолоджували -40°C з використанням сухого льоду/ацетонітрилу. Потім у кожному флаконі повільно додавали 200мл насиченого водного сульфату натрію при енергійному перемішуванні. Після повільного нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури і перемішування протягом 4 годин, у кожному флаконі додавали 1л метанолу. Після перемішування протягом ночі, реакційну суміш фільтрували через тонкий шар піску. Сухий залишок переносили назад в 5л флакон і перемішували з 3л метанолу протягом 5 годин, і нерозчинний сухий осад відфільтровували. Об'єднані фільтрати концентрували до сухого стану і додавали 3л хлориду метилену. Нерозчинний сухий осад відфільтровували. Фільтрат висушували над сульфатом магнію, розчинник видаляли

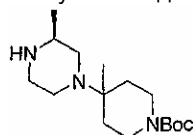
до одержання 484г (88,9%) продукту у вигляді світло-жовтого сухого осаду. Неочищений продукт ретельно очищали і використовували безпосередньо в наступній стадії. <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м.ч.) 7,32 (м, 5H), 4,04 (д, 1H), 3,95 (ушир, с, 2H), 3,15 (д, 1H), 3,15 (ушир, с, 2H), 2,82 (м, 2H), 2,73 (м, 2H), 2,44 (м, 2H), 2,25 (т, 1H), 2,15 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,17 (д, 3H). MS (EI) 399,2 (M+1).



#### Стадія G

трет-Бутил-4-[(3S)-4-Бензил-3-метилпіперазин-1-іл]-4-метилпіперидин-1-карбоксилат

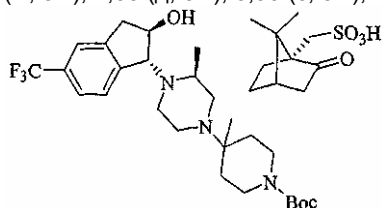
Розчин трет-бутил-4-[(3S)-4-бензил-3-метилпіперазин-1-іл]-4-ціанопіперидин-1-карбоксилату (242г, 0,605моль) у тетрагідрофурані (1,5л) в 5л флаконі охолоджували до -40°C з використанням сухого льоду/ацетонітрилу. Повільно додавали бромід метилмагнію (3,0М у тетрагідрофурані, 800мл). Після додавання, реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Після охолодження до -40°C з використанням сухого льоду/ацетонітрилу, целіт (200г), і потім обережно додавали етилацетат (500мл). Після додавання суміш перемішували протягом 4 годин, поки температура повільно наростала до кімнатної температури. Реакційну суміш знову охолоджували до -40°C і додавали воду (200мл), а потім метанол (1,5л). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, суміш фільтрували через гонкий шар піску. Сухий залишок переносили назад в 5л флакон і перемішували з метанолом (2л) протягом 5 годин. Нерозчинний сухий осад відфільтровували. Об'єднані фільтрати концентрували до сухого стану. Додавали хлорид метилену (3,5л). Нерозчинний сухий осад відфільтровували. Фільтрат висушували над сульфатом магнію. Після видалення розчинника одержували 436г (92,6%) продукту у вигляді білого важкорозчинного сухого осаду. Неочищений продукт ретельно очищали і використовували безпосередньо в наступній стадії. MS (EI) 388,3 (M+H).



#### Стадія H

трет-Бутил-4-метил-4-[(3S)-3-метилпіперазин-1-іл]піперидин-1-карбоксилат

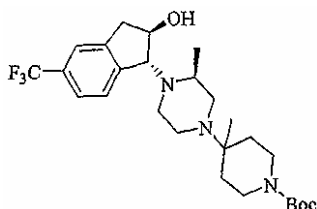
Розчин трет-бутил-4-[(3S)-4-бензил-3-метилпіперазин-1-іл]-4-метилпіперидин-1-карбоксилату (45,5г, 0,118моль) у метанолі (320мл) і оцтова кислота (35мл, ~5 еквівалентів) в 2,25л посудині Парра насичували H<sub>2</sub> до 60фунт/дюйм<sup>2</sup> і суміш струшували протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрували через целітну подушку, і подушку промивали метанолом. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишкове масло розчиняли в DCM (500мл) і промивали водним гідроксидом натрію (300мл). Водну фазу обернено екстрагували хлоридом метилену (200мл). Змішаний органічний розчин промивали сольовим розчином (500мл), висушували над сульфатом натрію і розчинник видаляли у вакуумі до одержання 35г (100%) продукту у вигляді біло-жовтого в'язкого масла, що повільно кристалізувалося. <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м.ч.) 3,44 (м, 2H), 3,36 (м, 2H), 2,97 (дт, 1H), 2,84 (дд, 1H), 2,78 (м, 1H), 2,71 (ушир, д, 2H), 2,16 (дт, 1H), 1,81 (т, 2H), 1,76 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,34 (м, 3H), 1,03 (д, 3H), 0,90 (с, 3H); MS (EI) 298,2 (M+1).



#### Стадія I

Сіль трет-бутил-4-(3S)-4-[(1R,2R)-2-гідрокси-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл-4-метилпіперидин-1-карбоксилат [(1R)-7,7-диметил-2-оксобіцикло[2.2.1]гепт-1-іл]метансульфонової кислоти

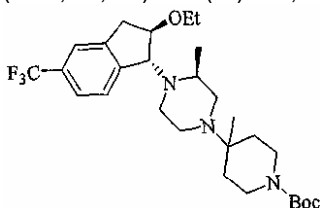
Суміш (1aS,6aR)-4-(трифторметил)-6,6а-дигідро-1аH-індено[1,2-b]оксирену (118,4г, 0,5917М) і трет-бутил-4-метил-4-[(3S)-3-метилпіперазин-1-іл]піперидин-1-карбоксилату (160,00г, 0,53793моль) в етанолі (100мл) нагрівали до 70°C (температура масляної бані) протягом двох днів. Суміш концентрували і залишок пропускати через пластинку силікагелю з використанням етилацетату, що містить 1% триетиламіну. Після видалення розчинника одержували 267,67г спіненого сухою залишку. До цього залишку додавали ацетонітрил (500мл) і суміш перемішували протягом 30 хвилин. До зазначеної вище суміші відразу додавали суху [(1R)-7,7-диметил-2-оксобіцикло[2.2.1]гепт-1-іл]метансульфову кислоту (124,96г, 0,53793моль). Розчин повільно ставав прозорим, а потім випадав білий осад. Після перемішування протягом ночі, осад збирали шляхом фільтрації, промивали ацетонітрилом і висушували до одержання 232г продукту. Фільтрат нейтралізували і концентрували, крім того, проводили той же процес формування солі із залишком, для одержання додаткових 74г продукту. Загальний вихід становив 70%. MS (EI) 498,2 (M+1).



#### Стадія J

трет-Бутил-4-(3S)-4-((1R,2R)-2-гідрокси-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-3-метилпіперазин-1-іл-4-метилпіперидин-1-карбоксилат

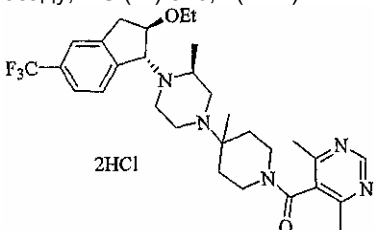
Сіль трет-бутил-4-(3S)-4-[(1R,2R)-2-гідрокси-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл-4-метилпіперидин-1-карбоксилат [(1R)-7,7-диметил-2-оксобіцикло[2.2.1]гепт-1-ил]метансульфонової кислоти (512г, 0.701моль) розчиняли в 1М водного гідроксиду натрію (1л), і розчин екстрагували хлоридом метилену (2х2л). Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію і концентрували. Залишок потім висушували у високому вакуумі до одержання грязно-білого спіненого осаду (346г, 99,1%). MS (EI) 498,2 (M+1).



#### Стадія K

трет-Бутил-4-(3S)-4-[2-етокси-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл-4-метилпіперидин-1-карбоксилат

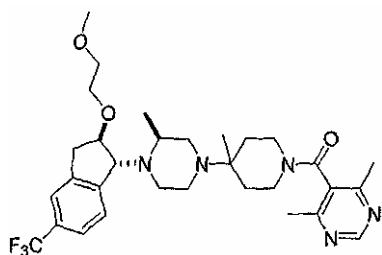
Гідрид натрію (5,225г, 0,1306М) змішували із сухим DMF (150мл) при 0°C. Розчин трет-бутил-4-(3S)-4-[2-гідрокси-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл-4-метилпіперидин-1-карбоксилату (50,0г, 0,1005М) в DMF (100мл) додавали по краплях при 0°C протягом 20хв. Після додавання суміш перемішували протягом ще 20хв. перед додаванням йодетану (12,06мл, 0,1507М) однією порцією. Після перемішування протягом 1год., вміст реакції обережно вливали в 500мл крижаної води. Суміш екстрагували хлоридом метилену (500млх3). Змішаний органічний шар промивали сольовим розчином і висушували над сульфатом магнію. Після видалення розчинника осад розчиняли в хлориді метилену і пропускали через пластинку силікагелю з етилацетат/гексан/триетиламіном 50:50:1 (попередньо пластинку насичували тією же системою розчинників). Після видалення розчинника одержували 48,4г (91,6%) продукту у вигляді грузлого осаду, MS (EI) 526,2 (M+1).



#### Стадія L

Дигідрохлорид 5-[(4-(3S)-4-[(1R,2R)-2-етокси-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл-4-метилпіперидин-1-іл)карбоніл]-4,6-диметилпіримідин

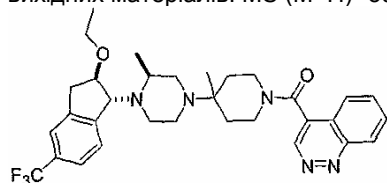
трет-Бутил-4-(3S)-4-[2-етокси-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл-4-метилпіперидин-1-карбоксилат (48,4г, 0,0921М) обробляли 4,0М розчином хлориду водню в 1,4-діоксані (230мл) при кімнатній температурі протягом 1год. Реакційну суміш концентрували до сухого стану, і залишок потім висушували у високому вакуумі. Отриманий гідрохлорид аміну змішували з 4,6-диметилпіримідин-5-карбоною кислотою (16,8г, 0,110моль) у хлориді метилену (100мл), і потім додавали 1-гідроксибензотриазол (16,80г, 0,1243М), гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід (25,00г, 0,1304М) і триетиламін (65,0мл, 0,466моль). Отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого розбавляли хлоридом метилену і промивали водним гідроксидом натрію (1М) і сольовим розчином. Органічний шар збирали і висушували над сульфатом магнію. Після видалення розчинника осад розчиняли в хлориді метилену (50мл) і пропускали через пластинку силікагелю з етилацетатом, що містить 1% триетиламіну. Розчин концентрували і осад розчиняли в 900мл ацетату ізопропілу. До цього розчину повільно додавали 185мл 1,0N HCl в ацетаті ізопропілу. Суміш повільно ставала мутною, і її перемішували протягом ночі. Білий осад, що утворився, збирали, промивали 40мл ацетату ізопропілу. Масу висушували в потоці повітря до одержання 47,0г (80,7%) продукту. MS (EI) 560,3 (M+1)



Приклад 12

5-[(4-[(3S)-4-[(1R,2R)-2-(2-метоксіетокси)-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл]-4-метилпіперидин-1-іл)карбоніл]-4,6-диметилпіримідин

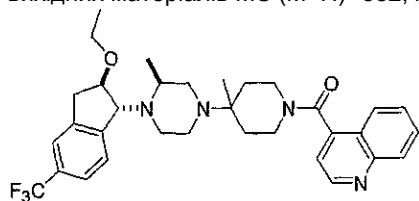
Цю сполуку одержували в основному так само, як описано в Прикладі 11, з використанням відповідних вихідних матеріалів. MS (M+H)<sup>+</sup> 590.



Приклад 13

4-[(4-[(3S)-4-[(1S,2R)-2-етокси-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл]-4-метилпіперидин-1-іл)карбоніл]цінолін

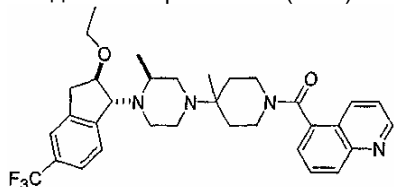
Цю сполуку одержували в основному так само, як описано в Прикладі 11, з використанням відповідних вихідних матеріалів MS (M+H)<sup>+</sup> 582,4.



Приклад 14

4-[(4-[(3S)-4-[(1R,2R)-2-етокси-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл]-4-метилпіперидин-1-іл)карбоніл]хінолін

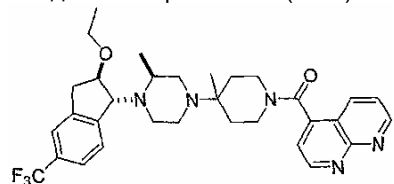
Цю сполуку одержували в основному так само, як описано в Прикладі 11, з використанням відповідних вихідних матеріалів. MS (M+H)<sup>+</sup> 581,4.



Приклад 15

5-[(4-[(3S)-4-[(1R,2R)-2-етокси-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл]-4-метилпіперидин-1-іл)карбоніл]хінолін

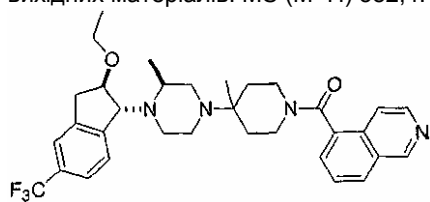
Цю сполуку одержували в основному так само, як описано в Прикладі 11, з використанням відповідних вихідних матеріалів. MS (M+H)<sup>+</sup> 581,4.



Приклад 16

4-[(4-[(3S)-4-[(1R,2R)-2-етокси-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл]-4-метилпіперидин-1-іл)карбоніл]-1,8-нафтиридин

Цю сполуку одержували в основному так само, як описано в Прикладі 11, з використанням відповідних вихідних матеріалів. MS (M+H)<sup>+</sup> 582,4.



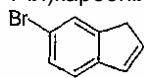
Приклад 17

5-[(4-{(3S)-4-[(1R,2R)-2-етокси-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл}-4-іметилпіперидин-1-іл)карбоніл]ізохінолін

Цю сполуку одержували в основному так само, як описано в Прикладі 11, з використанням відповідних вихідних матеріалів. MS (M+H)<sup>+</sup> 581,4.

Приклад 18

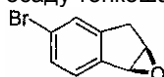
5-[(4-{(3S)-4-[(1R,2R)-5-бром-2-етокси-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл}-4-метилпіперидин-1-іл)карбоніл]-4,6-диметилпіримідин



Стадія А

6-Бром-1H-інден

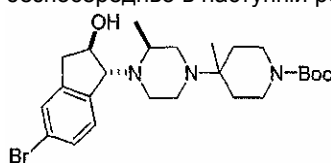
Розчин 5-бромінден-1-олу (5,00г, 23,5ммоль) і моногідрату п-толуолсульфонової кислоти (100мг, 0,5ммоль) у бензолі (150,00мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин, постійно видаляючи воду з реакційної суміші пасткою Дина-Старка. Після охолодження до кімнатної температури, розчин бензолу промивали водою, висушували над зневодненим Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при низькому тиску. Очищенням осаду тонкошаровою хроматографією (гексан) одержували чистий 5-бромінден (4,0г, 87%).



Стадія В

4-бром-6,6а-дигідро-1аН-індено[1,2-в]оксирен

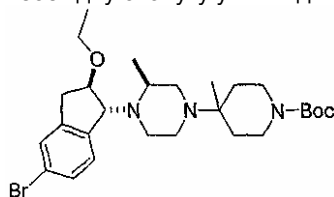
До розчину N-оксид 4-(3-фенілпропіл)піридину (68,88мг, 0,323ммоль) у хлориді метилену (6,00мл) додавали хлорид (S,S)-(+)-N,N'-біс(3,5-ди-трет-бутилсаліциліден)-1,2-циклогександіаміно-марганцю(III) (58,62мг, 0,0923ммоль) і 2,0М гіпохлориту натрію у воді (4,00мл) при 0°C. Отриману коричневу суспензію перемішували при 0°C протягом 15хв. До охолодженої суспензії додавали розчин 6-бром-1H-індену (900мг, 4,6141ммоль) у хлориді метилену (6,00мл) при 0°C з одночасним додаванням 2,0М гіпохлориту натрію у воді (4,00мл) при 0°C. Реакцію проводили при 0°C протягом 1год. Реакції дозволяли нагрітися до кімнатної температури і потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш переливали в сольовий розчин і потім екстрагували хлоридом метилену (4×40мл). Об'єднані екстракти висушували над зневодненим Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і упарювали при низькому тиску. Неочищений продукт використовували безпосередньо в наступній реакції. Співвідношення двох діастереомерів було 8/1.



Стадія С

трет-Бутил-4-{(3S)-4-[(1R,2R)-5-бром-2-гідрокси-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл}-4-метилпіперидин-1-карбоксилат

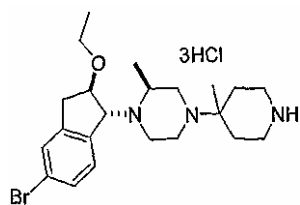
До розчину 4-бром-6,6а-дигідро-1аН-індено[1,2-в]оксирену (247,9мг, 1,1746ммоль) в етанолі (10,00мл) додавали трет-бутил-4-метил-4-{(3S)-3-метилпіперазин-1-іл}піперидин-1-карбоксилат (349,36мг, 1,1746ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження суміш упарювали при низькому тиску. Очищенням на силікагелі з 50% ацетатом етилу (1% NH<sub>4</sub>OH) і гексаном одержували необхідну сполуку у вигляді продукту з високою рухливістю (295мг; 49,4%).



Стадія D

трет-Бутил-4-{(3S)-4-[(1R,2R)-5-бром-2-етокси-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл}-4-метилпіперидин-1-карбоксилат

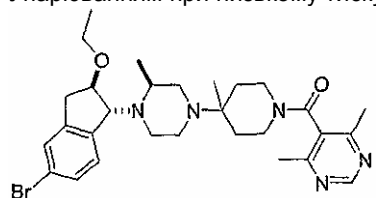
До розчину трет-бутил-4-{(3S)-4-[(1R,2R)-5-бром-2-гідрокси-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл}-4-метилпіперидин-1-карбоксилату (564мг, 1,1ммоль) у тетрагідрофурані (20,00мл) додавали гідрід натрію (448мг, 17,75ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 10хв. Додавали йодоетан (1,42мл, 17,75ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і гасили насиченим водним розчином хлориду амонію (20мл). Органічний шар відокремлювали і екстрагували водну фазу ацетатом етилу (3×30мл). Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, висушували над зневодненим Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і упарювали при низькому тиску до одержання неочищеного продукту (488мг, 82%). LC-MS [M+1]=536,3, 538,8.



Стадія E

Тригідрохлорид (2S)-1-[(1R,2R)-5-бром-2-етокси-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-2-метил-4-(4-метилпіперидин-4-іл)піперазин

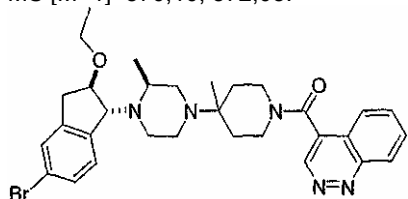
До розчину трет-бутил-4-[(3S)-4-[(1R,2R)-5-бром-2-етокси-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл]-4-метилпіперидин-1-карбоксилату (50мг, 0,093ммоль) у тетрагідрофурані (3мл) додавали 4,00М розчин хлориду водню в 1,4-діоксані (3мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1год. Упарюванням при низькому тиску одержували необхідний, позбавлений Вос, продукт.



Стадія F

5-[(4-[(3S)-4-[(1S,2R)-5-бром-2-етокси-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл]-4-метилпіперидин-1-іл)карбоніл]-4,6-диметилпіримідин

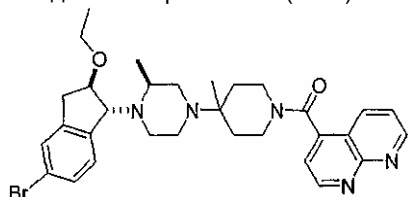
До кашкоподібного тригідрохлориду (2S)-1-[(1R,2R)-5-бром-2-етокси-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-2-метил-4-(4-метилпіперидин-4-іл)піперазину (50мг, 0,0916ммоль) у хлориді метилену (6мл) додавали 4,6-диметилпіримідин-5-карбонову кислоту (27,88мг, 0,183ммоль), гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду (21,07мг, 0,11ммоль), 1-гідроксибензотриазол (13,62мг, 0,101ммоль) і триетиламін (0,0894мл, 0,641ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. За допомогою прямої хроматографії на силікагелі з 10% MeOH/EtOAc (1% NH<sub>4</sub>OH) одержували необхідний продукт (42мг, 80%). LC-MS [M+1]=570,10; 572,05.



Приклад 19

4-[(4-[(3S)-4-[(1R,2R)-5-бром-2-етокси-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл]-4-метилпіперидин-1-іл)карбоніл]цинолін

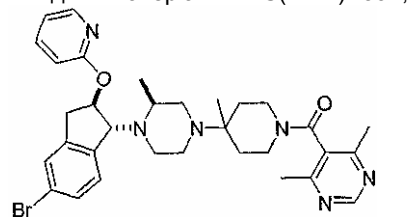
Цю сполуку одержували в основному так само, як описано в Прикладі 18, з використанням відповідних вихідних матеріалів. MS (M+H)<sup>+</sup> 592,3, 594,3.



Приклад 20

4-[(4-[(3S)-4-[(1R,2R)-5-бром-2-етокси-2,3-Дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл]-4-метилпіперидин-1-іл)карбоніл]-1,8-нафтиридин

Цю сполуку одержували в основному так само, як описано в Прикладі 18, з використанням відповідних вихідних матеріалів. MS(M+H)<sup>+</sup> 592,3, 594,3.



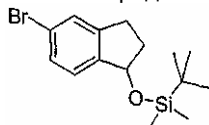
Приклад 21

5-[(4-[(3S)-4-[(1R,2R)-5-бром-2-(піридин-2-ілокси)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл]-4-метилпіперидин-1-іл)карбоніл]-4,6-диметилпіримідин

Цю сполуку одержували в основному так само, як описано в Прикладі 18, з використанням відповідних вихідних матеріалів. MS:(M+H)<sup>+</sup> 619,3, 621,3.

Приклад 22

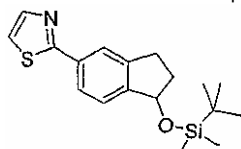
5-[(4-{(3S)-4-[(1R,2R)-2-етокси-5-(1,3-тіазол-2-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл}-4-метилпіперидин-1-іл)карбоніл]-4,6-диметилпіримідин



Стадія А

[(5-Бром-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)окси](трет-бутил)диметилсилан

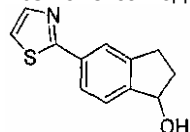
До розчину 5-броміндан-1-олу (4,00г, 18,8ммоль) в N,N-диметилформаміді (25,00мл) додавали триетиламін (5,23мл, 37,5ммоль), хлорид трет-бутилдиметилсилілу (4,244г, 28,16ммоль) і 4-диметиламінопіридин (115мг, 0,939ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3год. Суміш розводили ефіром (100мл) і гасили водою. Водну фазу екстрагували ефіром (4×40мл). Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, висушували над зневодненим Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і упарювали при низькому тиску. За допомогою хроматографії на силікагелі з 5% EtOAc/гексан одержували необхідний продукт (6,05г, 98%).



Стадія В

2-(1-{трет-Бутил(диметил)силіл}окси)-2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)-1,3-тіазол

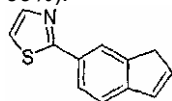
До суспензії цинку (899мг, 13,75ммоль) у тетрагідрофурані (1,60мл) після перемішування додавали 1,2-диброметан (0,118мл, 1,37ммоль). Суспензію нагрівали в струмені гарячого повітря до припинення випаровування етилену. Додавали хлортриметилсилан (0,0698мл, 0,55ммоль) і розчин 2-бромтіазолу (0,413мл, 4,58ммоль) у тетрагідрофурані. Через 15хв. додавали [(5-бром-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)окси](трет-бутил)диметилсилан (1,0г, 3,055ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (70,6мг, 0,0611ммоль), розведений у тетрагідрофурані (8,00мл). Суміш перемішували протягом 24год. при кип'ятінні зі зворотним холодильником і гасили 15мл сольового розчину. Органічний шар відокремлювали і екстрагували водну фазу хлоридом метилену (25мл×3). Змішані екстракти промивали сольовим розчином, висушували над зневодненим Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, і упарювали при низькому тиску. За допомогою хроматографії на силікагелі з 2,5% EtOAc/гексан одержували необхідний парний продукт (800мг, 79%).



Стадія С

5-(1,3-Тіазол-2-іл)індан-1-ол

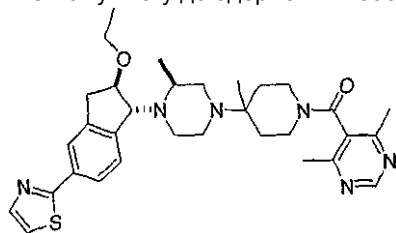
До розчину 2-(1-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)-2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)-1,3-тіазолу (630мг, 1,9ммоль) у тетрагідрофурані (10,00мл) додавали 1,00М розчин фториду тетрабутиламонію, тригідрату в тетрагідрофурані (1,90мл) при 0°C. Крижану баню видаляли і реакційне середовище перемішували при кімнатній температурі протягом 1год. Суміш розводили ефіром, промивали насиченим водним розчином NaCl, висушували над зневодненим MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і упарювали при низькому тиску до одержання необхідного продукту (410мг, 99%).



Стадія О

2-(1H-Інден-6-іл)-1,3-тіазол

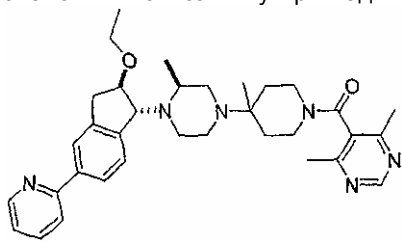
До розчину 5-(1,3-тіазол-2-іл)індан-1-олу (900,00мг, 0,0041420ммоль) у тетрагідрофурані (20,00мл) додавали 1,0М розчин хлориду водню у воді (20,00мл). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакцію гасили 30мл водного розчину 1N NaOH. Органічний шар відокремлювали і водну фазу екстрагували EtOAc (3×30мл). Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, висушували над зневодненим MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і упарювали при низькому тиску до одержання необхідного продукту (381мг, 46%). LC-MS [M+1]=200,2.



Стадія Е

5-[(4-{(3S)-4-[(1R,2R)-2-етокси-5-(1,3-тіазол-2-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл}-4-метилпіперидин-1-іл)карбоніл]-4,6-диметилпіримідин

Починаючи із середини стадії D, зазначену в заголовку сполуку одержували з використанням способів, аналогічних описаним у Прикладі 18. MS (M+H) 575,2.



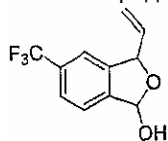
#### Приклад 23

5-[(4-{(3S)-4-[(1R,2R)-2-еокси-5-піридин-2-іл-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл}-4-метилпіперидин-1-іл)карбоніл]-4,6-диметилпіримідин

Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, аналогічним указаному в Прикладі 22. MS (M+H) 569,3.

#### Приклад 24

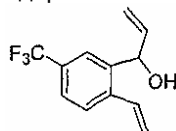
5-[(4-{(3S)-4-[3-метокси-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл}-4-метилпіперидин-1-іл)карбоніл]-4,6-диметилпіримідин



#### Стадія А

5-(Трифторметил)-3-вініл-1,3-дигідро-2-бензофуран-1-ол

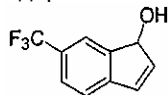
До розчину N,N,N'-триметил-1,2-етандіаміну (4,76мл, 37,4ммоль) у тетрагідрофурані (150,00мл) додавали 1,6М розчин н-бутиллітію в гексані (25,7мл) при -40°C. Безбарвний розчин набував світло-жовтого кольору. Потім холодну баню видаляли і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин, поки вона не нагрівалася до температури в -15°C. Реакцію повторно охолоджували до -40°C і додавали 4-трифторметилбензальдегід (5,00мл, 37,4ммоль). Реакцію перемішували при -50°C протягом 35 хвилин, після чого повторно додавали 1,60М розчин н-бутиллітію в гексані. Реакційну суміш залишали до підвищення температури до -25°C і витримували при -25°C протягом 2 годин, додаючи в цей час акролеїн (2,75мл, 41,2ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі і гасили додаванням 30мл водного розчину 6N HCl. Органічний шар відокремлювали і екстрагували водну фазу EtOAc двічі (2×30мл). Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упарювали у вакуумі і очищали тонкошаровою хроматографією до одержання необхідного продукту (2,4м, 28% вихід). LC-MS [M+1]=231,2.



#### Стадія В

1-[5-(Трифторметил)-2-вінілфеніл]проп-2-ен-1-ол

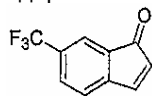
Бромід трифенілметилфосфонію (1,71г, 4,78ммоль) розчиняли в ефірі (20,00мл). Після охолодження до 0°C, 1,60М розчину н-бутиллітію в гексані (2,72мл) швидко додавали через шприц і отриману жовтогарячу суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Перемішування зупиняли, щоб дозволити осаду осісти, і потім результат переносили канюлею у розчин 5-(трифторметил)-3-вініл-1,3-дигідро-2-бензофуран-1-олу (1,00г, 4,34ммоль) в ефірі (10,00мл) при перемішуванні при 0°C. Після додавання, крижану баню видаляли і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакції дозволяли охолонути, потім відфільтровували осад і промивали невеликою кількістю ефіру. Більшу частину розчинників упарювали, неочищений продукт поміщали на силікагель і елюювали сумішшю гексан/EtOAc (10:1) до одержання необхідного продукту (0,81м, 82%), LC-MS [M+1]=229,2



#### Стадія С

6-(Трифторметил)-1H-інден-1-ол

До розчину 1-[5-(трифторметил)-2-вінілфеніл]проп-2-ен-1-олу (462мг, 2,02ммоль) у хлориді метилену (20мл) в азоті додавали бензиліден-бі(трициклогексилфосфін)дихлоррутеній (70мг, 0,08ммоль). Темну суміш перемішували при 25°C протягом 30хв. і концентрували. Залишок очищали тонкошаровою хроматографією до одержання необхідного продукту (278,1мг, 68%) LC-MS [M+1]=279,2.



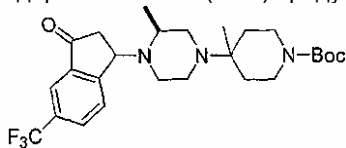
#### Стадія D

6-(Трифторметил)-1H-інден-1-он

До розчину хлорхромату піридинію (1,08г, 5,0ммоль) у хлориді метилену (15мл) додавали по краплях розчин 6-(трифторметил)-1H-інден-1-олу (500мг, 2,498ммоль) у хлориді метилену (10мл) Після



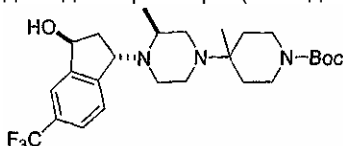
перемішування протягом 14 год., додавали ефір (30 мл), і реакційну суміш фільтрували через силікагель. Фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений матеріал хроматографували (10:1 гексан/EtOAc) до одержання 200 мг (40%) продукту LC-MS  $[M+1]=199,2$



#### Стадія E

трет-Бутил-4-метил-4-{3-метил-4-[3-оксо-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]піперазин-1-іл}піперидин-1-карбоксилат

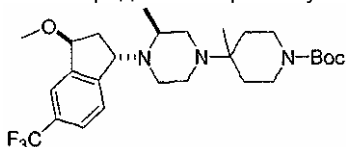
Розчин 6-(трифторметил)-1H-інден-1-ону (100 мг, 0,505 ммоль) і трет-бутил-4-метил-4-(3-метилпіперазин-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (420 мг, 1,412 ммоль) у тетрагліцериді вуглецю (8,00 мл) нагрівали до 60°C протягом 18 год. при перемішуванні. Після випаровування розчинника залишок очищали на силікагелі до одержання двох діастереомерів (співвідношення 3/1). Одержували 180 мг (72%). LC-MS  $[M+1]=496,4$ .



#### Стадія F

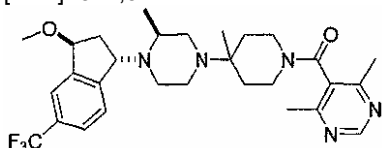
трет-Бутил-4-{(3S)-4-[3-гідрокси-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл}-4-метилпіперидин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил-4-метил-4-{3-метил-4-[3-оксо-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]піперазин-1-іл}піперидин-1-карбоксилату (100 мг, 0,202 ммоль) в етанолі (7 мл) додавали борогідрид натрію (57 мг, 1,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчинник випаровували у вакуумі, і залишок гасили 10 мл 1 N водного розчину NaOH і 10 мл EtOAc. Органічну фазу відокремлювали і водний шар екстрагували EtOAc двічі (2×15 мл). Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і упарювали при низькому тиску до одержання необхідного продукту, що безпосередньо використовували в наступній стадії (93 мг, 92%). LC-MS  $[M+1]=498,4$ .



Стадія G трет-Бутил-4-{(3S)-4-[3-метокси-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл}-4-метилпіперидин-1-карбоксилат

До суспензії гідриду натрію (150 мг, 3,75 ммоль) у тетрагідрофурані (15 мл) додавали розчин трет-бутил-4-{4-[3-гідрокси-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл}-4-метилпіперидин-1-карбоксилату (92 мг, 0,185 ммоль) у тетрагідрофурані (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., після чого додавали йодид метилу (0,50 мл, 8,05 ммоль). Реакцію постійно перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і гасили додаванням 10 мл води і 10 мл EtOAc. Органічну фазу відокремлювали і водний шар екстрагували EtOAc двічі (2×15 мл). Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і упарювали при низькому тиску до одержання неочищеного продукту (81 мг, 85%), що безпосередньо використовували в наступній стадії. LC-MS  $[M+1]=511,3$ .

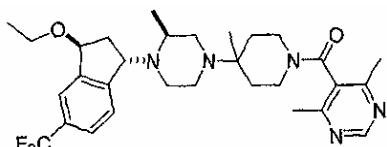


#### Стадія H

5-[(4-{(3S)-4-[3-Метокси-5-(трифторометил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл}-4-метилпіперидин-1-іл)карбоніл]-4,6-диметилпіримідин

трет-Бутил-4-{4-[3-метокси-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]-3-метилпіперазин-1-іл}-4-метилпіперидин-1-карбоксилат (85 мг, 0,166 ммоль) розчиняли в 4,00 М розчині хлориду водню в 1,4-діоксані (2 мл). Суміш перемішували протягом 1 год., концентрували до сухого стану і упарювали у вакуумі.

До кашкоподібної 4,6-диметилшіримідин-5-карбонової кислоти (50,6 мг, 0,333 ммоль) в ацетонітрилі (4 мл) при 0°C, додавали краплю DMF (використовуваного як каталізатор) і потім додавали хлорид оксалілу (0,028 мл, 0,333 ммоль). Отриману масу перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. До реакційної суміші додавали розчин зазначеного вище гідрохлориду аміну в ацетонітрилі (4 мл) у присутності триетиламіну (0,139 мл, 0,998 ммоль) при 0°C. Отриману масу витримували при 45-50°C протягом 6 год. і при 80°C протягом 3 год. За допомогою прямої хроматографії на силікагелі одержували необхідний продукт (71 мг, 78%). LC-MS  $[M-H]=546,3$ .



#### Приклад 24

5-[(4-{(3S)-4-[3-Етоксi-5-(трифторметил)-2,3-дигiдро-1H-инден-1-ил]-3-метилпiперазин-1-ил}-4-метилпiперадин-1-ил)карбонiл]-4,6-диметилпiримiдин

Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, аналогічним способу в Прикладі 23. MS (M+H) 560,2.

#### Приклад А

##### Експресія CCR5

Лейкофореz (Biological Specialty, Colmar, PA) одержували від нормальних донорів, що не одержували лікування, і ізолювали мононуклеарні клітини периферичної крові (PBMCs) за допомогою центрифугування в градієнті щільності. Потім моноцити ізолювали центрифугальним промиванням. Після промивання моноцити ресуспендували з розрахунку  $10^6$  клітин/мл в RPMI (Invitrogen, Carlsbad, CA) з додаванням 10% FBS (Hyclone, Logan, UT) і 10-20 нг/мл рекомбінантного людського IL-10 (R&D systems, Minneapolis, MN), і інкубували в цьому середовищі при 37°C з 5% CO<sub>2</sub> протягом 24-48 годин. Експресію CCR5 у моноцитах, оброблених IL-10, потім верифікували шляхом забарвлення клітин PE-кон'югованими антитілами проти людського CCR5 (PharMingen, San Diego, CA), з наступним FACS аналізом за допомогою FACSCalibur (BD Biosciences, Bedford, MA).

#### Приклад В

##### Аналіз зв'язування CCR5

В 96-ячмковому фільтраційному планшеті MultiScreen™ (Millipore Systems, Billerica, MA),  $3 \times 10^5$  моноцитів, оброблених IL-10 в 150 мкл RPMI (Invitrogen, Carlsbad, CA) з 20 мМ HEPES (Invitrogen, Carlsbad, CA) і 0,3% BSA (Sigma, St Louis, MO) інкубували при кімнатній температурі протягом 1 години з 0,2 нМ <sup>125</sup>I-MIP-1β (Perkin Elmer, Boston, MA) і серіями концентрацій сполуки по винаходу. Неспецифічне зв'язування визначали шляхом інкубування клітин з 0,3 мкМ MIP-1β (R&D Systems, Minneapolis, MN). Реакцію зв'язування припиняли збором клітин на фільтрі плашки у вакуумній установці (Millipore Systems, Billerica, MA). Потім фільтр промивали 5 разів RPMI (Invitrogen, Carlsbad, CA), з додаванням 20 мМ HEPES (Invitrogen, Carlsbad, CA), 0,3% BSA (Sigma, St Louis, MO) і 0,4 М NaCl, у вакуумній установці, висушували в потоці повітря і зчищали із планшета. Фільтраційні чашки, що співвідносяться з ямками на фільтраційному планшеті, обробляли з використанням Millipore Punch System (Millipore Systems, Billerica, MA). Кількість радіоактивності, що зв'язалася, на кожній фільтраційній чашці визначали підрахунком на лічильнику гамма-випромінювання. Специфічне зв'язування визначали як загальне зв'язування мінус неспецифічне зв'язування. Дані по зв'язуванню оцінювали за допомогою Prism (GraphPad Software, San Diego, CA). Було виявлено, що сполуки за винаходом мають зв'язувальні властивості близько 1 мкМ або менше, відповідно до даного дослідження.

#### Приклад С

##### Дослідження проникнення ВІЛ-1

Репортерні віріони ВІЛ-1 з порушеною реплікацією одержували котрансфікуванням плазміди, що кодує штам NL4-3 ВІЛ-1 (який модифікували мутацією оболонкового гена і впровадженням люциферазної репортерної плазміди), разом із плазмідною, що кодує один з декількох оболонкових генів ВІЛ-1, як описано, наприклад, Connor et al, Virology, 206 (1995), 935-944. Після трансфікування двох плазмід преципітацією фосфатом кальцію, вірусні супернатанти збирали на 3 день і визначали функціональний вірусний титр. Цей матеріал використовували потім для інфікування клітин U87, що стабільно експресують CD4 і хемокінові рецептори CCR5, які преінкубували з або без тестованої сполуки. Інфекційні агенти витримували протягом 2 годин при 37°C, клітини відмивали і середовище заміняли на свіже середовище, що містить сполуку. Клітини інкубували протягом 3 діб, лізували і визначали активність люциферази. Результати представляли як концентрацію сполуки, необхідну для інгібування 50% люциферазної активності в контрольних культурах.

#### Приклад Д

##### Дослідження реплікації ВІЛ-1 на MT-4 клітинах

Дослідження інгібування реплікації ВІЛ-1 NL4.3 (або III<sub>B</sub>) можуть проводитися, як описано раніше (Bridger, et al., J. Med. Chem. 42: 3971-3981 (1999); De Clercq, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 89: 5286-5290 (1992); De Clercq, et al., Antimicrob. Agents Chemother. 38: 668-674 (1994); Bridger, et al., J. Med. Chem. 38: 366-378 (1995)). У цілому, визначення анти-ВІЛ активності і цитотоксичності проводили паралельно і на основі життєздатності клітин MT-4, які інфікували ВІЛ у присутності різних концентрацій тестованої сполуки. Після проліферації клітин MT-4 протягом 5 діб, кількість життєздатних клітин підраховували за допомогою заснованого на тетразолі колориметричного способу із застосуванням броміду 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолу (MTT) в 96-ячмкових мікроковетах. Результати оцінювали по досягненню значень EC<sub>50</sub> які представляють концентрації, необхідні для захисту 50% інфікованих вірусом клітин від вірусної цитопатогенності.

#### Приклад Е

##### Дослідження інгібування/зв'язування хемокінових рецепторів

Здатність сполуки за винаходом бути антагоністом функції хемокінових рецепторів (наприклад, CCR2) може визначатися з використанням прийнятих способів скринінгу (наприклад, високо продуктивних аналізів). Наприклад, агент можна тестувати за допомогою аналізу позаклітинного окислення, аналізу кальцієвого потоку, аналізу зв'язування ліганду або аналізу хемотаксису (див., наприклад, Hesselgesser et al., J. Biol. Chem. 273(25): 15687-15692 (1998); WO 00/05265 і WO 98/02151, кожний з яких включений тут як посилання).

Прикладом такого аналізу може бути використання хемокінового рецептора, ізолюваного або отриманого рекомбінантно, що має щонайменше одну властивість, активність або функціональну характеристику

хемокинового рецептора ссавців. Специфічною властивістю може бути здатність до зв'язування (наприклад, з лігандом або інгібітором), сигнальна активність (наприклад, активація білка G ссавців, індукція швидкого і мінущого збільшення концентрації вільного цитозольного кальцію  $[Ca^{++}]$ ), функція клітинної відповіді (наприклад, стимуляція хемотаксису або виділення медіаторів запалення лейкоцитами), тощо.

В одному варіанті здійснення, суміш, що містить хемокинові рецептори або їхні різновиди, витримували в умовах, що сприяють зв'язуванню. Рецептори контактували з тестованою сполукою, і зв'язування визначали і вимірювали.

В іншому варіанті здійснення, дослідження базується на аналізі клітин, де використовували клітини стабільно або тимчасово трансфіковані вектором або експресуючою касетою, що містить послідовність нуклеїнових кислот, що кодує рецептор. Клітини вирощували в умовах, що сприяють експресії рецептора, і забезпечували контакт із зв'язуванням в умовах, що сприяють зв'язуванню. Зв'язування виявляли з використанням стандартних способів. Наприклад, ступінь зв'язування може бути визначений стосовно відповідного контролю. Таким чином, клітинна фракція, така як мембранна фракція, що містить рецептор, може бути використана в цільних клітинах або їхніх фрагментах.

Визначення зв'язування або утворення комплексів між сполуками за винаходом і хемокиновими рецепторами може проводитися прямо або опосередковано. Наприклад, сполука може бути позначена прийнятною міткою (наприклад, флуоресцентною міткою, міткою, ізотопною міткою, ферментною міткою і подібними мітками) і зв'язування може бути визначено шляхом виявлення мітки. Специфічне і/або конкурентне зв'язування може бути визначено конкурентними дослідженнями або дослідженнями, що заміщують, з використанням немічених агентів або лігандів як конкурентів.

Активність агентів, що тестуються, як антагоністів оцінювали як концентрацію інгібітору, необхідну для 50% інгібування (величина  $IC_{50}$ ) специфічного зв'язування у використовуваних аналізах рецепторного зв'язування, наприклад,  $^{125}I$ -міченого MCP-1, як ліганду, і мононуклеарних клітин периферичної крові (PBMCs), отриманих з нормальної цільної людської крові за допомогою центрифугування в градієнті щільності. Специфічне зв'язування звичайно визначають як загальне зв'язування (наприклад, загальна кількість імпульсів в хвилину на фільтрах) мінус неспецифічне зв'язування. Неспецифічне зв'язування визначають як кількість імпульсів в хвилину, що продовжує визначатися в присутності надлишку неміченого конкурента (наприклад, MCP-1).

PBMCs людини, описані вище, використовували у відповідних дослідженнях зв'язування. Наприклад, від 200000 до 500000 клітин інкубували з  $^{125}I$ -міченими MCP-1, від 0,1 до 0,2нМ, з або без неміченого конкурента (10нМ MCP-1), або з різними концентраціями сполуки, що тестується.  $^{125}I$ -мічені MCP-1 можуть бути отримані прийнятними способами або комерційно придбані (Perkin Elmer, Boston MA). Реакції зв'язування проводили в зв'язувальному буфері, від 50 до 250 мкл, що складався з 1М HEPES pH7,2, і 0,1% BSA (альбумін бичачої сироватки), протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Реакції зв'язування припиняли видаленням мембран швидкою фільтрацією через фільтри зі скловолокна (Perkin Elmer), які попередньо обробляли 0,3% поліетиленіміном або сольовим фосфатним буфером (PBS). Фільтри промивали приблизно 600 мкл зв'язувального буфера, що містив 0,5М NaCl або PBS, потім висушували, і кількість радіоактивності, що зв'язалася, визначали підрахунком у гамма-камері (Perkin Elmer).

Здатність сполук за винаходом бути антагоністами функції хемокинових рецепторів може бути також визначена дослідженням хемотаксису лейкоцитів, із застосуванням відповідних клітин. Прийнятні клітини включають, наприклад, лінії клітин, рекомбінантні клітини або ізольовані клітини, які експресують хемокинові рецептори (наприклад, CCR2) і схильні до хемотаксису, індукованому лігандами хемокинових рецепторів (наприклад, MCP-1). У дослідженні застосовували мононуклеарні клітини периферичної крові людини, у модифікації Boyden Chamber (Neuro Probe). 500000 клітин у середовищі DMEM, вільної від сироватки (In Vitrogen). інкубували з або без інгібіторів і нагрівали до 37°C. Камеру хемотаксису (Neuro Probe) також попередньо нагрівали. 400мкл нагрітих 10нМ MCP-1 додавали в нижню камеру всіх ямок з очікуваним негативним контролем, у який додавали DMEM. Восемимікронний мембранний фільтр (Neuro Probe) поміщали зверху і закривали кришку камери. Потім клітини додавали в отвори кришки камери, які були пов'язані з ямками камери під мембраною фільтра. Камеру інкубували при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> протягом 30 хвилин. Потім клітини аспірували, відкривали кришку камери і фільтр акуратно видаляли. Верхню частину фільтра промивали 3 рази PBS, а нижню частину залишали недоторканою. Фільтр висушували в потоці повітря і забарвлювали фарбою за Райтом-Гімзою (Sigma). Фільтри вивчали за допомогою мікроскопії. Ямки з негативним контролем служили тлом і їх віднімали із всіх значень. Антагоністичну активність визначали шляхом порівняння числа клітин, що мігрували в нижню камеру в ямках, що містили антагоніст, із числом клітин, що мігрували в нижню камеру в контрольних ямках з MCP-1.

Сполуки за даним винаходом визнавали активними, якщо вони мали значення  $IC_{50}$  у межах від, приблизно, 0,01 до, приблизно, 500нМ в аналізі зв'язування, наведеному вище. В аналізі хемотаксису активні сполуки мали значення  $IC_{50}$  у межах від, приблизно, 1 до, приблизно, 3000нМ.

Різні модифікації винаходу, на додаток до описаних тут, можуть проводитися фахівцями в цій галузі науки, виходячи з вищенаведеного опису. Всі такі модифікації також повинні бути включені в загальну формулу винаходу. Кожне посилення, згадане в даній заявці, у тому числі всі патенти, публікації і книги, включене сюди повністю як посилання.