

УКРАЇНА

(19) UA (11) 75590 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 333/20 (2006.01)

C07D 307/52 (2006.01)

C07D 407/06 (2006.01)

C07D 295/08 (2006.01)

C07D 209/08 (2006.01)

A61K 31/381

A61K 31/341

A61P 1/06 (2006.01)

A61P 1/10 (2006.01)

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ**

**ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**

ОПИС

ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОЛУКИ 1-[1-(ГЕТЕРО)АРИЛ-1-ПЕРГІДРОКСІАЛКІЛМЕТИЛ]-ПІПЕРАЗИНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, ЯКИЙ МІСТИТЬ ЦІ СПОЛУКИ

1

2

(21) 2002097386

(22) 11.09.2002

(24) 15.05.2006

(31) 101 45 044.3

(32) 13.09.2001

(33) DE

(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 г.

(72) Яссеранд Даніель , DE, Антель Йохен , DE, Санн Хольгер , DE, Райх Данія , DE, Преушофф Ульф , DE, Давід Самюель , DE, Брюкнер Райнхард , DE, Еекхаут Крістіан , DE

(73) СОЛВЕЙ ФАРМАС'ЮТИКАЛС ГМБХ, DE

(56) EA, 2 773, B1, 2002

EP, 0 474 561, A1, 1992

WO, 96/10568, A1, 1996

WO, 98/00398, A1, 1998

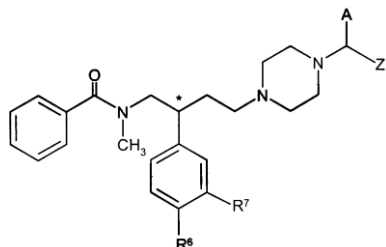
RU, 2 070 196, C1, 1996

RU, 2 114 828, C1, 1998

US, 6 147 083, A, 2000

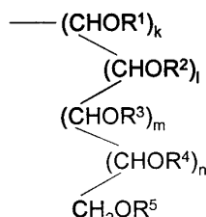
US, 5 710 169, A, 1998

(57) 1. Сполуки загальної формули I



(I),

у якій А означає нафтил, феніл, необов'язково заміщений гідроксигрупою, моно- або біциклічний гетероарил або необов'язково заміщений фенілом С₃-С₆алкеніл, Z означає підгрупу загальної формули



де R^1 означає водень або (нижч.)алканоїл або разом з одним із інших замісників з R^2 , R^3 , R^4 і R^5 може утворювати 5- або 6-членне кільце, що зв'язується містком, утвореним карбонілом, тіокарбонілом або метиленом, необов'язково заміщеним (нижч.)алкілом або C_4 - C_5 алкіленом,
 R^2 означає водень або (нижч.)алканоїл або разом з одним із інших замісників з R^1 , R^3 , R^4 і R^5 може утворювати 5- або 6-членне кільце, що зв'язується містком, утвореним карбонілом, тіокарбонілом або метиленом, необов'язково заміщеним (нижч.)алкілом або C_4 - C_5 алкіленом,
 R^3 означає водень або (нижч.)алканоїл або разом з одним із інших замісників з R^1 , R^2 , R^4 і R^5 може утворювати 5- або 6-членне кільце, що зв'язується містком, утвореним карбонілом, тіокарбонілом або метиленом, необов'язково заміщеним (нижч.)алкілом або C_4 - C_5 алкіленом,
 R^4 означає водень або (нижч.)алканоїл або разом з одним із інших замісників з R^1 , R^2 , R^3 і R^5 може утворювати 5- або 6-членне кільце, що зв'язується містком, утвореним карбонілом, тіокарбонілом або метиленом, необов'язково заміщеним (нижч.)алкілом або C_4 - C_5 алкіленом,
 R^5 означає водень або (нижч.)алканоїл або разом з одним із інших замісників з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 може утворювати 5- або 6-членне кільце, що зв'язується

C2⁽¹³⁾

(11) 75590

UA⁽¹⁹⁾

містком, утвореним карбонілом, тіокарбонілом або метиленом, необов'язково заміщеним (нижч.) алкілом або C_4 - C_5 алкіленом, k означає 0 або 1,

l означає 0 або 1,

т означає 0 або 1 і

n означає 0 або 1,

R⁶ означає галоген або водень, і

R⁷ означає галоген або водень, а також фізіологічно прийнятні кислотнo-адитивні солі сполук формули I.

2. Сполуки за п. 1, де А означає тіофен або фуран.

3. Сполуки за п. 1, де k дорівнює 1, а n дорівнює 0.

4. Сполуки за п. 1, де кожний з радикалів R^6 і R^7 означає хлор.

5. Сполуки за п. 1, де хіральний центр *C має S-конфігурацію.

6. Сполуки формули І за будь-яким з попередніх пунктів, вибрані з групи, яка включає:

N-((2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-{4-[(2S,3R,4R)-2,3,4,5-тетрагідрокси-1-(3-тієніл)пентил]-1-піперазиніл}бутил)-N-метилбензамід:

підпаразитинілбутил)-N-метилбензамід;
N-((2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-{4-[(2S)-2,3-
дигідрокси-1-(2-фурил)пропіл]-1-
підпаразитинілбутил)-N-метилбензамід:

1-піперазиніл]-3-(2-фурил)пропілпиретат:

1-піперазиніл)-5-(2-фурил)пропілацетат,
N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(4-{2-фурил[(4S)-2-
оксо-1,3-діоксолан-4-іл]метил}-1-
піперазиніл)бутил)-N-метилбензамід:

N-((2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-{4-[(1S,2R)-2,3-дигідрокси-1-(3-тієніл)пропіл]-1-піперазиніл}бутил)-N-метилбензамід:

N-((2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-{4-[(2S)-2,3-дигідрокси-1-(3-фурил)пропіл]-1-піперазиніл}бутил)-N-метилбензамід:

N-((2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-{4-[(2R,3R,4R)-2,3,4,5-тетрагідрокси-1-(3-тієніл)пентил]-1-піперазиніл}бутил)-N-метилбензамід;

N-((2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-{4-[(2S,3R,4R)-2,3,4,5-тетрагідрокси-1-(2-фурил)пентил]-1-піперазиніл}бутил)-N-метилбензамід;

N-((2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-{4-[(2R)-2,3-дигідрокси-1-(3-тієніл)пропіл]-1-піперазиніл}бутил)-N-метилбензамід;

N-((2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-{4-[(2R,3S,4S)-2,3,4,5-тетрагідрокси-1-(3-тієніл)пентил]-1-піперазиніл}бутил)-N-метилбензамід;

піперазиніл}бутил)-N-метилбензамід;
N-((2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[4-[(2S,3R,4R)-
2,3,4,5-тетрагідроксиацетил-1-(3-тієніл)пентил]-1-
піперазиніл}бутил)-N-метилбензамід:

N-((2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-{4-[(2S,3R)-2,3,4-тригідрокси-1-(3-тієніл)бутил]-1-піперазиніл}бутил)-N-метилбензамід і

N-((2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-{2-фурил[(4S)-2-тіоксо-1,3-діоксолан-4-іл]метил}-1-піперазиніл)бутил)-N-метилбензамід.

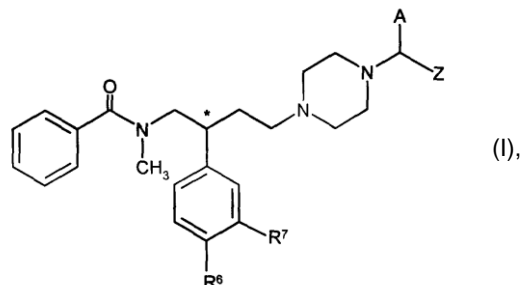
7. Лікарський засіб, який містить фармакологічно ефективну кількість сполуки за п. 1 і звичайні фармацевтичні допоміжні речовини і/або носії.

8. Застосування сполук за п. 1 для одержання фармацевтичних композицій, призначених для лікування і/або профілактики у свавців і людей функціональних або запальних порушень у нижній ділянці кишечника, що супроводжуються підвище-

ною хворобливою чутливістю і/або порушенням проходження випорожнень в області ободової кишки.

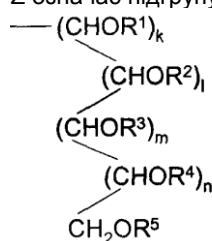
9. Застосування за п. 8, де порушення являє собою синдром подразненого кишечника (IBS).

10. Спосіб одержання сполук загальної формули I



у якій А означає нафтил, феніл, необов'язково заміщений гідроксигрупою, моно- або біциклічний гетероарил або необов'язково заміщений фенілом C₂-C₆алкєніл.

Z означає підгрупу загальної формули



де R^1 означає водень або (нижч.)алканол або разом з одним із інших замісників з R^2 , R^3 , R^4 і R^5 може утворювати 5- або 6-членне кільце, що зв'язується містком, утвореним карбонілом, тіокарбонілом або метиленом, необов'язково заміщеним (нижч.)алкілом або C_4 - C_5 алкіленом.

R^2 означає водень або (нижч.)алканойл або разом з одним із інших замісників з R^1 , R^3 , R^4 і R^5 може утворювати 5- або 6-членне кільце, що зв'язується містком, утвореним карбонілом, тіокарбонілом або метилом, неовб'язково заміщеним (нижч.)алкілом або C_4 - C_5 алкіленом.

R^3 означає водень або (нижч.)алканойл або разом з одним із інших замісників з R^1 , R^2 , R^4 і R^5 може утворювати 5- або 6-членне кільце, що зв'язується містком, утвореним карбонілом, тіокарбонілом або метилом, неовб'язково заміщеним (нижч.)алкілом або C_4 - C_5 алкіленом.

R^4 означає водень або (нижч.)алканойл або разом з одним із інших замісників з R^1 , R^2 , R^3 і R^5 може утворювати 5- або 6-членне кільце, що зв'язується містком, утвореним карбонілом, тіокарбонілом або метилоном, неовб'язково заміщеним (нижч.)алкілом або C_4 - C_6 алкіленом.

R^5 означає водень або (нижч.)алканол або разом з одним із інших замісників з R^1 , R^2 , R^3 і R^4 може утворювати 5- або 6-членне кільце, що зв'язується містком, утвореним карбонілом, тіокарбонілом або метиленом, неонов'язково заміщеним (нижч.)алкілом або C_4 - C_5 алкіленом.

к означає 0 або 1,

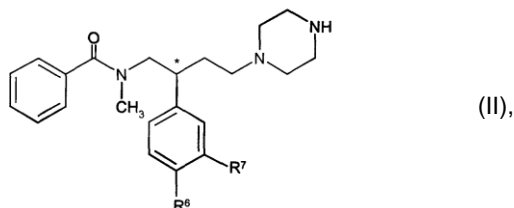
l означає 0 або 1,

т означає 0 або 1 і

n означає 0 або 1.

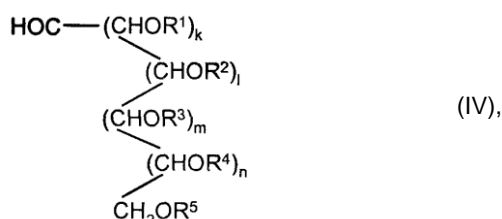
R⁶ означає галоген або водень, і

R^7 означає галоген або водень, а також їх фізіологічно прийнятних солей, що полягає в тому, що сполуки загальної формули II



у якій R^6 і R^7 мають вказані вище значення, піддають взаємодії зі сполукою загальної формули III $A-B(OH)_2$ (III),

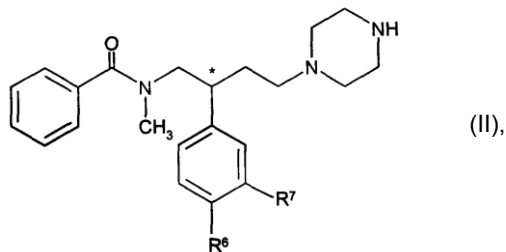
у якій A має вказане вище значення, і зі сполукою загальної формули IV



у якій $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, k, l, m$ і n мають вказані вище значення, і потім в отриманій сполуці формули I, де щонайменше один замісник з R^1, R^2, R^3, R^4 і R^5 означає водень, взаємодією зі сполукою загальної формули VIII, R^8-COOH (VIII)

у якій R^8 означає алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить 1-3 атоми вуглецю, при необхідності ацилюють підгрупу Z, або в отриманій сполуці формули I, де щонайменше два замісники з R^1, R^2, R^3, R^4 і R^5 означають водень, взаємодією з реакційноздатною еквівалентною з точки зору синтезу карбонільною або тіокарбонільною сполукою карбонілюють, відповідно тіокарбонілюють підгрупу Z, або отриману сполуку формули I, де щонайменше два замісники з R^1, R^2, R^3, R^4 і R^5 означають водень, взаємодією підгрупи Z з ди(нижч.)алкілкетоним або з C_5 - C_6 циклоалкілкетоним перетворюють у 5- або 6-членне кільце, що зв'язується містком, утвореним метиленом, необов'язково заміщеним (нижч.)алкілом або C_4 - C_5 алкіленом, і отриману сполуку формули I при необхідності переводять у її кислотно-адитивну сіль або кислотно-адитивну сіль перетворюють у вільну сполуку формули I.

11. Сполуки загальної формули II



у якій R^6 означає галоген або водень, а R^7 означає галоген або водень.

Даний винахід стосується нових, які мають антагоністичну активність у відношенні рецепторів тахікініну 1-[1-(гетеро)арил-1-пергідроксіалкілметил]піперазинових сполук, а також лікувальні засоби, що містять ці сполуки. Винахід стосується також способу одержання вищевказаних нових піперазинових сполук і проміжних продуктів, які використовуються при здійсненні цього способу.

До тахікінінів належать такі нейропептиди, як речовина P, нейрокінін A та нейрокінін B, які зустрічаються в природних умовах. Тахікініни діють як агоністи рецепторів, що присутні в організмі великих ссавців і людей, таких як рецептори нейрокініну 1 (NK-1), нейрокініну 2 (NK-2) і нейрокініну 3 (NK-3). Отримані штучним шляхом сполуки, які мають антагоністичну активність у відношенні рецепторів тахікініну, звичайно класифікують відповідно до їх відносної здатності зв'язуватися з одним або декількома з трьох вказаних вище підтипів. Тахікініни беруть участь у фізіологічних процесах, наприклад відіграють важливу роль у передачі больового імпульсу, при блювоті, нейрогенних запаленнях, запаленнях сечового міхура, запальних захворюваннях суглобів або при астматичних ускладненнях.

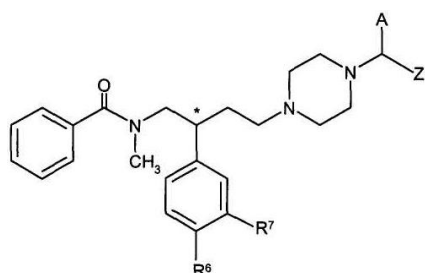
З ЕР 0474561 A1 вже відомі, зокрема, піперазинові похідні, які мають активність як антагоністи рецептора NK-2.

У WO 96/10568 описані інші піперазинові похідні, які можуть мати активність як антагоністи рецепторів тахікініну.

В основу даного винаходу була покладена задача одержати нові діючі речовини, що володіли би властивостями антагоністів рецепторів тахікініну і поліпшеним профілем дії і які можна було б застосовувати насамперед для лікування периферичних порушень, таких як функціональні і запальні порушення шлунково-кишкового тракту.

При створенні винаходу несподівано було встановлено, що група нових 1-[1-(гетеро)арил-1-пергідроксіалкілметил]піперазинових сполук має антагоністичні властивості у відношенні рецепторів тахікініну, насамперед антагоністичні властивості у відношенні рецептора NK-2, а також має яскраво виражену дію на периферичну ділянку. Унаслідок цього група запропонованих за винаходом сполук найбільше придатна для лікування периферичних порушень, у яких тахікініни, насамперед нейрокінін A, беруть участь як медіатори, наприклад для лікування і/або профілактики функціональних і запальних порушень шлунково-кишкового тракту. У контексті даного опису поняття "(гетеро)арил" може позначати як арильні, так і гетероарильні радикали.

Об'єктом винаходу є нові 1-[1-(гетеро)арил-1-пергідроксіалкілметил]піперазинові сполуки загальної формули I

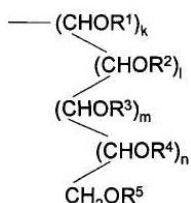


I

у якій

A означає нафтил, феніл, необов'язково заміщений гідроксигрупою, моно-або біциклічний гетероарил або необов'язково заміщений фенілом C₃-C₆алкеніл,

Z означає підгрупу загальної формули



де

R¹ означає водень або (нижч.)алканоїл або разом з одним із інших замісників з кількості R², R³, R⁴ і R⁵, може утворювати 5- або 6-членне кільце, що зв'язується містком, утвореним карбонілом, тіокарбонілом або метиленом, необов'язково заміщеним (нижч.)алкілом або C₄-C₅алкіленом,

R² означає водень або (нижч.)алканоїл або разом з одним із інших замісників з кількості R¹, R³, R⁴ і R⁵ може утворювати 5- або 6-членне кільце, що зв'язується містком, утвореним карбонілом, тіокарбонілом або метиленом, необов'язково заміщеним (нижч.)алкілом або C₄-C₅алкіленом,

R³ означає водень або (нижч.)алканоїл або разом з одним із інших замісників з кількості R¹, R², R⁴ і R⁵ може утворювати 5- або 6-членне кільце, що зв'язується містком, утвореним карбонілом, тіокарбонілом або метиленом, необов'язково заміщеним (нижч.)алкілом або C₄-C₅алкіленом,

R⁴ означає водень або (нижч.)алканоїл або разом з одним із інших замісників з кількості R¹, R², R³ і R⁵ може утворювати 5- або 6-членне кільце, що зв'язується містком, утвореним карбонілом, тіокарбонілом або метиленом, необов'язково заміщеним (нижч.)алкілом або C₄-C₅алкіленом,

R⁵ означає водень або (нижч.)алканоїл або разом з одним із інших замісників з кількості R¹, R², R³ і R⁴ може утворювати 5- або 6-членне кільце, що зв'язується містком, утвореним карбонілом, тіокарбонілом або метиленом, необов'язково заміщеним (нижч.)алкілом або C₄-C₅алкіленом,

k означає 0 або 1,

l означає 0 або 1,

m означає 0 або 1 і

n означає 0 або 1,

R⁶ означає галоген або водень і

R⁷ означає галоген або водень,

а також фізіологічно прийнятні кислотні адитивні солі сполук формули I. Об'єктом винахо-

ду є надалі лікувальні засоби, що містять сполуки формули I. Об'єктом винаходу є також спосіб одержання сполук формули I і проміжні продукти, що використовують при здійсненні цього способу.

Якщо в сполуках формули I або в інших сполуках, що підпадають під обсяг даного винаходу, замісники представляють собою або містять (нижч.)алкіл, то він у кожному випадку може мати прямий або розгалужений ланцюг і містити від 1 до 4 атомів вуглецю. Якщо замісники в сполуках формули I означають галоген, то він може представляти собою фтор, хлор або бром. Кращим є хлор. Якщо замісники містять (нижч.)алканоїл, то він може мати прямий або розгалужений ланцюг і містити від 2 до 4 атомів вуглецю. Кращим (нижч.)алканоїлом є ацетил.

Підгрупа A переважно представляє собою моноциклічний гетероарил. Таким моноциклічним гетероарилом є передусім тіофен, фуран і пірол. Кращими є тіофен і фуран. Якщо A представляє собою біциклічний гетероарил, то кращими є бензотіофен, бензофуран і індол. Якщо A представляє собою C₃-C₆алкеніл, необов'язково заміщений фенілом, то алкеніловий ланцюг може бути прямим або розгалуженим і переважно представляє собою 1-алкеніл.

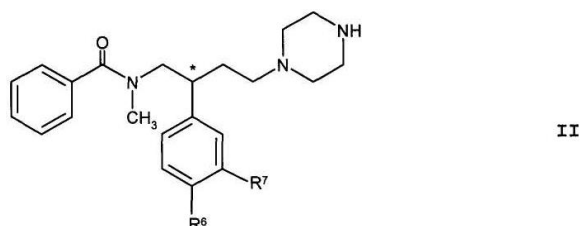
Якщо один із замісників, що відносяться до підгрупи Z, з кількості R¹, R², R³, R⁴ і R⁵ сумісно з одним із інших замісників цієї групи представляє собою 5- або 6-членне кільце, що зв'язується містком, утвореним необов'язково заміщеним (нижч.)алкілом або C₄-C₅алкіленом метиленом, то в цьому випадку кращими є 5- або 6-членне кільце, які зв'язуються містком, утвореним метиленом, 1,1-диметилметиленом, 1,1-спіро-тетраметилметиленом або 1,1-спіро-пентаметилметиленом. Відповідні 5-або 6-членні кільця, з'єднані карбонільним містком, називають циклічними карбонатами. Відповідні 5-або 6-членні кільця, зв'язані тіокарбонільним містком, називають циклічними тіокарбонатами. k переважно дорівнює 1. n переважно дорівнює 0. Кращими значеннями Z є, таким чином, необов'язково заміщений 1,2-діольний залишок, 1,2,3-тріольний залишок або 1,2,3,4-тетрольний залишок. Атоми вуглецю, які несуть замісники R¹, R², R³ і R⁴, є асиметричними й у кожному випадку можуть знаходитися в двох різних конфігураціях. Унаслідок цього Z може бути представлений в декількох стереоізомерних формах. Під обсяг даного винаходу підпадають поряд зі сполуками формули I, що містять суміші стереоізомерних форм підгрупи Z, також сполуки формули I, що містять чисті ізомери підгрупи Z. Кращими підгрупами Z є ксило-1,2,3,4-тетрагідроксибутил, ліксо-1,2,3,4-тетрагідроксибутил, арабіно-1,2,3,4-тетрагідроксибутил, трео-1,2,3-тригідроксипропіл, еритро-1,2,3-тригідроксипропіл, а також гліцери-1,2-дигідроксietил. Оптимальні результати досягаються переважно за наявності вуглеводів, вибраних з D-ряду вуглеводів, що входять до підгрупи Z. Кращими є чисті діастереоізомери підгрупи Z.

Найбільш кращими сполуками формули I є сполуки з групи, що включає

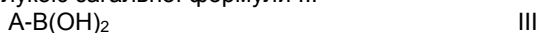
N-((2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-{4-[(2S,3R,4R)-2,3,4,5-тетрагідрокси-1-(тієніл)пентил]-1-

піперазиніл}бутил-N-метилбензамід,
 N-((2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-{4[(2S)-2,3-дигідрокси-1-(2-фурил)пропіл]-1-піперазиніл}бутил-N-метилбензамід,
 (2S)-2-(ацетилокси)-3-{4-[(3S)-4-[бензоіл(метил)аміно]-3-(3,4-дихлорфеніл)бутил]-1-піперазиніл}-3-(2-фурил)пропілацетат,
 N-[(2S)-2-(3,4)-дихлорфеніл)-4-(4-{2-фурил[(4S)-2-оксо-1,3-д1оксолан-4-іл]метил}-1-піперазиніл)бутил]-N-метилбензамід,
 N-((2S)-2-(3,4)-дихлорфеніл)-4-{4-[(1S,2R)-2,3-дигідрокси-1-(3-тієніл)пропіл]-1-піперазиніл}бутил-N-метилбензамід,
 N-((2S)-2-(3,4)-дихлорфеніл)-4-{4-[(2S)-2,3-дигідрокси-1-(3-фурил)пропіл]-1-піперазиніл}бутил-N-метилбензамід,
 N-((2S)-2-(3,4)-дихлорфеніл)-4-{4-[(2R,3R,4R)-2,3,4,5-тетрагідрокси-1-(3-тієніл)пентил]-1-піперазиніл}бутил-N-метилбензамід,
 N-((2S)-2-(3,4)-дихлорфеніл)-4-{4-[(2S,3R,4R)-2,3,4,5-тетрагідрокси-1-(2-фурил)пентил]-1-піперазиніл}бутил-N-метилбензамід,
 N-((2S)-2-(3,4)-дихлорфеніл)-4-{4-[(2R)-2,3-дигідрокси-1-(3-тієніл)пропіл]-1-піперазиніл}бутил-N-метилбензамід,
 N-((2S)-2-(3,4)-дихлорфеніл)-4-{4-[(2R,3S,4S)-2,3,4,5-тетрагідрокси-1-(3-тієніл)пентил]-1-піперазиніл}бутил-N-метилбензамід,
 N-((2S)-2-(3,4)-дихлорфеніл)-4-{4-[(2S,3R,4R)-2,3,4,5-тетрагідроксіяцетил-1-(3-тієніл)пентил]-1-піперазиніл}бутил-N-метилбензамід,
 N-((2S)-2-(3,4)-дихлорфеніл)-4-{4-[(2S,3R)-2,3,4-тригідрокси-1-(3-тієніл)бутил]-1-піперазиніл}бутил-N-метилбензамід
 N-((2S)-2-(3,4)-дихлорфеніл)-4-{2-фурил[(4S)-2-тіоксо-1,3-діоксолан-4-іл]метил}-1-піперазиніл}бутил-N-метилбензамід.

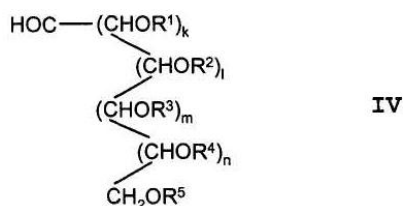
Сполуки формули I і їх кислотно-адитивні солі можна одержувати взаємодією сполуки загальної формули II,



у якій R^6 і R^7 мають вказані вище значення, зі сполукою загальної формули III

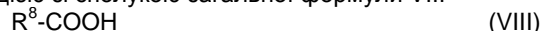


у якій A має вказане вище значення, і зі сполукою загальної формули IV



у якій $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, k, l, m$ і n мають вказані вище значення, і потім або в отриманій сполуці

формули I, в якій щонайменше один замісник з кількості R^1, R^2, R^3, R^4 і R^5 , означає водень, взаємодією зі сполукою загальної формули VIII



у якій R означає алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить 1-3 атоми вуглецю, при необхідності ацилюють підгрупу Z, або в отриманій сполуці формули I, де щонайменше два замісники з кількості R^1, R^2, R^3, R^4 і R^5 , позначають водень, взаємодією з реакційноздатною еквівалентною з точки зору синтезу сполукою карбонільною, відповідно тіокарбонільною підгрупу Z, або отриману сполуку формули I, де щонайменше два замісники з кількості R^1, R^2, R^3, R^4 і R^5 , позначають водень, взаємодією підгрупи Z з ди(нижч.)алкілкетонном або з C_5 - C_6 циклоалкілкетонном перетворюють в похідне з 5- або 6-членним кільцем, з'єднаним містком, утвореним метиленом, необов'язково заміщенням (нижч.)алкілом або C_4 - C_5 алкіленом, і отриману сполуку формули I при необхідності переводять у її кислотно-адитивну сіль або кислотно-адитивну сіль переводять у вільну сполуку формули I.

Описану вище реакцію можна здійснювати відомим методом в умовах реакції Манніха з бороновими кислотами [див., наприклад, N.A. Petasis і ін., Journal of the American Chemical Society 120 (1998) 11798-11799, WO 98/00398 або WO 00/24510]. Відповідно до цього сполуку формули II можна піддавати взаємодії за реакцією, проведеною в одній реакційній посудині, з бороновою кислотою формули III і вуглеводом формули IV, що при необхідності несе прийнятні захисні групи, у розчиннику, який є інертним в умовах реакції. Захисні групи, які можна застосовувати для вуглеводів, відомі та описані, наприклад, у [J.A.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", вид-во Plenum Press, 1973, або в T.W. Green, P.G. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", вид-во Wiley and Sons, 1999]. Як розчинники можна використовувати біполярні протонні органічні розчинники, такі як (нижч.)алканолі, наприклад C_1 - C_4 алканолі з прямим або розгалуженим ланцюгом, переважно етанол, або суміші вказаних вище розчинників з водою або з біполярними апротонними розчинниками, такими як (нижч.)галоалкани, переважно дихлорметан. Реакцію доцільно проводити при температурі в інтервалі від кімнатної до температури кипіння розчинника або суміші розчинників. Сполуки формул II, III і IV переважно піддавати взаємодії між собою у вказаному порядку. Разом з тим сполуку формули II можна також спочатку піддавати взаємодії зі сполукою формули IV, а потім зі сполукою формули III. Новий хіральний центр, що утворюється за результатами такої реакції сполучення, який несе підгрупи A і Z у сполуках формули I в значній мірі утворюється за даними аналізу діастереоізомерів переважно у вигляді "анти"-продукту.

Сполуки формули I, що мають у підгрупі Z щонайменше одну вільну гідроксигрупу, можна потім при необхідності піддавати взаємодії зі сполуками формули VIII, у результаті чого відбувається ацилювання вільних гідроксигруп у підгрупі Z. Як правило, у цих умовах відбувається перацилювання вільних гідроксигруп у підгрупі Z. Як ацилюючий

агент при цьому можна використовувати кислоти формули VIII або їх реакційноздатні похідні. Як реакційноздатні похідні можна застосовувати насамперед ангідриди кислот і галогенангідриди кислот. Ацилювання можна проводити з застосуванням інертного в реакційних умовах органічного розчинника, переважно при температурі від -20°C до кімнатної температури. Як розчинник при цьому можна використовувати насамперед ароматичні вуглеводні, такі як бензол або толуол, циклічні або такі, що мають розімкнутий ланцюг ди(нижч.)алкілові ефіри, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран (ТГФ) або діоксан, частково галогеновані (нижч.)вуглеводені, такі як дихлорметан, або суміш цих розчинників. Якщо як ацилюючий агент використовують ангідрид або галогенангідрид кислоти формули VIII, то ацилювання доцільно проводити в присутності зв'язуючого кислоту реагенту. Як подібний зв'язуючий кислоту реагент можна застосовувати розчинні в реакційній суміші нуклеофільні органічні основи, такі як піридин, триетиламін або 4-диметиламінопіридин. Застосовані в надлишку органічні основи можуть служити як розчинники.

Сполуки формули I, що мають у підгрупі Z щонайменше дві вільні гідроксильні групи, можна після їх одержання описаним вище методом при необхідності піддавати взаємодії не зі сполуками формули VIII, а з реакційноздатними, еквівалентними з точки зору синтезу карбонільними або тіокарбонільними сполуками, що дозволяє карбонілювати, відповідно тіокарбонілювати підгрупи Z. Таку взаємодію можна здійснювати відомим методом. Так, наприклад, сполуку формули I можна піддавати реакції в інертному в реакційних умовах органічному розчиннику. Як приклад реакційноздатних, еквівалентних з точки зору синтезу карбонільних сполук, можна назвати фосген або реагуючі по типу фосгену сполуки, такі як біс(трихлорметил)карбонат (трифосген), трихлорметилловий ефір хлормурашиної кислоти (дифосген) або насамперед карбонілдіімідазол. Для застосування як реакційноздатної, еквівалентної з точки зору синтезу тіокарбонільної сполуки придатний насамперед N,N'-тіокарбонілдіімідазол. У реакційну суміш доцільно додавати зв'язуючий кислоту реагент. Як такі зв'язуючі кислоту реагенти можна застосовувати зв'язуючі кислоту реагенти, що вказані вище при опису взаємодії сполук формули I зі сполуками формули VIII. Реакцію переважно здійснюють при температурі від -20°C до кімнатної температури.

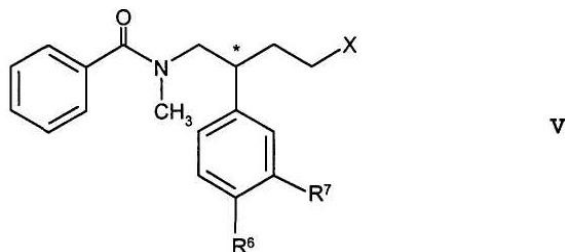
В сполуках формули I, які несуть у підгрупі Z щонайменше дві вільні гідроксигрупи, після їх одержання описаним вище способом підгрупу Z можна при необхідності піддавати взаємодії не зі сполуками формули VIII або з реакційноздатними, еквівалентними з точки зору синтезу карбонільними або тіокарбонільними сполуками, а з ди(нижч.)алкілкетонами або C_5 - C_6 циклоалкілкетонами з одержанням похідного з 5- або 6-членним кільцем, зв'язаного містком, утвореним метиленом, необов'язково заміщенням (нижч.)алкілом або C_4 - C_5 алкіленом. Кращим ди(нижч.)алкілкетонами для застосування у вищевказаних цілях є ацетон. Кращими C_5 -

C_6 циклоалкілкетонами є цикlopentanон і циклогексанон.

Якщо потрібно одержати сполуки формули I, де замісники R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і/або R^5 , що входять до підгрупи Z, мають відмінні від водню значення, слід виходити переважно з вуглеводневих сполук формули IV, які щонайменше в α -положенні відносно альдегідної функціональної групи містять вільні гідроксигрупи. При цьому доцільно використовувати сполуки формули IV, у якій R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і R^5 означають водень. Потім вільні гідроксигрупи можна при необхідності піддавати описаним вище методом ацилюванню, карбонілюванню, тіокарбонілюванню або взаємодії з придатним для цього кетоном.

Сполуки формули II є новими сполуками, що переважно придатні для використання як проміжних продуктів при одержанні нових діючих речовин, наприклад, для одержання сполук формули I, які мають антагоністичну активність у відношенні рецепторів тахікініну.

Сполуки формули II можна одержувати взаємодією сполуки загальної формули V

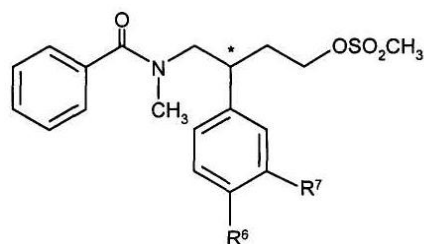


у якій R^6 і R^7 мають вказані вище значення, а X означає галоген, насамперед йод, із захищеним піперазиновим похідним загальної формули VI



у якій SG означає захисну групу, що вилучається, насамперед трет-бутоксикарбоніл, з наступним видаленням захисної групи SG відомим методом. Вищевказану реакцію можна проводити в інертному в реакційних умовах органічному розчиннику, такому як ароматичний вуглеводень, насамперед толуол, або в циклічному або такому, що має розімкнутий ланцюг ди(нижч.)алкіловому ефірі, насамперед ТГФ, або переважно в суміші вказаних розчинників і в присутності основи. Як основи при цьому можна застосовувати нуклеофільні органічні основи, які містять азот, такі як третинні (нижч.)аліламіни, наприклад триетиламін. Реакцію доцільно проводити при температурі від 50 до 100°C , переважно від приблизно 70 до 90°C .

Сполуки формули V можна одержувати здійснюваною за відомим методом взаємодією сполук загальної формули VII



VII

у якій R^6 і R^7 мають вказані вище значення, з галогенідом лужного металу загальної формули MX , де M означає лужний метал, насамперед натрій, а X має вказане вище значення і насамперед означає йод. Сполуки формули VII і їх стереоізомерні форми відомі, наприклад, із заявки EP 0474561 A1, і їх можна одержувати способом, описаним у вказаній заявці, або аналогічним до цього способом.

Сполуки формул III, IV і VI є відомими або їх можна одержувати з відомих сполук за методами, відомими фахівцям у даній галузі. Кращими для застосування сполуками формули IV є D-кіслюза, D-ліксоза, D-арабіноза, D-треоза, D-еритроза, а також D- і L-гліцеринальдегід.

Сполуки формули I можна виділяти з реакційної суміші й очищати відомими методами. Кисотно-адитивні солі можна звичайним шляхом перетворювати у вільні основи, а останні при необхідності за допомогою відомих методів переводити у фізіологічно прийнятні кисотно-адитивні солі. Фізіологічно прийнятними солями сполук формули I є їх звичайні солі з неорганічними кислотами, такими як, наприклад, сірчана кислота, фосфорні кислоти або галогеноводневі кислоти, переважно хлористоводнева кислота, з органічними кислотами, такими як, наприклад, з нижчими аліфатичними моно-, ди- або трикарбоновими кислотами, зокрема малеїнова кислота, фумарова кислота, молочна кислота, винна кислота, лимонна кислота, із сульфоновими кислотами, такими як, наприклад, (нижч.)алкансульфонові кислоти, зокрема метансульфорова кислота або трифторметансульфорова кислота, або з бензолсульфоновими кислотами, необов'язково заміщеними в бензольному кільці галогеном або (нижч.)алкілом, такими як, наприклад, пара-толуолсульфорова кислота.

Сполуки формули I містять у γ -положенні відносно атома азоту, який знаходиться у 4-му положенні піперазинового кільця, асиметричний атом вуглецю, а саме, атом вуглецю *C , який несе фенільне кільце, заміщене залишками R^6 і R^7 . Сполуки формули I завдяки присутності цього асиметричного атома вуглецю і присутності асиметричних атомів вуглецю, що несуть підгрупи A і Z, а також завдяки наявності за певних умов асиметричних атомів вуглецю, що входять до підгрупи Z, можуть бути представлені в різних стереоізомерних формах. До обсягу даного винаходу включені і суміші оптичних ізомерів, і чисті ізомери сполук формули I. Кращими є сполуки формули I, в яких атом вуглецю *C , що несе фенільне кільце, заміщене залишками R^6 і R^7 , мають S-конфігурації. У тому випадку, якщо при синтезі сполук формули I застосовують суміші оптичних ізомерів вихідних

сполук, наприклад сполук формули II або сполук формули IV, то сполуку формули I також одержують у вигляді сумішей оптичних ізомерів. Використання вихідних сполук, які мають однакову стереохімічну будову, дозволяє одержувати сполуки формули I, які також мають однакову стереохімічну будову. Сполуки формули I, які мають однакову стереохімічну будову, можна одержувати відомими методами із сумішей оптичних ізомерів, наприклад хроматографічним розділенням на хіральних розділювальних матеріалах або взаємодією з придатними для цього оптично активними кислотами, наприклад з винною кислотою або камфор-10-сульфоною кислотою, і наступним розділенням утворених діастереоізомерних солей на оптично активні антиподи за допомогою фракціонованої кристалізації.

Сполуки формули I і їх кисотно-адитивні солі мають властивості антагоністів рецепторів тахікініну і тому придатні для лікування у великих ссавців, насамперед у людей, хворобливих станів, в яких тахікінін беруть участь як медіатори. Запропонована у винаході група сполук відрізняється найбільш сприятливим профілем дії, що характеризується високовибірковою афінністю до рецепторів NK-2. Крім того, запропонована у винаході група сполук характеризується гарною переносністю навіть протягом тривалого періоду їх застосування, а також порівняно гарною доступністю при пероральному введенні. Сполуки формули I завдяки їх профілю дії придатні насамперед для інгібування процесів, у яких беруть участь тахікініни, які зв'язуються з рецепторами NK-2, такі як нейрокінін A. Сполуки формули I завдяки тому, що їх дія спрямована переважно на периферичну ділянку, придатні насамперед для лікування і/або профілактики у великих ссавців, насамперед у людей обох статей, функціональних або запальних порушень шлунково-кишкового тракту, що супроводжуються підвищенням хворобливим відчуттям і/або порушенням проходження випорожнень в ділянці обої кишки. До функціональних порушень шлунково-кишкового тракту, які можна лікувати за допомогою запропонованих у винаході сполук, відносяться насамперед порушення в нижній частині кишечника, відомі під назвою "Irritable Bowel Syndrome" (IBS) або синдром подразненого кишечника. Типові симптоми, що дозволяють діагностувати IBS, описані, наприклад, у [W.G. Thompson і ін., Gastroenterology International, 2, сс.92-95 (1989), або в W.G. Thompson і ін., GUT 45/11, сс.1143-1147 (1999)], і добре відомі серед фахівців під назвою "римські критерії". Відповідно до цього найбільш істотними симптомами IBS є болі у підчеревній ділянці, які, імовірно, обумовлені гіперсенситибілізацією вісцеральної аферентної нервової системи, і аномальні прояви процесу випорожнення, такі як запор, діарея або запор і діарея, що чергуються. До інших обумовлених запальними процесами порушень шлунково-кишкового тракту, на які запропонована у винаході група сполук дозволяє позитивно впливати, відносяться, наприклад, запальні порушення на ділянці тонкої і товстої кишки, що у більшості випадків має загальну назву запальних захворювань кишечника або "Inflammatory Bowel Disease" (IBD), наприклад ви-

разковий коліт і хвороба Крона. Крім того, сполуки, що запропоновані за винаходом, завдяки їх механізму дії можна застосовувати для лікування інших порушень, у яких тахікініни і насамперед нейрокінін А беруть участь як медіатори. До таких порушень відносяться, наприклад, нейрогенні запалення, запальні захворювання суглобів, такі як ревматоїдний артрит, астматичні ускладнення, алергійні порушення, порушення імунорегуляції, запалення сечового міхура, а також функціональна диспепсія.

Опис фармакологічних методів дослідження

Номери прикладів, що вказані нижче у фармакологічних дослідженнях для сполук формули I, які використовували як тестовані сполуки, відповідають наведеним далі прикладам одержання.

1. Оцінка здатності тестованої сполуки до зв'язування з рецепторами NK-2 в досліді *in vitro*

Афінність тестованих сполук до людських рецепторів NK-2 оцінювали у досліді *in vitro*. При цьому виявляли здатність тестованих сполук витиснути сполуку SR 48969 (саредутант), що використовується в якості контрольних лігандів та є антагоністом рецептора NK-2, з відповідного сайту зв'язування.

Зв'язування з рецепторами досліджували з використанням радіоактивно міченої сполуки [³H]-SR 48968 (фірма Amersham) як ліганду. В експерименті по оцінці зв'язування різні зразки препарату мембран клітин CHO (клітини яєчника китайського хом'ячка), які експресують людський рецептор NK-2 (отримані за методом, описаним в [Gerard і ін., Journal of Biological Chemistry, 265/33, сс.20455-20462 (1990)], інкубували протягом 90хв із розчином міченого ліганду, при цьому для інкубації використовували зразки без тестованої сполуки, і зразки, що мають тестовану сполуку в різних концентраціях. Після цього в зразках у кожному випадку шляхом фільтрації зв'язані з мембраною ліганди відокремлювали від вільних лігандів. Фракцію, що залишилася на фільтрі, кілька разів промивали буферним розчином, після чого за допомогою рідинного сцинтиляційного лічильника вимірювали її радіоактивність. За значення IC₅₀ приймали таку концентрацію кожної з тестованих сполук, яка приводила до половинного від максимального рівня витиснення зв'язаного контрольного ліганду. На основі конкретного значення IC₅₀ розраховували константу інгібування (значення K_i) тестованої сполуки і для подальших цілей виражають у вигляді величини її від'ємного логарифма (pK_i).

Афінність сполук із прикладів 1-39 до людських рецепторів NK-2 оцінювали в кожному випадку оцінювали проведенням щонайменше 3-кратних вимірів з використанням тестованих сполук в концентраціях від 10⁻⁶ до 10⁻¹⁰ молів/л. Оскільки проводили кілька вимірів, щораз визначали середнє значення. Для усіх вищевказаних тестованих сполук при використанні даної моделі дослідження значення pK_i складало щонайменше 7,0. Для сполук із прикладів 1-27 і 39 значення pK_i складало щонайменше 8,0. Для сполук із прикладів 1-6 і 39 значення pK_i складало щонайменше 9,0.

2. Оцінка функціонального антагонізму тестованих сполук у досліді *in vitro* на виділеній тканині морських свинок

Дію тестованих сполук як антагоністів рецепторів NK-2 оцінювали з використанням виділених, що містяться у насиченому киснем живильному розчині препаратів жовчного міхура морських свинок породи Pirbright-White. Для цього одну сторону препарату закріплювали за допомогою спеціальних затискачів для органів в живильному розчині, а іншу сторону прикріплювали за допомогою нитки до динамометра.

У цьому досліді присутні в препаратах жовчного міхура рецептори NK-2 стимулювали нейрокініном А (NKA, 0,1мкмоля/л), що є природним агоністом рецептора NK-2, і вимірювали обумовлену такою стимуляцією силу скорочення препаратів у мН (початкове значення). Після цього NKA вимивали з препаратів за допомогою розчину, який не містить NKA, і додавали тестовані сполуки в концентрації 10⁻⁷ молів/л. Після інкубації препаратів з тестованими сполуками протягом 2год знову вимірювали скорочення препаратів, яке ще виникло після повторного додавання NKA, і результати виражали у відсотках відносно до сили скорочення, яку обмірювали на початку експерименту, що обумовлена введенням тільки одного NKA. У наступних експериментах концентрацію тестованих сполук залежно від результату послідовно підвищували на цілий, відповідно половинний логарифмічний крок до тих пір, поки щонайменше при одній концентрації тестованої сполуки інгібування скорочення не досягало рівня, відповідно менше 50%-ного інгібування (аж до максимальної концентрації, що складає 10⁻⁵ молів/л). Для кожної концентрації розраховували середнє значення інгібування скорочення з використанням 2-4 препаратів. Як критерій для кожної з тестованих сполук розраховували концентрацію, що забезпечує 50%-не інгібування (IC₅₀). Дані для кожної тестованої сполуки виражали у вигляді значення pIC₅₀ [в молях/л], що представляє собою логарифм величини IC₅₀. При використанні такої моделі дослідження для тестованих сполук були отримані наведені в таблиці 1 значення pIC₅₀.

Таблиця 1

Функціональний антагонізм тестованих сполук у відношенні рецепторів NK-2 у досліді на виділеній тканині морських свинок

Приклад №	pIC ₅₀
1	9,8
7	9,6
9	9,3
13	9,4
14	8,7
17	9,7

3. Оцінка ефективності тестованих сполук як антагоністів рецепторів NK-2 у досліді *in vivo*

Активність тестованих сполук як антагоністів рецепторів NK-2 і NK-1 після їх внутрішньовенного (в.в.) і перорального (п.о.) введення досліджували в досліді *in vivo* на морських свинках, які були піддані дії наркозу. Розглянута модель дозволяє на одній тварині одночасно досліджувати

як антагоністичну дію у відношенні рецептора NK-2 у трьох різних системах організму (дихальні шляхи, ободова кишка і система кровообігу), так і антагоністичну дію у відношенні рецептора NK-1 (швидке падіння кров'яного тиску).

Морських свинко породи Pirbright-White вагою 500-700г піддавали наркозу за допомогою кетаміну/ксилазину (початкова доза 67/13мг/кг, підшкірно, потім при необхідності вводили додаткові дози). Тваринам вводили внутрішньовенний катетер для введення сполук і внутрішньоартеріальний катетер для виміру кров'яного тиску. Тварин переводили на штучну вентиляцію легень через введену в трахею канюлю і за допомогою датчика тиску реєстрували тиск дихання. Для манометричної реєстрації моторики ободової кишки за допомогою датчика тиску тваринам в дистальну ділянку ободової кишки вводили балонний катетер. У кожної тварини безупинно вимірювали кров'яний тиск, частоту серцевих скорочень, тиск дихання і тиск в ободовій кишці і дані реєстрували за допомогою самописця, а також за допомогою цифрової системи збору даних. Як дослідний подразник для стимуляції рецепторів NK-1 і NK-2 внутрішньовенно вводили у вигляді болюса (в.в.) нейрокінін А (NKA, 200пмолів/тварина). Таке введення NKA приводило до значного підвищення тиску дихання (в результаті скорочення бронхів) і тиску в ободовій кишці, а також до двофазного зниження кров'яного тиску. Перша фаза гіпотензії (фаза максимальної гіпотензії протягом першої хвилини після введення NKA) опосередковується рецепторами NK-1, тому що її можна цілком блокувати за допомогою анта-

гоністів, специфічних у відношенні рецепторів NK-1. На відміну від цього друга фаза уповільненої гіпотензії (фаза максимальної гіпотензії через 2-5хв) опосередковується рецепторами NK-2, тому що її можна блокувати за допомогою антагоністів, специфічних у відношенні рецепторів NK-2. Як характерні величини для кожного з вимірюваних параметрів, а саме, скорочення бронхів, тиску в ободовій кишці, а також опосередкованого рецептором NK-1, відповідно NK-2 зміни кров'яного тиску, приймали значення ED₅₀, тобто ті дози, тестованих сполук, які приводили до 50%-ного від вихідного значення зменшення реакції на введення дослідного стимулу NKA.

Спочатку антагоністичну дію тестованих сполук вивчали за кумулятивною схемою, при цьому дослідний стимул NKA вводили через 1хв після закінчення введення кожної з доз тестованих сполук. Значення ED₅₀, отримані на основі залежності дії від кумулятивної дози, наведені нижче в таблиці 2 (рядок 1). З метою додатково виявити залежність антагоністичної дії тестованих сполук від часу оцінювали дію дослідного стимулу NKA у різні моменти часу (через 1, 30, 60, 90, 120, 150 і 180хв) після введення тестованих сполук. Антагоністичну дію тестованих сполук оцінювали потім за площею під кривою (AUC від англ. "area under curve") за період часу після введення тестованих сполук, протягом якого проводили дослідження (при в.в. введенні: 120хв після введення, при п.о. введенні: 180хв після введення), при цьому отримані в результаті значення ED₅₀ наведені нижче в таблиці 2 (рядки 2 і 3).

Таблиця 2

Антагоністична дія тестованих сполук формули I у відношенні рецептора NK-2 у дослідах in vivo на морських свинках

ED ₅₀	Параметр	Пр.1	Пр.5	Пр.13	Пр.14	Пр.15
в.в. [мкмоля/кг] через 1хв (кумулятивна дія)	Тиск в ободовій кишці	0,017	0,041	0,019	0,042	0,041
	Опір диханню	0,033	0,106	0,048	0,078	0,079
	Кров'яний тиск	0,025	0,130	0,080	0,063	0,114
в.в. [мкмоля/кг], AUC через 120хв	Тиск в ободовій кишці	0,0009	0,014	0,018		0,009
	Опір диханню	0,008	0,008	0,023	-	0,042
	Кров'яний тиск	0,006	0,004	0,025	-	0,047
п.о. [мкмоля/кг], AUC через 180хв	Тиск в ободовій кишці	0,5	3,4	1,9	3,2	4,5
	Опір диханню	1,8	2,7	2,0	6,7	3,2
	Кров'яний тиск	2,7	7,6	24	9,4	8,6

Представлені в наведеній таблиці 2 результати вимірювань свідчать серед іншого про те, що сполуки з прикладів 1, 5, 13, 14 і 15 після їх в.в. введення в кумулятивних дозах (антагоністичну дію аналізували через 1хв після закінчення введення тестованої сполуки) виявляють яскраво виражену, антагоністичну у відношенні рецептора NK-2 дію на моторику ободової кишки, на запізнювання зниження кров'яного тиску і опір диханню.

Представлені в наведеній вище таблиці 2 результати вимірювань свідчать також про те, що вказані сполуки і насамперед сполука з прикладу 1, більш ефективно інгібує механізм дії рецептора NK-2 в ободовій кишці (переважна дія у відношенні ободової кишки), у порівнянні з інгібуючою дією

відповідно гіпотензивну активність рецептора NK-2, що скорочує бронхи. Запропоновані у винаході сполуки і насамперед сполука з прикладу 1 відрізняються також повільно наступаючою і тривалою дією.

Ні для однієї з досліджуваних сполук при їх застосуванні у відповідних дозах не була виявлена антагоністична дія у відношенні рецептора NK-1.

Сполуки формули I можна застосовувати у вигляді звичайних фармацевтичних композицій. Призначені дози при цьому можуть бути різними в кожному конкретному випадку і, як очевидно, змінюються в залежності від стану, що підлягає лікуванню, і сполуки, яка конкретно застосовується. У цілому для введення людині і великим ссав-

цям можна використовувати лікувальні форми, що мають вміст діючої речовини від 0,2 до 200мг, переважно від 1 до 50мг, з розрахунку на один прийом. Згідно з винаходом запропоновані у ньому сполуки можна переробляти зі звичайними фармацевтичними допоміжними речовинами і/або носіями у тверді або рідкі фармацевтичні композиції. Прикладом твердих лікарських препаратів можуть бути препарати для перорального введення, такі як таблетки, драже, капсули, порошки або гранули, а також супозиторії. До складу таких препаратів поряд зі звичайними фармацевтичними допоміжними речовинами, наприклад мастильними речовинами або розпушувачами для таблеток, можуть входити звичайні фармацевтичні неорганічні і/або органічні носії, такі як тальк, лактоза або крохмаль. Рідкі препарати, такі як суспензії або емульсії діючої речовини, можуть містити звичайні розріджувачі, такі як вода, олії і/або суспендувальні агенти, такі як поліетиленгліколь, і т.п. Крім того, додатково можна додавати інші допоміжні речовини, наприклад консерванти, смакові добавки і т.п.

Діючі речовини можна за відомою технологією змішувати і включати до складу фармацевтичної композиції в сполученні з фармацевтичними допоміжними речовинами і/або носіями. При виготовленні твердих лікарських форм діючу речовину можна, наприклад, звичайним методом змішувати з допоміжними речовинами і/або носіями і піддавати вологій або сухій грануляції. Гранулят або порошок можна безпосередньо розфасовувати в капсули або звичайним методом спресовувати в таблетки. При необхідності останні можна піддавати дражуванню відомим методом.

Нижче винахід більш докладно пояснюється на прикладах, що не обмежують його обсяг.

Приклад 1

N-((2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-{4-[(2S,3R,4R)-2,3,4,5-тетрагідрокси-1-(тієніл)пентил]-1-піперазиніл}бутил-N-метилбензамід

А) 45,0г N-[(2S)-(3,4-дихлорфеніл)-4-метансульфонілокси]-N-метилбензаміду розчиняли в атмосфері захисного газу в 550мл ацетону. До цього розчину додавали 84,6г NaI і суспензію, яка утворилася, перемішували при кімнатній температурі протягом 20год. Далі розчинник випарювали у вакуумі і утворений залишок розчиняли в 650мл метил-трет-бутилового ефіру (МТБЕ) і 500мл води. Після додавання 120г $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ водну фазу відокремлювали й органічну фазу, що залишилася, чотири рази промивали насиченим водним соляним розчином порціями по 100мл. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію і випарювали розчинник у вакуумі. Після сушіння утвореного залишку у вакуумі отримали 45,9г N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-йодбутил]-N-метилбензаміду у вигляді склоподібної сполуки, яку безпосередньо використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

Б) 15,38г N-трет-бутоксикарбонілпіперазину розчиняли при кімнатній температурі в атмосфері захисного газу в 200мл толуолу і змішували з 32мл триетиламіну. Розчин, що утворився, нагрівали до 84°C Потім до цього розчину повільно по краплях додавали 45,9г отриманого на попередній стадії йодиду, розчиненого в суміші 100мл ТГФ і 200мл

толуолу. Отриману в результаті реакційну суміш нагрівали до 80-85°C і витримували при цій температурі протягом 5год, а потім перемішували ще протягом 8год при кімнатній температурі. Суміш розчинників практично цілком випарювали у вакуумі й отриманий залишок розчиняли в 600мл етилового ефіру оцтової кислоти (ЕО). Після відділення утвореного осаду органічну фазу послідовно двічі промивали водою порціями по 100мл і 100мл 15%-ного водного розчину винної кислоти. Потім до органічної фази додавали 8,0г NaOH і знову двічі промивали водою порціями по 200мл води. Після сушіння органічної фази над сульфатом натрію і випарювання розчинника у вакуумі одержали 44,9г трет-бутил-4-[(3S)-4-[бензоіл(метил)аміно]-3-(3,4-дихлорфеніл)бутил]-1-піперазинкарбоксилату у вигляді маслянистої сполуки, що безпосередньо використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

В) 44,5г отриманої на попередній стадії піперазинкарбоксилатної сполуки розчиняли при кімнатній температурі в 600мл метанолу, додавали 150мл 6н. HCl і перемішували протягом 60год. Потім додавали 500мл води і метанольну фазу практично цілком випарювали у вакуумі. Водну фазу, що залишилася, екстрагували чотири рази ЕО порціями по 100мл і чотири рази МТБЕ порціями по 100мл. Після цього до водної фази додавали розчин 36,0г NaOH у 200мл води, і лужну водну фазу, що утворилася, ще двічі екстрагували ЕО порціями по 350мл. Об'єднані органічні фази промивали 100мл води, сушили над сульфатом натрію й упарювали у вакуумі. Після сушіння залишку одержали 25,8г N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(піперазиніл)бутил]-N-метилбензаміду у вигляді жовтуватого твердого масла, яке безпосередньо використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

Г) 25,0г отриманого на попередній стадії піперазинового похідного з вилученою захисною групою розчиняли при 30°C в атмосфері захисного газу в 250мл етанолу. Після нагрівання цього розчину до 50-60°C до нього додавали спочатку 10,0г тіофен-3-боронової кислоти, а потім 8,93г D-кислоти. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 15год, після чого перемішували при кімнатній температурі ще протягом 8год. Далі додавали 500мл води і суміш розчинників практично цілком випарювали у вакуумі. До залишку, що утворився, додавали 20мл 6н. HCl і послідовно промивали ЕО спочатку однократно порцією 200мл, а потім шестикратно порціями по 100мл. Додаванням відповідної кількості 4н. NaOH значення рН водної фази встановлювали на 9-10 і потім екстрагували 600мл дихлорметану. Органічну фазу відокремлювали, сушили над сульфатом натрію і на завершенні упарювали у вакуумі. В результаті одержали 32,0г вказаної в заголовку сполуки у вигляді аморфної твердої речовини.

Кут оптичного обертання $[\alpha]_D^{20} = -14,8^\circ$ (с=1 у метанолі).

¹H-ЯМР (d_6 -DMCO, 90°C): 3,81 (d, 1H); 4,15 (dd, 1H); 3,79 (dd, 1H); 3,66 (ddd, 1H); 3,48 (m, 2H); 7,12 (dd, 1H); 7,12 (d, 1H); 7,38 (dd, 1H).

Приклад 2

N-(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-{4[(2S)-2,3-

дигідрокси-1-(7-фурил)пропіл]-1-піперазиніл]бутил-N-метилбензамід

2,08г N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(піперазиніл)бутил]-N-метилбензаміду (одержано за описаною вище методикою згідно прикладу 1В) розчиняли в 100мл етанолу і нагрівали приблизно до 50°C. До цього розчину додавали 740мг 2-фуранборонової кислоти і 550мг 80%-ного розчину D-гліцеринальдегіду у воді. Розчин, що утворився, протягом 10год кип'ятили зі зворотним холодильником. Потім надлишок розчинника випарювали у вакуумі. Після очищення залишку за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (розчинник: дихлорметан/ЕтОН/НН₄ОН у співвідношенні 87:11:2) одержали 2,1г вказаної в заголовку сполуки у вигляді піни бежевого кольору.

Кут оптичного обертання $[\alpha]_D^{20} = -6,1^\circ$ (с=1 у метанолі).

¹Н-ЯМР (CDCl₃, кімнатна температура): 3,65 (d, 1H); 4,23 (ddd, 1H); 3,72 (dd, 1H); 3,78 (dd, 1H); 6,27 (d, 1H); 6,37 (1H); 7,42 (1H).

Приклад 3

(2S)-2-(ацетилокси)-3-{4-[(3S)-4-бензоіл(метил)аміно]-3-(3,4-дихлорфеніл)бутил]-1-піперазиніл}-3-(2-фурил)пропілацетат

До розчину 400мг N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-{4[(2S)-2,3-дигідрокси-1-(2-фурил)пропіл]-1-піперазиніл]бутил-N-метилбензаміда (одержаного за описаною вище методикою згідно прикладу 2) у 10мл піридину при кімнатній температурі додавали 1,5г ангідриду оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішували протягом 72год і зливали в розчин 2,2г Na₂CO₃ у 40мл води. Органічну фазу екстрагували за допомогою 60мл толуолу і толуольну фазу тричі промивали водою порціями по 30мл і двічі насиченим водним соляним розчином. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і випарювали розчинник у вакуумі. У результаті одержали 463мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді піни жовтуватого кольору.

$[\alpha]_D^{20} = +9,6^\circ$ (с=1 у метанолі).

¹Н-ЯМР (CDCl₃, КТ): 3,81 (d, 1H); 5,62 (ddd, 1H); 4,58 (dd, 1H); 4,21 (dd, 1H); 1,87 (s, 3H); 2,05 (s, 3H); 6,16 (d, 1H); 6,31 (1H); 7,35 (1H).

Приклад 4

N-[(2S)-2-(3,4)-дихлорфеніл)-4-(4-{2-фурил[(4S)-2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл]метил}-1-піперазиніл)бутил]-N-метилбензамід

До розчину 576мг N-[(2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-{4[(2S)-2,3-дигідрокси-1-(2-фурил)пропіл]-1-піперазиніл]бутил-N-метилбензаміду (одержаного за описаною вище методикою згідно прикладу 2) у 30мл безводного дихлорметану при кімнатній температурі додавали 124мг 4-диметиламінопіридину (ДМАП) і 410мг N-карбонілдіімідазолу. Реакційну

суміш перемішували протягом 15год при кімнатній температурі і потім додавали 3,7г силікагелю. Суспензію, що утворилася, перемішували ще протягом 1год, рідку фазу відокремлювали вакуум-фільтрацією і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок, що утворився, розчиняли в 50мл ЕО й органічну фазу п'ятикратно промивали сумішшю 50:50 (об./об.) 5%-ного водного розчину КН₂РО₄ і 1%-ного водного розчину К₂НРО₄ порціями по 10мл. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію і потім розчинник видаляли у вакуумі. У результаті одержали 460 мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді піни білого кольору.

¹Н-ЯМР (CDCl₃, КТ): 3,74 (d, 1H); 5,07 (ddd, 1H); 4,55 (dd, 1H); 4,48 (dd, 1H); 6,3 (d, 1H); 6,378 (1H); 7,41 (1H).

Отриману вказану в заголовку сполуку розчиняли в 4мл метанолу і додавали 0,31мл 1,6-молярного розчину НСІ у ізопропанолі. У результаті одержали дигідрохлорид вказаної в заголовку сполуки, $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$ (с=1 у метанолі).

За описаними у наведених вище прикладах методам або аналогічним їм методам можна одержувати також сполуки формули I, представлені в наведеній нижче таблиці 3.

Сполуки з прикладів 5-38, вказані в наведеній нижче таблиці 3, одержували за допомогою автоматизованого методу синтезу. Для цього для кожної партії в мікрореакційну посудину дозували по 200мкл 0,25н. водного видаткового розчину відповідної вуглеводної похідної сполуки формули IV і воду практично цілком випарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в 200мкл етанолу. До цього розчину додавали по 200мкл видаткового етанольного розчину рацемічного, відповідно енантіомерно чистого (див. відповідні дані в таблиці 3) N-[2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(1-піперазиніл)бутил]-N-метилбензаміду формули I з концентрацією 0,25моля/л, а також 200мкл 0,25н. видаткового етанольного розчину відповідної боронової кислоти (дигідроксиборонова сполука) формули III. Реакційну суміш спочатку нагрівали до 80°C і витримували при цій температурі протягом 2год, а потім охолоджували до кімнатної температури і змішували з 1мл етанолу. Після цього додавали 100мг основної іонообмінної смоли Amberjet® і реакційну посудину струшували протягом 2год. Іонообмінник відфільтровували, залишок двічі промивали етанолом порціями по 500мкл і розчинник досуха випарювали у вакуумі досуха. З метою визначити чистоту отриманого продукту, відповідно структуру отриманої сполуки з отриманого залишку без подальшого очищення, відбирали зразок для рідинної хроматографії високого дозволу (РХВД) і зразок для автоматичної мас-спектроскопії.

Таблиця 3

Інші сполуки формули I

Приклад	A	Z												Конф.г. *C	Сіль	MC [m/z]	
		R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	k	l	m	n	Конфігурація						
											CR ¹	CR ²	CR ³	CR ⁴			
5	3-тієніл	H	-	-	-	H	1	0	0	0	S	-	-	-	S	основа	576
6	3-фурил	H	-	-	-	H	1	0	0	0	S	-	-	-	S	основа	560
7	3-тієніл	H	H	H	-	H	1	1	1	0	S	R	R	-	RS	2ТФ	636
8	3-тієніл	H	-	-	-	H	1	0	0	0	S	-	-	-	RS	основа	576
9	3-тієніл	H	H	H	-	H	1	1	1	0	R	R	R	-	RS	2ТФ	636
10	2-фурил	H	H	H	-	H	1	1	1	0	S	R	R	-	S	основа	620
11	3-тієніл	H	-	-	-	H	1	0	0	0	R	-	-	-	RS	основа	576
12	3-тієніл	H	H	H	-	H	1	1	1	0	R	S	S	-	S	основа	636
13	2-фурил	H	H	H	-	H	1	1	1	0	S	R	R	-	RS	2Cl	620
14	3-тієніл	ацетил	ацетил	ацетил	-	ацетил	1	1	1	0	S	R	R	-	S	основа	804
15	3-тієніл	H	H	-	-	H	1	1	0	0	S	R	-	-	s	основа	606
16	3-тієніл	H	H	-	-	H	1	1	0	0	S	S	-	-	RS	основа	606
17	3-тієніл	H	H	H	-	H	1	1	1	0	R	S	R	-	RS	2ТФ	636
18	3-тієніл	H	-	-	-	H	1	0	0	0	RS	-	-	-	RS	2ТФ	576
19	2-тієніл	H	H	H	-	H	1	1	1	0	R	S	R	-	RS	2ТФ	636
20	3-тієніл	H	H	H	H	H	1	1	1	1	R	S	S	S	RS	2ТФ	666
21	3-тієніл	H	H	H	H	H	1	1	1	1	R	R	R	R	RS	2ТФ	666
22	2-тієніл	H	-	-	-	H	1	0	0	0	RS	-	-	-	RS	2Cl	576
23	3-тієніл	H	H	H	H	H	1	1	1	1	S	R	R	R	RS	Основа	666
24	2-тієніл	H	H	H	-	H	1	1	1	0	S	R	R	-	RS	2ТФ	*
25	феніл	H	H	H	-	H	1	1	1	0	S	R	R	-	RS	основа	630
26	3-тієніл	-	-	-	-	H	0	0	0	0	-	-	-	-	RS	основа	546
27	3-тієніл	H	H	H	-	H	1	1	1	0	R	R	S	-	RS	основа	636
28	3-тієніл	H	H	-	-	H	1	1	0	0	S	R	-	-	RS	основа	606
29	1-гексеніл	H	H	H	-	H	1	1	1	0	R	S	R	-	RS	основа	636
30	2-фурил	H	H	H	-	H	1	1	1	0	S	R	S	-	RS	2Cl	620
31	1-(4-феніл)бутеніл	H	H	H	-	H	1	1	1	0	R	S	R	-	RS	основа	684
32	4-метоксифеніл	H	-	-	-	H	1	0	0	0	S	-	-	-	S	основа	600
33	1-(4-феніл)бутеніл	H	H	H	-	H	1	1	1	0	S	R	R	-	RS	основа	684
34	3-тієніл	H	H	H	H	H	1	1	1	1	S	R	S	R	RS	основа	666
35	3-тієніл	H	H	H	H	H	1	1	1	1	S	S	R	R	RS	основа	666
36	1-(4-феніл)бутеніл	H	H	H	-	H	1	1	1	0	R	R	R	-	RS	основа	684
37	5-індоліл	H	H	H	-	H	1	1	1	0	S	R	R	-	RS	2Cl	**
38	2-нафтил	H	-	-	-	H	1	0	0	0	RS	-	-	-	RS	основа	620

Примітки:

ТФ означає трифторацетат;

МС означає мас-спектрометрію.

* Сполука з прикладу 24 характеризується наступними даними ¹H-ЯМР-спектра (CD₃OD): δ = 3,95 (d); 4,25 (d);

** Сполука з прикладу 24 характеризується наступними даними ¹H-ЯМР-спектра (CD₃OD): δ = 4,59 (b); 6,95 (b); 7,19 (b); 7,51 (d); 7,92 (b).

Приклад 39

N-((2S)-2-(3,4)-дихлорфеніл)-4-{2-фурил[(4S)-2-тіоксо-1,3-діоксолан-4-іл]метил}-1-піперазинілбутил-N-метилбензамід

До розчину 303мг N-((2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-{4[(2S)-2,3-дигідрокси-1-(2-фурил)пропіл]-1-піперазиніл}бутил-N-метилбензаміда (одержаного за описаною вище методикою згідно прикладу 2) у 10мл безводного дихлорметану додавали при кімнатній температурі 240мг N,N'-тіокарбонілдімідазолу. Реакційну суміш перемішували протягом 20год при кімнатній температурі

(КТ) і потім концентрували у вакуумі, що створений водоструминною помпою. Залишок, що утворився, розчиняли в 50мл ЕО й органічну фазу п'ятикратно промивали водою. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію і потім розчинник випарювали у вакуумі (спочатку утвореного за допомогою водоструминної помпи, а потім за допомогою масляної помпи). Після колоночної хроматографії утвореної піни жовтуватого кольору (стаціонарна фаза: силікагель; рухлива фаза: н-гексан/ацетон у співвідношенні 1:1) одержали 118мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді аморфної речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃, КТ): 3,79 (d, 1H); 5,10 (ddd, 1H); 6,27 (1H); 6,36 (1H).

Приклад I

Капсули, що містять N-((2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-{4-[(2S,3R,4R)-2,3,4,5-

25

тетрагідрокси-1-(тієніл)пентил]-1-
піперазиніл}бутил-N-метилбензамід

Виготовляли капсули, що мають наступний
склад з розрахунку на одну капсулу:

N-((2S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-{4- [(2S,3R,4R)-2,3,4,5-тетрагідрокси-1- (тієніл)пентил]-1-піперазиніл}бутил-N- метилбензамід	20мг
кукурудзяний крохмаль	60мг
лактоза	300мг
етилацетат	q.s.
Діючу речовину, кукурудзяний крохмаль і лак-	

75590**26**

тозу з використанням ЕО переробляли в гомоген-
ну пастоподібну суміш. Цю пасту подрібнювали і
одержаний гранулят клали на піддон і сушили при
45°C для видалення розчинника. Висушений гра-
нулят пропускали через подрібнювач і змішували в
змішувачі з наступними додатковими допоміжними
речовинами:

тальк	5мг
стеарат магнію	5мг
кукурудзяний крохмаль	9мг
і після цього розфасовували в капсули місткіс- тю 400мг (розмір капсул 0).	