



УКРАЇНА

(19) UA (11) 70961 (13) C2

(51) 7 C07D495/04,491/048,
A61K31/4355,31/4365МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТРИЦИКЛІЧНІ Δ3-ПІПЕРИДИНИ, КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ ТА СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІА-НТИ)

1

2

(21) 2001032000

(22) 01.10.1999

(24) 15.11.2004

(86) PCT/EP99/07420, 01.10.1999

(31) 98203371.4

(32) 06.10.1998

(33) EP

(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.

(72) Кенніс Людо Едмон, БЕ, Мертенс Жозефус

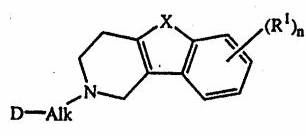
Каролус, БЕ, Брекен Міреї, БЕ

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., БЕ

(56) EP 0 206 225 A

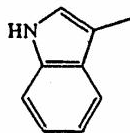
WO 98 45297 A

(57) 1. Трициклічні Δ3-піперидини формули

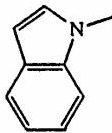


(I)

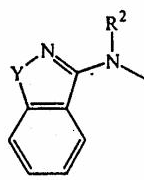
і їх N-оксидні форми, фармацевтично прийнятні адитивні солі та стереохімічно ізомерні форми, де:
Alk являє собою C₁₋₆алкандііл;
n являє собою 1 або 2;
X являє собою -O-, -S-, -S(=O)- або -S(=O)₂-;
кожний R¹ незалежно являє собою водень, гало-ген, C₁₋₆алкіл, нітро, гідрокси або C₁₋₄алкілокси;
D являє собою радикал формули



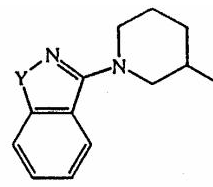
(a)



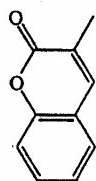
(b)



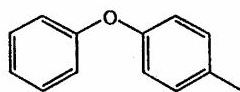
(c)



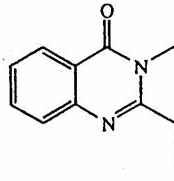
(d)



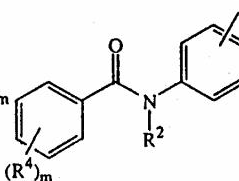
(e)



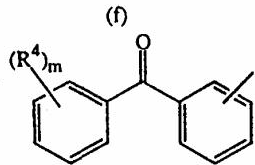
(f)



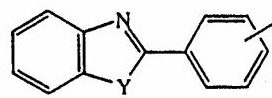
(g)



(h)



(i)



(j)

де кожний m незалежно являє собою 0, 1 або 2;
кожний Y незалежно являє собою -CH₂-, -O-, -S- або -NR³-;
R² та R³ кожний незалежно являє собою водень або C₁₋₆алкіл та

кожний R⁴ незалежно являє собою галоген або C₁₋₆алкіл.

2. Сполука за пунктом 1, де D являє собою радикал формули (a), (b), (c), (d), (e), (f) або (g), де m являє собою 0; кожний Y незалежно являє собою -CH₂-, -O-, -S- або -NR³- та

(13) C2

(11) 70961

(19) UA

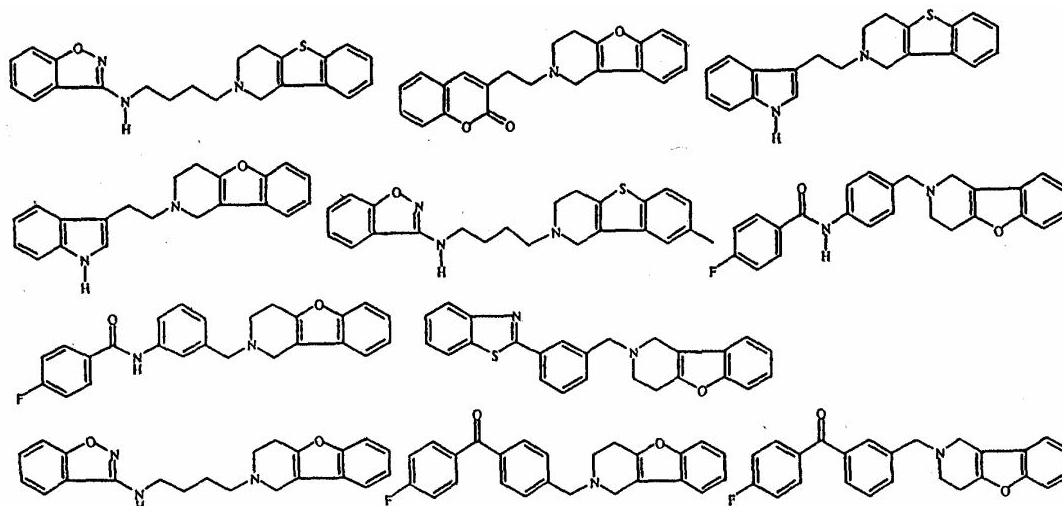
R^2 і R^3 кожний незалежно являє собою водень або C_{1-6} алкіл.

3. Сполука за будь-яким з пунктів 1 або 2, де n являє собою 1 та R^1 являє собою водень, хлор, фтор, метил, метокси або нітро.

4. Сполука за будь-яким з пунктів 1 - 3, де X являє собою -O- або -S-.

5. Сполука за будь-яким з пунктів 1 - 4, де Alk являє собою метилен, 1,2-етандііл, 1,3-пропандііл, 1,4-бутандііл або 1,5-пентандііл.

6. Сполука за пунктом 1, де сполука являє собою:

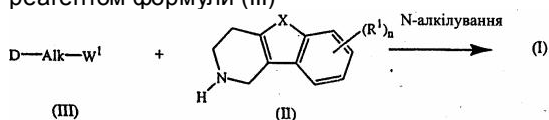


7. Сполука за будь-яким з пунктів 1-6 для використання як лікарського засобу.

8. Сполука за будь-яким з пунктів 1-6 для використання при виготовленні медикаменту для лікування депресії або хвороби Паркінсона.

9. Композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пунктів 1-6.

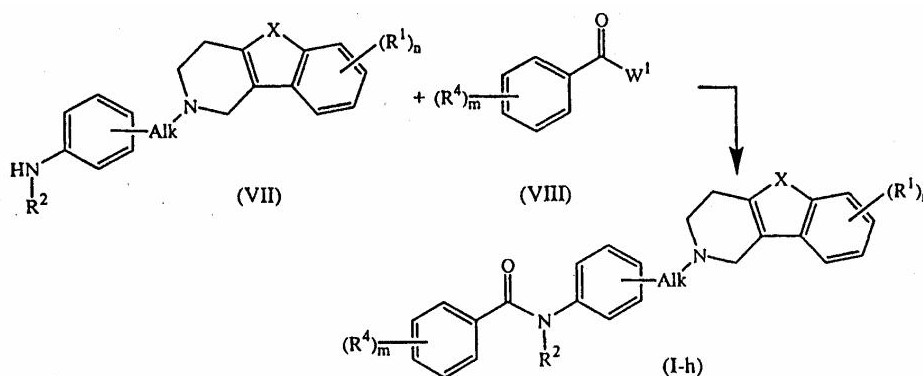
10. Спосіб одержання сполук за пунктом 1, який відрізняється тим, що проводять N-алкілювання проміжної сполуки формули (II) алкілувальним реагентом формули (III)



де W^1 являє собою прийнятну групу, що відходить та D, Alk, X, n та R^1 визначені у пункті 1, у реакцій-

но-інертному розчиннику, у присутності основи та необов'язково у присутності каталізатора, та, якщо потрібно, перетворюють сполуки формули (I) одна в іншу, використовуючи відомі з рівня техніки перетворення, та потім, якщо потрібно, перетворюють сполуки формули (I) у терапевтично активну нетоксичну кислотну-адитивну сіль шляхом обробки кислотою або у терапевтично активну нетоксичну основно-адитивну сіль шляхом обробки основою, або навпаки, перетворенням форми кислотно-адитивної солі у вільну основу шляхом обробки лугом, або перетворенням основно-адитивної солі у вільну кислоту шляхом обробки кислотою та, якщо потрібно, готують їх стереохімічно ізомерні та N-оксидні форми.

11. Спосіб одержання сполук за пунктом 1, який відрізняється тим, що проводять реакцію проміжної сполуки формули (VII) з проміжною сполукою формули (VIII)



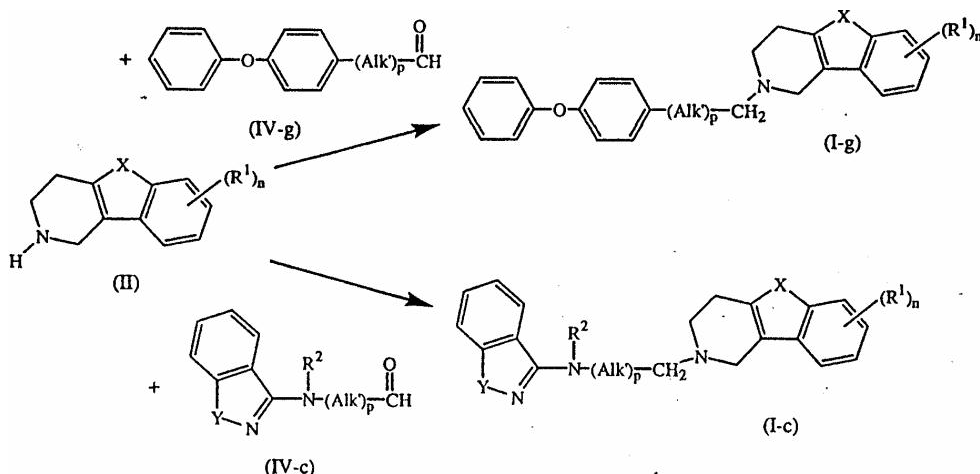
де W^1 являє собою прийнятну групу, що відходить, та Alk, X, n, m та R^1 , R^2 і R^4 визначені у пункті 1, у реакційно-інертному розчиннику, у присутності

основи та необов'язково у присутності каталізатора; таким чином отримують сполуку формули (I-h), та, якщо потрібно, перетворюють сполуки формули (I) одна в іншу, використовуючи відомі з рівня

техніки перетворення, та потім, якщо потрібно, перетворюють сполуки формули (I) у терапевтично активну нетоксичну кислотно-адитивну сіль шляхом обробки кислотою або у терапевтично активну нетоксичну основно-адитивну сіль шляхом обробки основою, або навпаки, перетворенням форми кислотно-адитивної солі у вільну основу шляхом обробки лугом, або перетворенням осно-

вно-адитивної солі у вільну кислоту шляхом обробки кислотою та, якщо потрібно, готують їх стереохімічно ізомерні та N-оксидні форми.

12. Спосіб одержання сполук за пунктом 1, який відрізняється тим, що проводять відновлювальне N-алкілювання проміжної сполуки (II) з альдегідними похідними формули (IV-c) або (IV-g)



де Alk' - C_{1-6} алканділ та $p \in 0$ або 1 та X, Y, n та R^1 визначені у пункті 1, шляхом відновлення суміші реагентів у прийнятному реакційно-інертному розчиннику у відповідності з процедурами відновлювального алкілювання, відомими з рівня техніки, таким чином отримують сполуку формули (I-c) або (I-g), та, якщо потрібно, перетворюють сполуки формули (I) одна в іншу, використовуючи відомі з рівня техніки перетворення, та потім, якщо потрібно,

перетворюють сполуки формули (I) у терапевтично активну нетоксичну кислотно-адитивну сіль шляхом обробки кислотою або у терапевтично активну нетоксичну основно-адитивну сіль шляхом обробки основою, або навпаки, перетворенням форми кислотно-адитивної солі у вільну основу шляхом обробки лугом, або перетворенням основно-адитивної солі у вільну кислоту шляхом обробки кислотою та, якщо потрібно, готують їх стереохімічно ізомерні та N-оксидні форми.

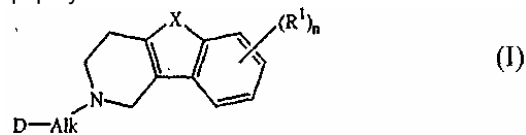
Даний винахід відноситься до трициклічних $\Delta 3$ -піперидинів, що мають антагоністичну активність по відношенню до центрального α_2 -адреноцептору. Винахід також відноситься до способу їх приготування, до композицій, що вміщують згадані сполуки, а також до їх використання як медичних препаратів.

Антагоністи центрального α_2 -адреноцептору відомі як речовини, що підвищують виділення норадреналіну, шляхом блокування пресинаптичних α_2 -рецепторів, що проявляють інгібуючий контроль над виділенням нейромедіатора. Завдяки підвищенню концентрації норадреналіну, α_2 -антагоністи можуть бути клінічно використані для лікування або профілактики депресій, когнітивних розладів, хвороби Паркінсона, цукрового діабету, сексуальної дисфункції та імпотенції, підвищеного внутрішньочесного тиску, та хвороб, пов'язаних з порушеною ентерокінезією, тому, що всі ці стани, пов'язані з дефіцитом норадреналіну у центральній або периферійній нервовій системі.

Сполуки за даним винаходом є новими та мають специфічну і селективну зв'язуючу афінність

для різноманітних відомих підтипів α_2 -адреноцепторів, а саме α_{2A} , α_{2B} та α_{2C} -адреноцепторів.

Даний винахід стосується сполук загальної формули



їх N-оксидних форм, фармацевтично прийнятних адитивних солей та стереохімічно ізомерних форм, де:

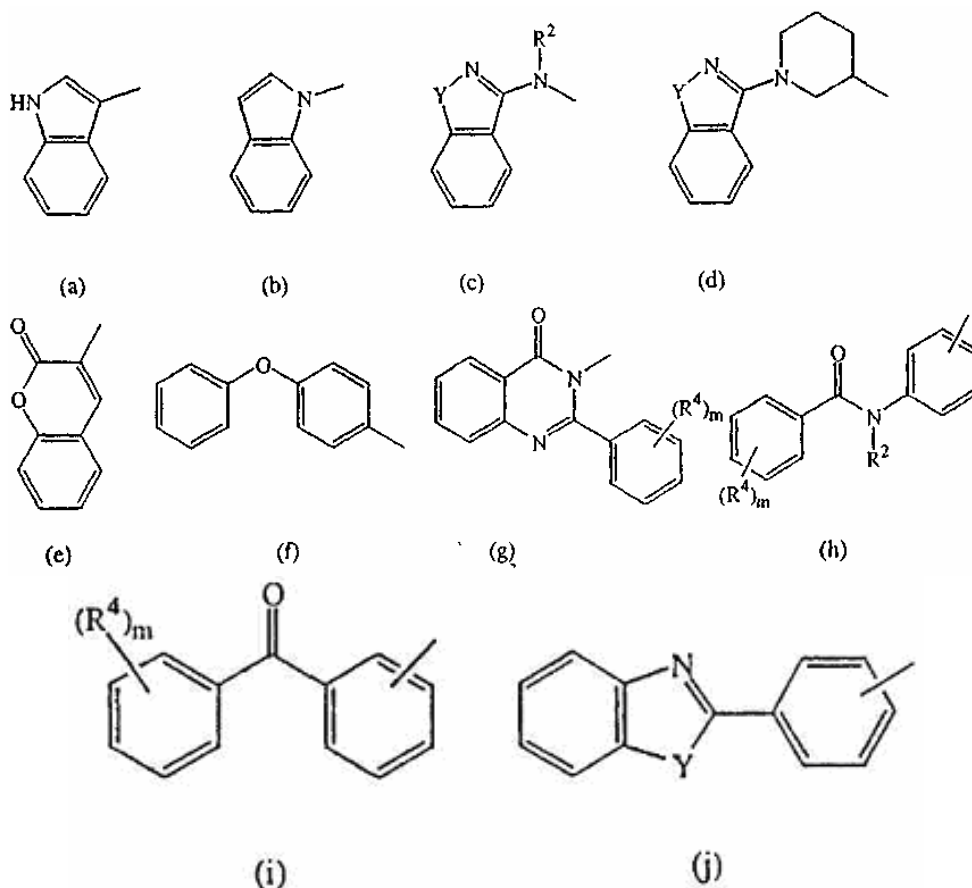
Alk представляє собою C_{1-6} алканділ;

n представляє собою 1 або 2;

X представляє собою -O-, -S-, -S(=O)- або -S(=O)₂-;

кожний R^1 незалежно представляє собою водень, галоген, C_{1-6} алкіл, нітро, гідрокси або C_{1-4} алкілокси;

D представляє собою радикал формули



де
кожний m незалежно представляє собою 0, 1
або 2;

кожний Y незалежно представляє собою $-CH_2-$,
 $-O-$, $-S-$ або $-NR^3-$;

R^2 та R^3 кожний незалежно представляє со-
бою водень або C_{1-6} алкіл; та

кожний R^4 незалежно представляє собою гало-
або C_{1-6} алкіл.

Використаний в попередніх визначеннях тер-
мін "галоген" є загальним для фторо, хлоро, бромо
та йодо. Термін " C_{1-4} алкіл" означає прямі та розга-
лужені насичені вуглеводні, що мають від 1 до 4
атомів вуглецю такі як, наприклад, метил, етил,
пропіл, бутил, 1-метилетил, 1,1-диметилетил, 2-
метилпропіл та їм подібні. Термін " C_{1-6} алкіл" вка-
зує на наявність радикалів C_{1-4} алкілу і їх вищих
гомологів, що мають 5 або 6 атомів вуглецю таких
як, наприклад, пентил, гексил та їм подібні. Термін
" C_{1-5} алкандиіл" означає бівалентні радикали алка-
ндиілу, прямого чи розгалуженого ланцюгу, що
містять від 1 до 5 атомів вуглецю таких як, напри-
клад, метилен, 1,2-етандиіл, 1,3-пропандиіл, 1,4-
бутандиіл, 1,5-пентандиіл та їм подібні. " C_{1-6}
алкандиіл" вказує на наявність C_{1-5} алкандиілу та
їх вищих гомологів, що мають 6 атомів вуглецю
таких як, наприклад, 1,6-гександиіл та т.п.

Адитивні солі, згадані вище, як передбачаєть-
ся, включають терапевтично активні форми адити-
вних солей, що можуть утворити сполуки фор-
мули (I) з відповідними кислотами такими як,
наприклад, неорганічні кислоти, такі як галогено-

водневі кислоти, наприклад хлороводнева або
бромоводнева кислоти; сірчана кислота; азотна
кислота; фосфорна та їм подібні кислоти; або ор-
ганічні кислоти, наприклад, оцтова кислота, про-
панова кислота, гідроксипропанова кислота, молочна
кислота, піровиноградна кислота, щавлева кисло-
та, малінова кислота, бурсинова кислота, мале-
їнова кислота, фумарова кислота, яблучна кисло-
та, винна кислота, лимонна кислота,
метансульфонова кислота, етансульфонова кис-
лота, бензолсульфонова кислота, р-
толуенсульфонова кислота, циклопропанова кислота,
саліцилова кислота, р-аміносаліцилова кислота,
памова кислота та їм подібні кислоти.

Згадані вище фармацевтично прийнятні адити-
вні солі, як передбачається, включають терапев-
тично активні нетоксичні основи, а саме, форми
адитивних солей з металом або аміном, що мо-
жуть утворити сполуки формули (I). Згадані солі
можуть бути прийнятно отримані обробкою сполук
формули (I), що містять атоми кислотного водню,
прийнятими органічними та неорганічними осно-
вами такими як, наприклад, солі амонію, солі луж-
но- та лужноземельних металів, наприклад, солі
літію, натрію, калію, магнію, кальцію та їм подібні,
солі з органічними основами, наприклад, солі бен-
затину, N-метил-D-глюкаміну, гідрабаміну, і солі з
аміно кислотами типу, наприклад, аргініну, лізину
та їм подібними.

Навпаки, вказані форми солей можуть бути
перетворені у форму вільної кислоти чи основи
обробкою прийнятною кислотою чи основою.

Термін "адитивна сіль", що використовується вище, також включає сольвати, що можуть утворювати сполуки формули (I), та згадані сольвати, як передбачається, включені у межи даного винаходу. Прикладами таких сольватів є, наприклад, гідрати, алкоголяти та їм подібні.

N-оксидні форми сполук формули (I), як передбачається, включають ті сполуки формули (I), де один або декілька атомів азоту окисленні до, так званих, N-оксида.

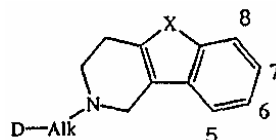
Термін "стереохімічно ізомерні форми", що тут використовується, визначає всі можливі ізомерні форми, які можуть мати сполуки формули (I). Якщо не згадано або не вказано інше, хімічне позначення сполуки означає суміш усіх можливих стереохімічно ізомерних форм, вказані суміші, містять усі діастереомери та енантіомери основної молекулярної структури.

Деякі з сполук формули (I) можуть також існувати в їх таутомерних формах. Такі форми, хоча не явно зазначені у вищезгаданій формулі, також належать до об'єму патентних домагань даного винаходу.

Щораз, при використанні нижче, термін "сполуки формули (I)" включає також N-оксидні форми, фармацевтично прийнятні адитивні солі та всі стереоізомерні форми.

Прийнято, D представляє собою радикал формули (a), (b), (c), (d), (e), (f) або (g) де m представляє собою 0; кожний Y незалежно представляє собою $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ або $-NR^3-$; та R^2 та R^3 кожний незалежно представляє собою водень або C_{1-6} алкіл.

При використанні нижче, при посиланні на положення замісника R^1 , використовується наступна нумерація:



Цікавою групою сполук є ті сполуки формули (I), де $n \in 1$ та R^1 представляє собою водень, хлоро, фторо, метил, метокси або нітро, особливо R^1 представляє собою водень, хлоро, метил та метокси. Також цікавими є сполуки формули (I), де $n \in 2$ та обидва R^1 представляють собою метокси.

У випадку, коли R^1 є іншим ніж водень, тоді R^1 прийнятно приєднаний до трициклічної кільцевої системи у 6- або 7- положенні.

Іншою цікавою групою сполук є ті сполуки формули (I), де Alk представляє собою метилен, 1,2-етандиіл, 1,3-пропандиіл, 1,4-бутандиіл або 1,5-пентандиіл, особливо метилен, 1,2-етандиіл, 1,3-пропандиіл, 1,4-бутандиіл, зокрема 1,2-етандиіл.

Крім того, цікавою групою сполук є ті сполуки формули (I), де D представляє собою радикал формули (a), (b), (c), (e), (f), (g), (h), (i) або (j), більш особливо, (a), (c), (j), (h), (i) або (j).

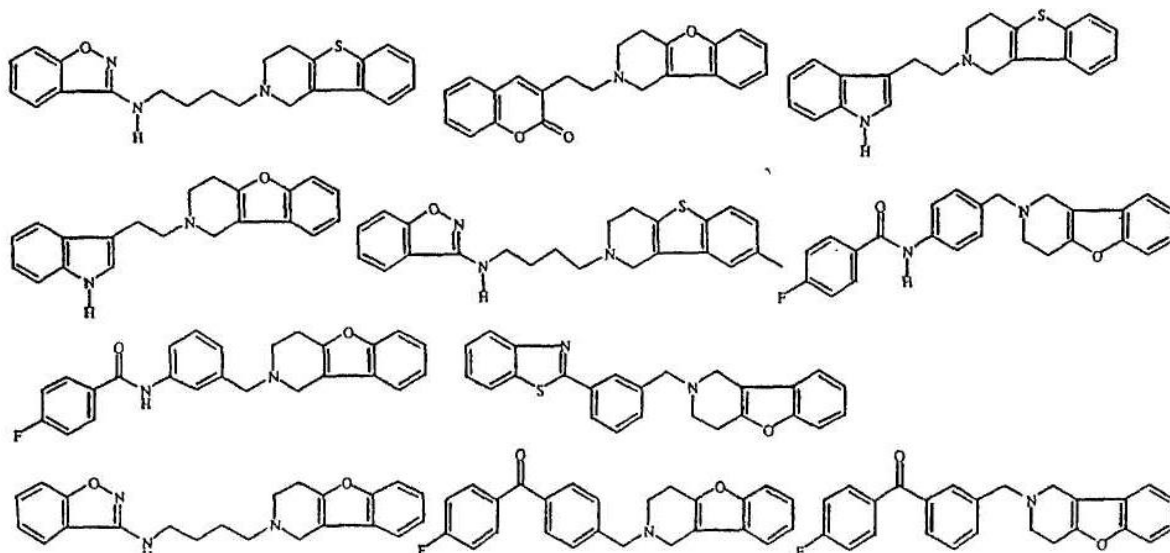
Сполуки формули (I), де D є іншим ніж (a) та іншим ніж (b) є, також, особливо цікавими.

Особливими сполуками є ті сполуки формули (I), де X представляє собою $-O-$ або $-S-$, більш особливо, $-O-$.

Іншими особливими сполуками є ті сполуки формули (I), де Y представляє собою $-O-$ або $-S-$.

Бажаними сполуками є ті сполуки формули (I), де $n \in 1$, R^1 представляє собою водень, хлоро, метил або метокси, та X представляє собою $-O-$ або $-S-$.

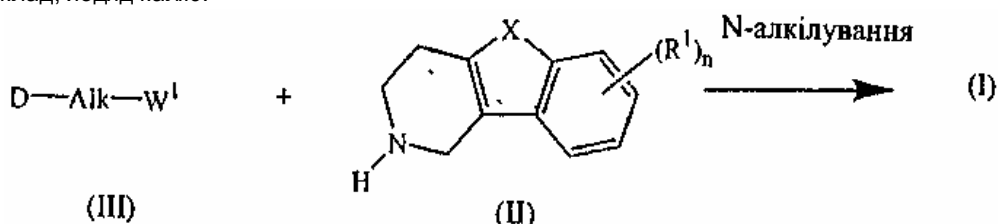
Найбільш переважними є сполуки, зображені нижче, або їх N-оксидні форми, фармацевтично прийнятні адитивні солі та стереохімічні ізомерні форми:



Сполуки формули (I), взагалі, можуть приготуватися N-алкілюванням проміжної сполуки формули (II) з алкілувальним реагентом формули (III) відповідно до процедури, описаної в патентах EP-A-0,037,265, EP-A-0,070,053, EP-A-0,196,132 та в EP-A-0,378,255. Зокрема N-алкілювання може бути

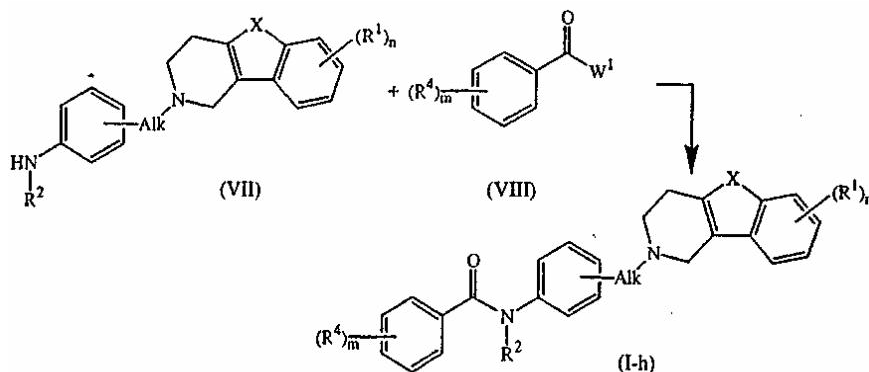
проведене в реакційно-інертному розчиннику, такому, як, наприклад, метилізобутилкетон, N,N-диметилформамід або N,N-диметилацетамід у присутності основи, такої як, наприклад, триетиламін, карбонат натрію або бікарбонат натрію, та необов'язково у присутності каталізатору, такого

як, наприклад, йодид калію.



При подібних умовах реакції, сполуки формули (I), де D є радикалом формули (h), згадані сполуки представлені формулою (I-h), можуть бути отри-

мані у результаті реакції проміжної сполуки формули (VII) з проміжною сполукою формули (VIII).

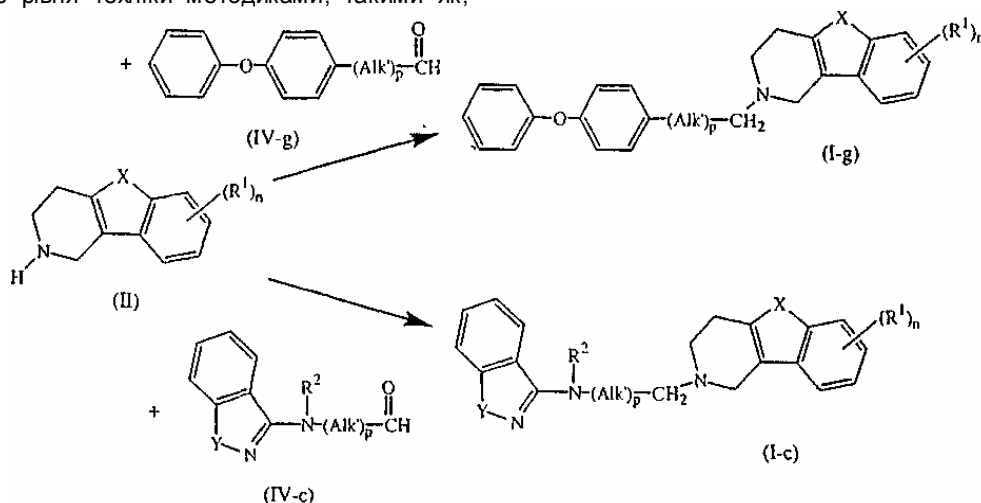


У проміжній сполуці (III) та проміжній сполуці (VIII), W¹ представляє собою відповідну реакційно відхідну групу таку як, наприклад, гало, наприклад хлоро, бромо або йодо; сульфінлокси, наприклад метансульфонілокси, 4-метилбензенсульфонілокси.

У цих та наступних реакціях, продукти реакції можуть бути виділені з реакційного середовища та, якщо необхідно, надалі очищені за загальновідомими з рівня техніки методиками, такими як,

наприклад, екстракція, кристалізація, розтиранням в порошок та хроматографією.

Особливий шлях приготування сполук формули (I), де D є радикалом формули (c) або (g) та Alk є -(Alk')_p-CH₂- де Alk' є C₁₋₅алкандііл та p є 0 або 1, згадані сполуки представлені формулою (I-g), включає відновлювальне N-алкілювання проміжної сполуки (II) з альдегідною похідною формули (IV-c), відповідно (IV-g).



Згадана реакція відновлювального N-алкілювання може бути проведена шляхом відновлення суміші реагентів у прийнятному в реакційно-інертному розчиннику у відповідності з процедурами відновлювального алкілювання, відомими з рівня техніки. Зокрема, реакційна суміш може бути перемішана та/або піддана нагріванню для підвищення швидкості реакції. Прийнятними розчинниками є, наприклад, вода; метанол, етанол, 2-пропанол та їм подібні. Реакція прийнятно проходить або з ціаноборогідридом натрію, борогідри-

дом натрію, мурав'їною кислотою, або їх солями та подібними агентами відновлення, або альтернативно у атмосфері водню, прийнятно при підвищеній температурі та/або тиску, у присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, паладій на вугіллі або платина на вугіллі та їм подібні. Для запобігання небажаної подальшої гідроенізації деяких функціональних груп у реагентах і продуктах реакції, може бути вигідно додати до реакційної суміші відповідну каталітичну отруту, наприклад, тіофен або хінолін-сірку та їм подібні. У

деяких випадках, може бути вигідно додати до реакційної суміші сіль лужного металу, таку як, наприклад, фторид калію, ацетат калію та їм подібні солі.

Сполуки формули (I) можуть бути перетворені одна в іншу, використовуючи відомі з рівня техніки реакції трансформації функціональних груп.

Сполуки формули (I) також можуть бути перетворені у відповідні N-оксидні форми, наступними відомими, з рівня техніки, методами для перетворення тривалентного атому азоту в його N-оксидну форму. Вказані реакції N-оксидування можуть, взагалі, відбуватися при взаємодії початкових сполук формули (I) з придатним органічним або неорганічним пероксидом. Придатні неорганічні пероксиди включають, наприклад, пероксид водню, пероксиди лужних металів або лужноземельних металів, а саме пероксид натрію, пероксид калію; придатні органічні пероксиди можуть містити пероксикислоти, такі як, наприклад, бензолкарбопероксикислота, наприклад, 3-хлорбензолкарбопероксикислота, пероксиалканові кислоти, наприклад, пероксиоцтова кислота, алкілгідроперокси, наприклад, tert-бутилгідропероксид. Придатними розчинниками є, наприклад, вода, нижчі алканоли, наприклад, ета-

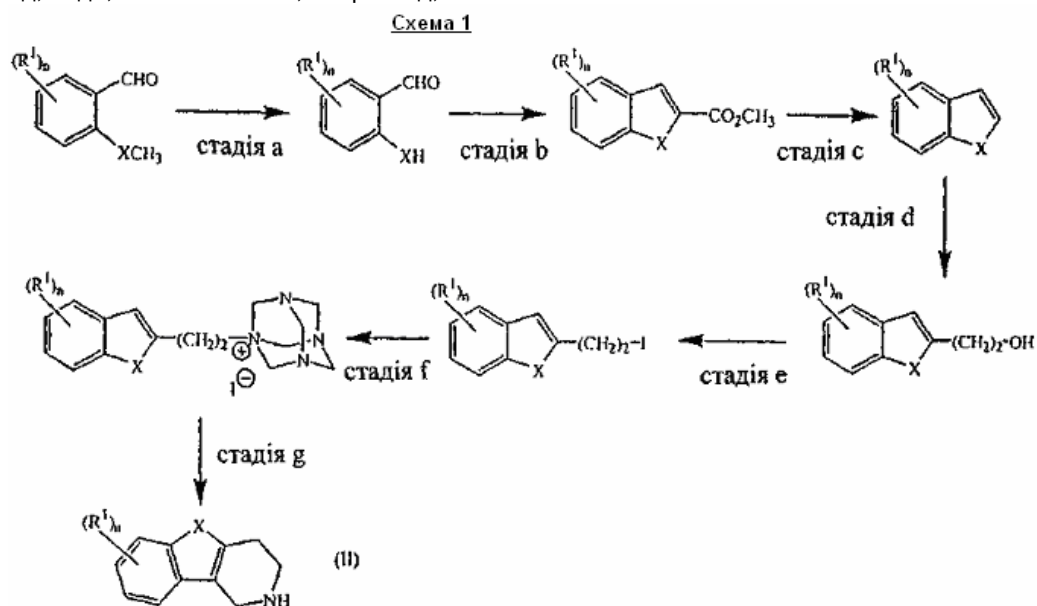
нол та їм подібні, вуглеводні, наприклад, толуол, кетони, наприклад, 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад, дихлорметан, та суміш таких розчинників.

Проміжні сполуки та початкові сполуки, є комерційно доступними або є відомими сполуками, що можуть бути отримані відомими з рівня техніки методами.

Наприклад, деякі проміжні сполуки формули (III) та їх препарати описані у патентах EP-A-0,037,265, EP-A-0,070,053, EP-A-0,196,132 та EP-A-0,378,225.

Проміжні сполуки формули (II), де X представляє собою O можуть бути приготовані відповідно до процедур описаних у Cattanch S. та інші, (J. Chem. Soc ©, 1971, p.53-60); Kartashova T. (Khim. Geterotsikl. Soedin., 1979 (9), p.1178-1180) and Zakusov. V. et al. (Izobreteniya, 1992 (15), p.247). Проміжні сполуки формули (II), де X представляє собою S, можуть бути приготовані відповідно до процедури, описаної у Capps et al. (J. Am. Chem. Soc, 1953, p.697) або у патенті США US-3,752,820.

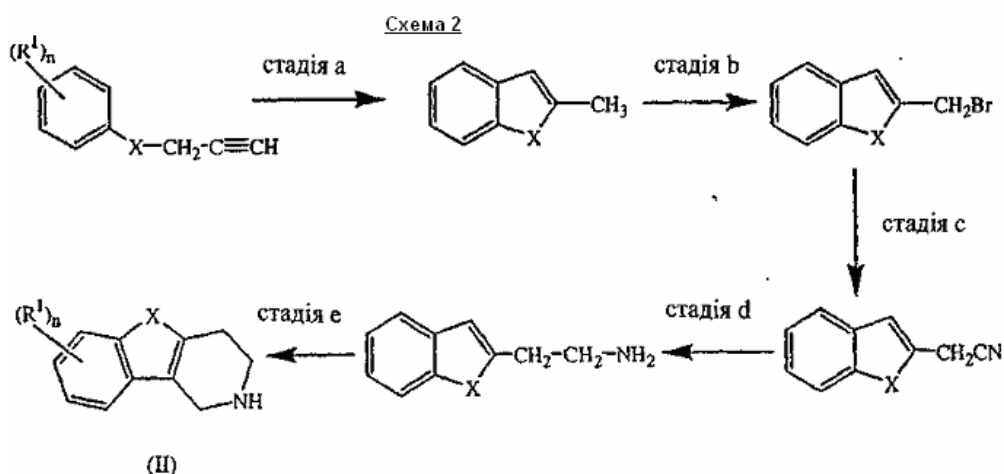
Особливий шлях синтезу для приготування проміжної сполуки формули (II) зображено на схемі 1.



Стадія а може бути проведена аналогічно до методики, описаної у Tetrahedron (1981), 37, p.979-982. Бензофурани, отримані на стадії с, були використані як проміжні сполуки у патенті US 4,210,655. Подальші стадії реакції аналогічні методикам реакцій, що описані у патенті US

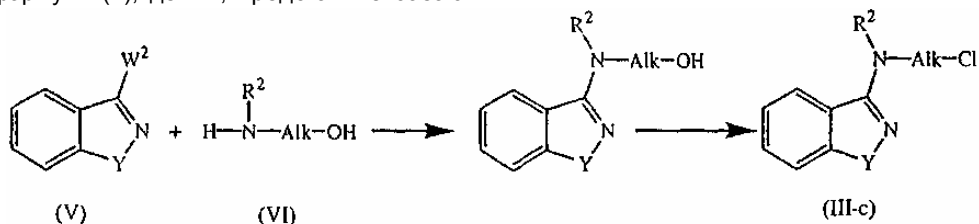
3,752,820.

Альтернативно, проміжні сполуки формули (II) можуть бути приготовані з використанням стадій реакції, що зображені на схемі 2.



Стадія а може бути проведена аналогічно до методики, описаної у *Heterocycles* (1994), 39(1), р.371-380. Стадія b може бути проведена аналогічно до методики описаної у *J. Med. Chem.* (1986), 29(9), р.1643-1650. Подальші стадії реакції можуть бути проведені аналогічно до подібних стадій описаних у *J. Heterocycl. Chem.* (1979), 16, р.1321.

Проміжні сполуки формули (III), де D представляє собою радикал формули (с), згадані проміжні сполуки, що представлені формулою (III-с), можуть бути приготовані шляхом реакції проміжної сполуки формули (V), де W², представляє собою



Деякі сполуки формули (I), та деякі проміжні сполуки відповідно до даного винаходу містять, як мінімум, один асиметричний вуглецевий атом. Чисті стереоізомери вищевказаних сполук та вищевказаних проміжних сполук можуть бути отримані шляхом процедур, що відомі з рівня техніки. Наприклад, діастереоізомери можна розділити фізичними методами, такими як селективна кристалізація або хроматографічними методами, наприклад решіткового розподілення потоків, рідкофазна хроматографія та подібними методами. Енантіомери отримують з рацемічних сумішей спочатку, шляхом перетворення згаданих рацемічних сумішей прийнятними відповідними агентами, наприклад, хіральними кислотами в суміші діастереомерних солей або сполук; з послідовним розділенням згаданих сумішей діастереомерних солей або сполук фізичними методами, такими як селективна кристалізація або хроматографічними методами, наприклад, рідкофазна хроматографія та подібними методами; і, нарешті, перетворенням діастереомерних солей або сполук в відповідні енантіомери.

Чисті, стереохімічно ізомерні форми відповідних сполук формули (I) можуть бути отримані, виходячи з чистих стереохімічно ізомерних форм

прийнятну відхідну групу, таку як, наприклад, галоген, з аміно-спиртовими похідними формули (VI) у присутності каталізатора, такого як, наприклад, йодид калію. Придатно, перемішувати реакційну суміш при підвищених температурах. Згодом, прийнятна відхідна група, така як, наприклад, галоген, тобто хлоро, може бути введена у, таким чином сформовані, похідні спирту, використовуючи відомі з рівня техніки способи, такі як, наприклад, реакція спирту з тіонилхлоридом у розчиннику, такому як хлороформ.

початкових та проміжних сполук, дотримуючись стереоспецифічності реакцій, що проводяться. Чисті стереоізомери сполук формули (I) та їх суміші входять у межі даного винаходу.

Сполуки формули (I), їх N-оксидні форми, фармацевтично прийнятні адитивні солі і стереохімічно ізомерні форми, блокують пресинаптичні α₂-рецептори на центральних норадренергічних нейронах, підвищуючи таким чином, виділення норадреналіну. Блокування згаданих рецепторів буде пригнічувати або послабляти різноманітні симптоми, що пов'язані з дефіцитом норадреналіну у центральній або периферійній нервовій системі. Терапевтичними показниками для використання сполук за даним винаходом є наявність депресії, когнітивних розладів, хвороби Паркінсона, цукрового діабету, сексуальної дисфункції та імпотенції та хвороб, пов'язаних з підвищенням внутрішньоочним тиском.

Блокування α₂-рецепторів у центральній нервовій системі також продемонструвало підвищення виділення серотоніну, що може мати додаткову терапевтичну дію при депресії (Maura et. Al., 1992, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 345:410-416).

Також було показано, що блокування α_2 -рецепторів може спричиняти підвищення позаклітинної DOPAC (3,4-дигідро-фенилоцтова кислота), яка є метаболітом допаміну та норадреналіну.

Беручи до уваги корисність сполук, що є об'єктами даного винаходу, у лікуванні хвороб пов'язаних дефіцитом норадреналіну у центральній нервовій системі, а саме депресій та хвороб Паркінсона, даний винахід забезпечує спосіб лікування теплокровних тварин, що страждають від подібних хвороб, зокрема депресії та хвороби Паркінсона, згаданий спосіб включає систематичне призначення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної адитивної солі.

Сполуки за даним винаходом є, також, корисними при лікуванні хвороби Альцгеймера та слабоумства тому, що відомо, що α_2 -антагоністи стимулюють виділення ацетилхоліну (Tellez et al. 1997, J. Neurochem. 68:778-785).

В загальному визначенні, передбачається, що ефективна терапевтична денна кількість може бути від 0,01 мг/кг до 4 мг/кг ваги тіла.

Даний винахід, таким чином, також відноситься до сполук формули (I) як вказано вище, для використання їх як медичних препаратів. Більш того, даний винахід також відноситься до використання сполук формули (I) для виробництва медичних препаратів для лікування хвороби Паркінсона.

Ex vivo так же як in vitro дослідження сигнальної трансдукції рецепторів та дослідження по зв'язуванню рецепторів можуть бути використані для оцінки антагонізму α_2 -адреноцепторів сполуками даного винаходу. Оборотної втрати настановного рефлексу, що спостерігається у пацієнтів після внутрішньовенної ін'єкції ксилазину, та пригнічення тремтіння, викликаних у пацієнтів резерпіном, можуть бути використані як показники блокади центрального α_2 -адреноцептору in vivo.

Сполуки за даним винаходом також мають здатність проникати у центральну нервову систему.

Для призначення пацієнтам, сполуки даного винаходу можуть бути використані для приготування різних фармацевтичних композицій, що містять фармацевтично прийнятний носій, та терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) як активний інгредієнт. Для приготування фармацевтичної композиції за даним винаходом, ретельно змішують ефективну кількість окремої сполуки, як активного інгредієнту, у формі адитивної солі або вільної кислоти чи основи, з фармацевтично прийнятним носієм, що може варіюватися у широких межах в залежності від бажаної форми призначення. Бажано, щоб ці фармацевтичні композиції були у формі одиничного дозування, переважно, для орального, підшкірного призначення або парентеральних ін'єкцій. Для прикладу, приготування композицій в формі орального дозування, може бути використане будь-яке з звичайних фармацевтичних середовищ, таких, як, наприклад, вода, гліколі, олія, спирти та їм подібні, у випадку оральних рідких препаратів, таких як суспензії, сиропи, еліксири, розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, мастила, зв'язувачі, дезінтегруючі агенти та їм подібні в випадку порошків, таблеток,

капсул та пілюль. Завдяки легкому введенню, таблетки та капсули мають найбільші переваги серед оральних форм одиничного дозування, в яких використовується твердий носій. Для парентеральних композицій, носій звичайно містить стерильну воду, як мінімум у великому процентному співвідношенні, до якої можуть бути додані інші інгредієнти, наприклад, інгредієнти, що підвищують розчинність. Розчини для ін'єкцій також можуть бути приготовані на основі розчину солі, розчину глюкози, або суміші розчину солі і розчину глюкози. Розчини для ін'єкцій, що містять сполуки формули (I), можуть бути приготовані на олії для тривалої дії. Прийнятними оліями для цих цілей є, наприклад, арахісова олія, кунжутна олія, бавовняна олія, кукурудзяна олія, соєва олія, синтетичні ефіри гліцерину, жирні кислоти з довгим ланцюгом та суміші цих та інших олій. Суспензії для ін'єкцій можуть бути приготовані на основі придатного рідкого носія, суспензуючого агента, та їм подібних. В композиціях, прийнятих для підшкірного призначення, носій може необов'язково містити агент, що посилює проникнення, та/або зволожуючий агент, що необов'язково містить добавки будь-якої природи, в менших кількостях, які не спричиняють серйозного подразнення шкіри. Такі добавки можуть полегшувати призначення на шкіру та/або є допоміжними для приготування бажаної композиції. Такі композиції можуть бути призначені різними шляхами, наприклад, як трансдермальний пластр, як краплеве нанесення на шкіру або як мазь. Адитивні солі (I), завдяки їх підвищеній розчинності у воді у порівнянні з відповідними формами у вигляді вільної основи та вільної кислоти, є очевидно більш прийнятними при приготуванні водних композицій.

Особливі переваги дає використання вищезгаданих фармацевтичних композицій у формах одиничного дозування для більш легкого призначення та універсальності дозування. Під формою одиничного дозування, що використовується у описі та формулі, мають на увазі фізично дискретні одиниці, що прийнятно підходять для одиничного використання, кожна з яких містить попередньо визначену кількість активного інгредієнту для створення бажаного терапевтичного ефекту та необхідну кількість фармацевтично прийнятної носію. Прикладами таких дозованих одиниць є таблетки (включаючи серцевині або покриті таблетки), капсули, пілюлі, порошкові пакети, брикети, розчини або суспензії для ін'єкцій, повні чайні ложки, повні столові ложки та їм подібні, та їх різноманітні різновиди.

Наступні приклади наведені для того, щоб проілюструвати даний винахід.

Експериментальна частина

A. Приготування проміжних сполук

Приклад A1

Суміш О-фенилгідроксиламін гідрохлориду (1:1) (0,625моль) та 4,4-піперидиндіол гідрохлориду (1:1) (0,682моль) у 2-пропанолі (615мл) перемішували при температурі 20°C. HCl (353мл) додавали по краплям при температурі 20°C. Реакційна суміш обережно нагрівали до температури відгону з оберненим холодильником. Реакційну суміш перемішували та нагрівали з оберненим холодиль-

ником протягом 3 годин, потім охолодили до кімнатної температури. Осадок відфільтрували, промили діізопропиловим ефіром, та висушили. Цю фракцію кристалізували з води (1600мл). Бажаний сполучі дозволили викристалізовуватися протягом перемішування. Осадок відфільтрували, промили 2-пропанолом та діізопропиловим ефіром, потім висушили, що дало 84г (64%) 1,2,3,4-тетрагідробензо-фуоро[3,2-с]піридин гідрохлориду (1:1) (проміжна сполука 1).

Приклад А2

а) Бутіл літій (0,27моль 2,5М розчину) додавали по краплям до 6-метокси-бензо[б]тіофену [приготованого аналогічно до способу описаного у J. Med. Chem. 1989, 32(12), 2548-2554] (0,25моль) у тетрагідрофурані (1000мл), перемішували при температурі -30°C. Суміш перемішували протягом 10 хвилин при температурі -30°C. Етилен оксид (0,38моль у 100мл тетрагідрофурану) додавали по краплям при температурі -30°C. Суміші дозволили нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 3 годин. Суміш була підкислена розбавленим розчином HCl. Розчинник випарували. Залишок розбавили водою та цю суміш екстрагували CH₂Cl₂. Виділені органічні шари висушили, відфільтрували та розчинник випарували. Залишок було перемішано у гексані, відфільтровано та висушено, що дало 41,3г 6-метоксибензо[б]тіофен-2-етанолу (проміжна сполука 2).

б) Метансульфонілхлорид (0,21моль) було додано до суміші проміжної сполуки (2) (0,19моль) та триетиламіну (0,21моль) у CH₂Cl₂ (1000мл), перемішано при температурі 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі, потім злили у воду. Розділений органічний шар висушили, відфільтрували та розчинник випарували. Залишок розтерли в порошок у діізопропилені, відфільтрували та висушили, що дало 50,5г (94%) 6-метоксибензо[б]тіофен-2-етанол метансульфонату (естер) (проміжна сполука 3).

с) Суміш проміжної сполуки (3) (0,18моль) та NaI (0,45моль) у 2-пропанолу (1000мл) перемішували та нагрівали з оберненим холодильником протягом 9 годин, потім охолодили до кімнатної температури та розчинник випарували. Залишок промили водою та екстрагували CH₂Cl₂. Виділений органічний шар висушили, відфільтрували та розчинник випарували, що дало 57г 2-(2-іодетил)-6-метоксибензо[б]тіофену (проміжна сполука 4).

д) Проміжна сполука (4) (0,18моль) була додана до суміші 1,3,5,7-тетраазатрицикло[5.1.1.13,5]декану (0,45моль) у CHCl₃ (600мл). Реакційну суміш перемішували та нагрівали з оберненим холодильником протягом ночі, потім охолодили до кімнатної температури. Осадок відфільтрували та висушили, що дало 54,2г 1-[2-(метоксибензо[б]тіофен-2-іл)етил]-1,3,5,7-тетраазатрицикло [5.1.1.15,7]деканія йодиду (проміжна сполука 5).

е) суміш проміжної сполуки (5) (0,12моль) та HCl (0,50моль) у етанолі (171мл) перемішували протягом 2 днів при кімнатній температурі. Додаткову кількість HCl (10мл) та етанолу (40мл) додали та реакційну суміш перемішували та нагрівали з оберненим холодильником протягом однієї години, потім охолодили до кімнатної температури. Роз-

чинник випарували. Залишок перемішали у 2-пропанолі, потім від -фільтрували. Твердий залишок висушили та повторно перетворили у вільну основу 20% NaOH. Виділений органічний шар висушили, відфільтрували та розчинник випарували. Залишок розчинили у 2-пропанолі та перетворили у соляну кислоту (1:1) з HCl/2-пропанол. Осадок відфільтрували та висушили, що дало 13,1г (50%) 1,2,3,4-тетрагідро-7-метокси-[1]бензотієно[3,2-с]піридину (проміжна сполука 6).

Аналогічно отримали:

1,2,3,4-тетрагідро-8-метил-[1]бензотієно[3,2-с]піридин гідрохлорид (проміжна сполука 18).

Приклад А3

а) Суміш 3-хлоро-1,2-бензізоксазол (0,08моль), 4-аміно-1-бутанола (0,24моль) та йодиду калію (1г.) перемішували протягом 4 днів при температурі 80°C. Реакційна суміш була охолоджена, розчинена у CH₂Cl₂ та очищена за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5). Очищені фракції зібрали та розчинник випарували, що дало 15,4г (93%) 4-(1,2-бензізоксазол-3-іламіно)-1-бутанолу (проміжна сполука 7).

б) SOCl₂ (0,048моль) охолодили до 0°C. Розчин проміжної сполуки 7 (0,048моль) у CHCl₃ (20мл) додали по краплям та реакційна суміш біла перемішана протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випарували. Залишок промили водою. Реакційну суміш екстрагували CH₂Cl₂. Виділений органічний шар висушили, відфільтрували, та розчинник випарували, що дало 10,4г N-(4-хлорбутил)-1,2-бензізоксазол-3-аміну (проміжна сполука 8).

с) Реакція під N₂. Розчин етандіол дихлориду (0,026моль) у CH₂Cl₂ (60мл) перемішували при температурі -60°C. Диметилсульфоксид (3,8мл) додавали по краплям та перемішували протягом 10 хвилин при температурі -60°C. Розчин 4-(1,2-бензізоксазол-3-іламіно)-1-бутанол (0,024моль) у CH₂Cl₂ (120мл) додавали по краплям при температурі -60°C та суміш перемішували протягом однієї години при температурі -60°C. N,N-диетилетанамін (13,7мл) додавали по краплям та реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при температурі -60°C, потім дозволили нагрітися до кімнатної температури. Суміш вилили у воду (250мл). Суміш перемішували протягом 10 хвилин. Виділений органічний шар висушили, відфільтрували та розчинник випарували. Залишок розтерли у порошок під гексаном, відфільтрували та висушили, що дало 3,9г 4-(1,2-бензізоксазол-3-іламіно)бутанол (80%) (проміжна сполука 9).

Приклад А4

До перемішаної суміші 58,5г. 1Н-індол, 107,5мл 1-бромо-3-хлорпропану, 15мг N,N,N-триетилбензенметанаміні хлориду та 450мл бензолу додавали по краплям, протягом 30 хвилин, 250мл дисперсію гідриду натрію 60% при температурі 40°C. Після завершення цієї процедури, перемішування було продовжено, при температурі 40°C, протягом однієї години. Іншу кількість 15мл 1-бромо-3-хлорпропану додавали по краплям та перемішування продовжувалося протягом 1 години при температурі 50°C. Після охолодження, реакційну суміш вилили у воду. Отриманий продукт

екстрагували бензолом. Екстракт виділили, висушили, відфільтрували та випарили. Залишок був перегнаний, що дало 80мл (83%) 1-(3-хлорпропил)-1Н-індолу (проміжна сполука 10); температура кипіння 120-125°C.

Приклад А5

а) Суміш 1,2,3,4-тетрагідробензофуоро[3,2-с]піридин гідрохлориду (1:1) (0,05моль), 1-(хлорметил)-4-нітробензол (0,05моль), Na_2CO_3 (7г) та йодид калію (0,1г) у 4-метил-2-пентанон (250мл) перемішували та нагрівали з оберненим холодильником протягом 8 годин. Суміші дозволили охолотитися до кімнатної температури. Реакційну суміш відфільтрували та випарували. Маслянистий залишок розчинили у CH_3CN /діізопропіловом ефірі та перемішували. Осадок відфільтрували та висушили, що дало 8г 1,2,3,4-тетрагідро-2-[(4-нітрофеніл)метил]бензофуоро[3,2-с]піридину (проміжна сполука 11). Фільтрат перемішували з HCl /2-пропанолом. Осадок відфільтрували та висушили, що дало 9г 1,2,3,4-тетрагідро-2-[(4-нітрофеніл)метил]бензофуоро[3,2-с]піридин гідрохлориду (HCl) (проміжна сполука 12).

б) Суміш проміжної сполуки (11) (0,027моль) у 2-метоксіетанолі (300мл) гідрогенізували при кімнатній температурі в присутності платини на активованому вуглеці, 5% (2г) як каталізатора у присутності розчину тіофену (2мл). Після поглинення H_2 (3 еквівалента), каталізатор відфільтрували та фільтрат випарували. Залишок перемішували у діізопропіловом ефірі + невелика кількість CH_3CN та обробляли HCl /2-пропанолом. Сіль соляної кислоти (1:2) відфільтрували та висушили, що дало вихід 8,5г 4-[(3,4-дігідро-бензофуоро[3,2-с]піридин-2(1Н)-іл)метил]бензоламін моногідрохлориду (проміжна сполука 13).

Приклад А6

а) Реакція у атмосфері $\text{N}_2/\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (215мл) охолодили до температури 0°C. Додали 3-флуорофенол (0,25моль). Додали 6-хлорогексанол хлорид (0,051моль) та результуючу реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при температурі 0°C, потім дозволили нагрітися до кімнатної температури. Потім реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі 130°C. Суміш охолоджували до кімнатної температури. Протягом охолодження додавали воду. Суміш двічі екстрагували 2,2'-оксибіспропаном. Виділений органічний шар висушували, відфільтрували та розчинник випарували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2 /гексан 50/50), потім HPLC (елюент: CH_2Cl_2 /гексан 50/50). Чисті фракції зібрали та розчинник випарували, що дало 52,2г 6-хлоро-1-(4-флуоро-2-гідроксифеніл)-1-гексанону (проміжна сполука 14).

б) Суміш проміжної сполуки (14) (0,21моль) та гідроксиламіну (0,25моль) у піридині (100мл) перемішували протягом 2 днів при кімнатній температурі, потім вилили у IN HCl (450мл). Суміш перемішували протягом 10 хвилин, потім екстрагували етилацетатом. Виділений органічний шар висушили, відфільтрували та розчинник випарували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2 / CH_3OH 99/1). Бажані фракції зібрали та

розчинник випарували, що дало 22г 6-хлоро-1-(4-флуоро-2-гідроксифеніл)-1-гексанону, оксим (проміжна сполука 15).

с) Проміжну сполуку (15) (0,077моль) у тетрагідрофурані (200мл) нагрівали до температури 60°C. Розчин 1,1'-карбонілбіс[1Н-імідазола] (0,16моль) у тетрагідрофурані (600мл) додавали по краплям та результуючу реакційну суміш перемішували та піддавали нагріванню з оберненим холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розчинник випарували. Залишок промили водою, потім підкислили HCl . Цю суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Виділений органічний шар висушили, відфільтрували та розчинник випарували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2 100%). Дві бажані групи фракцій зібрали та їх розчинник випарували, що дало 6,4г 3-(5-хлорпентил)-6-флуоро-1,2-бензісоксазолу (проміжна сполука 16) та 11,1г 2-(5-хлорпентил)-6-флуоробензоксазолу (проміжна сполука 17).

Приклад А7

Суміш 2-(4-хлорпентил)-3-(2-гідроксиетил)-4(3Н)-хіназолінону (0,068моль) та HBr у воді 46% (200мл) перемішували та нагрівали з оберненим холодильником протягом 90 хвилин. Додали 300мл води. Кристалізований продукт відфільтрували та висушили (фракція 1). Фільтрат (масло) отверджували (фракція 2). Обидві фракції з'єднали, що дало 23,5г (78%) 3-(2-брометил)-2-(4-хлорфеніл)-4(3Н)-хіназолінон моногідробромиду; температура плавлення 214,0°C (проміжна сполука 19).

В. Приготування заключних композицій

Приклад В1

а) Суміш 1,2,3,4-тетрагідробензотієно[3,2-с]піридину [приготований аналогічно до процедури описаної у J. Am. Chem. Soc, 1953, p.697] (0,12моль) та 4-фенокси бензальдегіда (0,012моль) у метанолі (100мл) гідрогенізували у присутності паладію на активованому вуглеці (1г) як каталізаторі, у присутності тіофену (1мл 4% розчину). Після поглинення H_2 (1 еквівалент), каталізатор відфільтрували та фільтрат випарували. Залишок перетворили у сіль (Е)-2-бутендіонової кислоти (1:1), відфільтрували та висушили, що дало 4,1г (84%) 1,2,3,4-тетрагідро-1-[(4-феноксифеніл)метил][1]бензотієно[3,2-с]піридин (Е)-2-бутендіоату (1:1) (сполука 1).

б) суміш проміжної сполуки (6) (0,0059моль) та 4-феноксibenзальдегіду (0,0076моль) з ацетатом калію (1г) у метанолі (150мл) гідрогенізували при температурі 50°C в присутності платини на активованому вуглеці (1г) як каталізатора, у присутності тіофену (1мл 5% розчину). Після поглинення H_2 (1 еквівалент) каталізатор відфільтрували та фільтрат випарували. Залишок промили водою та екстрагували CH_2Cl_2 . Виділений органічний шар висушили, відфільтрували та розчинник випарували. Залишок кристалізували з 2-пропанолу, відфільтрували та висушили, що дало 1,2г (50%) 1,2,3,4-тетрагідро-7-метокси-2-[(4-феноксифеніл)метил][1]-бензотієно[3,2-с]піридину (сполука 2).

с) Суміш 8-хлоро-1,2,3,4-тетрагідробензотієно[3,2-с]піридин гідрохлориду

(1:1) (0,01моль), 4-феноксифеніл-2-пентанон (0,01моль) та ацетату калію (1г) у метанолі (150мл) гідрогенізували при температурі 50°C. Після поглинення H_2 (1 еквівалент), каталізатор відфільтрували та фільтрат випарували. Залишок промили водою та екстрагували CH_2Cl_2 . Виділений органічний шар висушили, відфільтрували та розчинник випарували. Залишок перетворили у сіль соляної кислоти (1:1), відфільтрували та висушили, що дало 2,9г 1,2,3,4-тетрагідро-8-метил-2-[(4-феноксифеніл)метил]-[1]-бензотієно[3,2-с]піридин гідрохлориду (69%) (сполука 10).

Приклад В2

а) Проміжну сполуку (10) (0,100г) додали до розчину проміжної сполуки (1) (0,00048моль) та Na_2CO_3 (0,100г) у N,N-диметилацетаміді (1мл) та результуюча реакційна суміш перемішували протягом ночі при температурі 80°C. Бажану сполуку виділили та очистили за допомогою рідинної хроматографії високого тиску (HPLC) на немодифікованому силікагелі типу Kromasil Spherical (елюент: $CH_2Cl_2/(CH_2Cl_2/CH_3OH$ 90/10)/ CH_3OH (0 хвилин) 100/0/0, (10,50 хвилин) 0/100/0, (12,50 хвилин) 50/0/50, (14,00 хвилини) 0/0/100, (15,01-20,00 хвилин) 100/0/0). Чисті фракції зібрали та розчинник випарували, що дало 0,045г 1,2,3,4-тетрагідро-2-[3-(1H-індол-1-іл)пропил]бензофуоро[3,2-с]піридине. (сполука 4).

б) Суміш 1,2,3,4-тетрагідробензотієно[3,2-с]піридину [приготованого аналогічно до процедури описаної у J. Am. Chem. Soc, 1953, p.697] (0,01моль), проміжна сполука (8) (0,02моль) та триетиламін (0,03моль) у N,N-диметилацетаміді (50мл) перемішували при температурі 70°C, потім охолоджували до кімнатної температури та розчинник випарували. Залишок промили водою та екстрагували CH_2Cl_2 . Виділений органічний шар висушили, відфільтрували та розчинник випарували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2/CH_3OH 90/10). Бажані фракції зібрали та розчинник випарували. Залишок перетворили у сіль (Е)-2-бутендіонової кислоти (2:1). Осадок відфільтрували та висушили, що дало 0,38г (9%) N-(1,2-бензисоксазол-3-іл)-1,2,3,4-тетрагідро[3,2-с]піридин-2-бутанамін (Е)-2-бутендіоату (2:1) (сполука 7).

с) Na_2CO_3 (0,1г) додали до розчину 1,2,3,4-тетрагідро-бензотієно[3,2-с]піридину [приготованого аналогічно до процедури описаної у J. Am. Chem. Soc, 1953, p.697] (0,00044моль) та 3-(2-брометил)-1H-індолу (0,100г) у метилізобутилетіоні (2мл) та результуючу реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі 100°C. Бажані сполуки виділили та очистили за допомогою рідинної хроматографії високого тиску (HPLC) на немодифікованому силікагелі типу Kromasil Spherical (елюент: $CH_2Cl_2/(CH_2Cl_2/CH_3OH$ 90/10)/ CH_3OH (0 хвилин) 100/0/0, (10,50 хвилин) 0/100/0, (12,50 хвилин) 50/0/50, (14,00 хвилини) 0/0/100, (15,01-20,00 хвилин) 100/0/0). Чисті фракції зібрали та розчинник випарували, що дало 0,045г 1,2,3,4-тетрагідро-2-[2-(1H-індол-3-іл)етил][1]бензотієно[3,2-с]піридину (сполука 8).

д) суміш проміжної сполуки (1) (0,01моль), проміжна сполука (17) (0,012моль), Na_2CO_3 (3г) та

KI у 4-метил-2-пентаноні (200мл) перемішували та нагрівали з оберненим холодильником протягом ночі та потім охолодили до кімнатної температури. Розчинник випарували. Залишок промили H_2O та суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар було виділено, висушено, відфільтровано та розчинник випарували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2/CH_3OH 90/10). Чисті фракції зібрали та розчинник випарували. Залишок перетворили у сіль (Е)-2-бутендіонової кислоти (2:1). Осадок відфільтрували та висушили, що дало 2,0г 2-[5-(6-флуоро-2-бензоксазоліл)пентил]-1,2,3,4-тетрагідробензофуоро[3,2-с]піридин (Е)-2-бутендіоату (1:1) (40%) (сполука 16).

Приклад В3

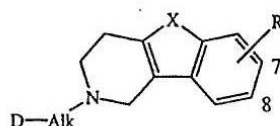
Оцтова кислота (0,0049моль) була додана до проміжної сполуки (18) (0,0049моль) у 1,2-діхлоретан (50мл). Проміжна сполука (9) (0,0049моль) була додана та суміш перемішували до повного розчинення. $NaNB(OAc)_3$ (0,0049моль) додали та реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш промили 10% водним розчином $NaOH$ (50мл). Виділили шари. Водна фаза була повторно екстрагована CH_2Cl_2 . Виділений органічний шар висушили, відфільтрували та розчинник випарували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2/CH_3OH 95/5). Чисті фракції зібрали та розчинник випарували. Залишок перетворили у сіль соляної кислоти (1:1), відфільтрували та висушили, що дало 1,3г N-(1,2-бензисоксазол-3-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-8-метил-[1]бензотієно[3,2-с]піридин-2-бутанамін гідрохлориду (1:1) (57%) (сполука 11).

Приклад В4

Суміш 4-флуоробензоїл хлориду (0,01моль), проміжна сполука (13) (0,01моль) та Na_2CO_3 (4г) у $CHCl_3$ (100мл) перемішували та нагрівали з оберненим холодильником протягом 30 хвилин. Осадок відфільтрували усмоктуванням та осадок на фільтрі перемішали у воді, потім відфільтрували, перемішали у CH_3CN , відфільтрували, промили діізопропиловим ефіром та потім висушили, що дало 2,4г N-[4-[(3,4-дигідробензофуоро[3,2-с]піридин-2(1H)-іл)метил]феніл]-4-флуоробензаміду (сполука 14).

Таблиця 1 демонструє сполуки формули (I), що були приготовані відповідно до одного з вищенаведених прикладів.

Таблиця 1



Сп. №	Прикл. №	R ¹	X	Alk	D	Сіль/темпл. плав.
1	B1a	H	S	CH ₂		(E)-2-бутендіоат (1:1)
2	B1b	8-OCH ₃	S	CH ₂		
3	B1b	7-Cl	S	CH ₂		HCl (1:1)
4	B1a	H	O	(CH ₂) ₅		
5	B1a	H	O	(CH ₂) ₂		
6	B1a	H	O	(CH ₂) ₂		
7	B1b	H	S	(CH ₂) ₄		(E)-2-бутендіоат (2:1)
8	B1c	H	S	(CH ₂) ₂		
9	B1c	H	S	(CH ₂) ₃		
10	B1c	CH ₃	S	CH ₂		HCl (1:1)

Сп. №	Прикл. №	R ¹	X	Alk	D	Сіль/темпл. плав.
11	B3	CH ₃	S	(CH ₂) ₄		HCl (1:1)
12	B3	7-OCH ₃	S	(CH ₂) ₄		HCl (1:1)
13	B3	8-Cl	S	(CH ₂) ₄		HCl (1:1)
14	B4	H	O	CH ₂		
15	B2c	H	O	CH ₂		
16	B2a	H	O	(CH ₂) ₅		(E)-2-бутендіоат (1:1)
17	B4	H	O	CH ₂		HCl (1:1)
18	B2c	H	O	(CH ₂) ₂		(E)-2-бутендіоат (2:1)
19	B2c	H	O	CH ₂		
20	B3	H	O	(CH ₂) ₄		(E)-2-бутендіоат (2:1)
21	B2c	H	S	(CH ₂) ₂		(E)-2-бутендіоат (2:1)
22	B2c	H	O	CH ₂		HCl (1:1)
23	B2c	H	O	CH ₂		HCl (1:1)

С. Фармакологічні приклади

Приклад С.1: In vitro зв'язуюча афінність для α_2 рецепторів

Взаємодія сполук формули (I) з α_2 рецепторами була оцінена у in vitro експериментах по зв'язуванню радіолігандом.

Загалом, низька концентрація радіоліганду, з високою зв'язуючою афінністю для конкретного рецептору, була інкубована разом з препаратом тканини, збагаченої конкретним рецептором або препаратом клітин, що експресують клоновані людські рецептори у буферному середовищі. Про-

тягом інкубації, рецептор зв'язується радіолігандом. При досягненні рівноважного зв'язування, радіоактивність зв'язана з рецептором відділяється від незв'язаної, та активність зв'язування рецептору вираховується. Взаємодія сполук, що випробовуються, з рецептором оцінюється у експериментах по конкурентному зв'язуванню.

Різноманітні концентрації сполук, що випробовуються, додавали до інкубаційної суміші, що містила препарат рецептору та радіоліганд. Зв'язування радіолігандом буде інгібуватися сполукою, що випробовується, пропорційно до його зв'язуючої афінності та концентрації цієї сполуки.

Радіоліганд, що використовувався для зв'язування α_{2A} , α_{2B} та α_{2C} рецепторів, є 3H -рауволскін, та препарат рецептору, що використовувався, представляє собою клітину Chinese Hamster Ovary (CHO), що експресує клоновані людські α_{2A} , α_{2B} та α_{2C} рецептори.

Сполуки з номерами 1 та 5-23 мали значення IC_{50} (концентрація за якою 50% рецепторів інгібовані) для кожного з трьох рецепторів принаймні $10^{-6}M$. Інші сполуки мали значення IC_{50} для кожного з трьох рецепторів принаймні $10^{-5}M$.

D. Приклади фармацевтичної композиції

«Активний інгредієнт» (A.I.), який використовується у цих прикладах, відноситься до сполук формули (I), або їх фармацевтично прийнятних адитивних солей чи стереохімічних ізомерних форм.

Приклад D.1: Капсули

20г. A.I., 6г лаурилсульфата натрію, 56г крохмалю, 56г лактози, 0,8г колоїдного діоксиду кремнію, та 1,2г стеарата магнію разом енергійно перемішали. Результуючою сумішшю була послідовно заповнені 1000 відповідних твердих желатинових капсул, кожна з яких містить 20мг A.I.

Приклад D.2: таблетки, що покриті оболонкою

Одержання серцевини таблетки

Суміш 100г A.I., 570г лактози та 200г крохмалю добре змішали та потім зволожували розчином, що містив 5г додецисульфату та 10г полівінілпіролідону у приблизно 200мл води. Вологу суміш просіяли, висушили та просіяли знову. Потім додали до неї 100г мікрокристалічної целюлози та 15г гідрогенізованої рослинної олії. Усю масу добре перемішали та спресували у таблетки, що дало 10000 таблеток, кожна містила 10мг активного інгредієнту.

Одержання покриття

До розчину 10г метилцелюлози у 75мл денатурованого етилового спирту додали розчин, що містив 5г етилцелюлози у 150мл дихлорметану. Потім додали 75мл дихлорметану та 2,5мл 1,2,3-пропантриолу. 10г поліетиленгліколю розплавляли та розчинили у 75мл дихлорметану. Цей розчин додали до вищезгаданого розчину та потім додали 2,5г магнію октадеканоату, 5г полівінілпіролідону та 30мл концентрованої забарвленої суспензії та суміш гомогенізували. Серцевина таблеток була покрита цією одержаною сумішшю у спеціальному апараті.

Приклад D.3: Оральний розчин

9г метил 4-гідроксibenзоату та 1г пропил 4-гідроксibenзоату розчинили у 4 літрах кип'яченої очищеної води. У 3 літрах цього розчину розчинили перші 10 грамів 2,3-дигідроксибутандіонової

кислоти та після цього, 20 грамів А.І. Останній розчин об'єднали з залишеною частиною колишнього розчину та 12 літрів 1,2,3-пропантриолу та 3 літра 70% розчину сорбіту були додатково додані. 40 грамів сахарину натрію розчинили у 0,5 літрах води та додали 2мл малини та 2мл екстракту агрусу. Останній розчин об'єднали з колишнім, та додали води q.s. до об'єму у 20 літрів, що забезпечує оральний розчин, що містить 5мг активного інгредієнту на повну чайну ложку (5мл). Результуючим розчином заповнили прийнятні контейнери.

Приклад D.4: Розчин для ін'єкцій

1,8г метил 4-гідроксибензоату та 0,2г пропил 4-гідроксибензоату розчинили у приблизно 0,5 літрах кип'яченої води для ін'єкцій. Після охолодження до приблизно 50°C, перемішуючи додали 4г молочної кислоти, 0,05г пропіленгликолю та 4г А.І. Розчин охолодили до кімнатної температури та додали води для ін'єкцій q.s. до 1 літру, що дало розчин, що містить 4мг/мл А.І. Розчин стерилізували шляхом фільтрації та наповнили їм стерильні контейнери.