



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76803 (13) C2

(51) МПК

C07D 471/00 (2006.01)

C07D 487/00 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД(54) АНТИГІСТАМІНОВІ ЗАСОБИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ РІЗКОГО ЗНИЖЕННЯ ПІДВИЩЕНОГО
ВНУТРІШНЬОЧЕРЕПНОГО ТИСКУ

1

(21) 20040604966

(22) 22.11.2002

(24) 15.09.2006

(86) PCT/EP02/13180, 22.11.2002

(31) 01204574.6

(32) 23.11.2001

(33) EP

(46) 15.09.2006, Бюл. № 9, 2006 р.

(72) Тегтмайер Франк, DE, Янссенс Франс Едуард, BE, Леенартс Йозеф Елізабет, BE, Ван Россем Конраад, BE, Алькасар-Вака Мануель Хесус, ES, Мартінес-Хіменес Педро, ES, Бартоломе-Небреда Хосе Мануель, ES, Гомес-Санчес Антоніо, ES, Фернандес-Гадеа Франсіско Хав'єр, ES, Ван Ремптс Йозеф, BE

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE

(56) WO 02 100862 A 19.12.2002

US 6 251 894 B1 26.06.2001

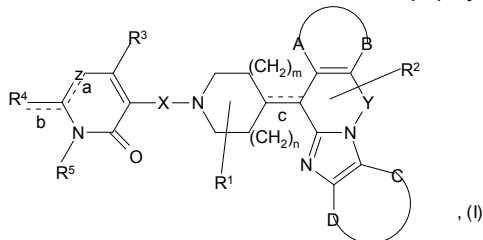
WO 99 13871 A 25.03.1999

EP 0 675 889 A 11.10.1995

US 6 218 381 B1 17.04.2001

S. MOHANTY ET AL.: "Role of histamine in traumatic brain edema. An experimental study in the rat JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES, vol. 90, 1989"

(57) 1. Сполука для застосування як гістаміновий H1- та/або H2-антагоніст загальної формули (I)



її фармацевтично прийнятні кислі або основні адитивні солі, стереохімічно ізомерні форми та N-оксидні форми, де:

m дорівнює 1 або 2;

n дорівнює 0, 1 або 2;

a, b, c є, незалежно, простим або подвійним зв'язком;

X є ковалентним зв'язком або бівалентним C₁-алкандііловим радикалом, де одна або більше -

2

CH₂- груп може бути заміщена, при потребі, -O-, -S-, -CO- або -NR⁷-;

де

R⁷ є воднем, алкілом, Ar, Ar-алкілом, Het, Het-алкілом, гідроксіалкілом, алкілокси групою, алкілоксіалкілом, алкілоксіалкілоксіалкілом, аміноалкілом, моно- або діалкіламіноалкілом, формілом, алкілкарбоніламіноалкілом, алкілкарбонілоксіалкілом, алкілоксикарбонілом, алкілоксикарбонілакілом, алкіламінокарбонілом, алкіламінокарбонілакілом, гідроксіалкілоксіалкілом, амінокарбонілом, амінокарбонілакілом, алкілоксикарбонілом або алкілкарбонілоксіалкілоксіалкілом;Y є C₁₋₄алкандііловим або C₂₋₄алкандііловим радикалом;Z є N, i в цьому випадку a є подвійним зв'язком, та b є простим зв'язком, або N-R⁷, та в цьому випадку a є простим зв'язком, b є подвійним зв'язком, та R⁷ є таким, як визначено вище;R¹, R² є, незалежно, воднем, гідроксигрупою, алкілом, алкілокси групою, Ar, Ar-алкілом, ді(Ar-)алкілом, Het або Het-алкілом;

-A-B- є, незалежно, бівалентним радикалом формули

-E-CR⁸=CR⁸- (a-1);-CR⁸=CR⁸-E- (a-2);-CR⁸=CR⁸=CR⁸=CR⁸- (a-3);

де

кожен R⁸ є, незалежно, воднем, галогеном, гідрокси групою, алкілом або алкілоксигрупою;E є бівалентним радикалом формули -O-, -S- або -NR⁷-, де R⁷ є таким, як визначено вище;

-C-D- є, незалежно, бівалентним радикалом формули

-CR⁸=CR⁸=CR⁸=CR⁸- (b-1);-N=CR⁸-CR⁸=CR⁸- (b-2);-CR⁸=N-CR⁸=CR⁸- (b-3);-CR⁸=CR⁸-N=CR⁸- (b-4);-CR⁸=CR⁸-CR⁸=N- (b-5);де R⁸ є таким, як визначено вище;R³ є воднем, галогеном, гідроксигрупою, алкілом, алкілокси групою, Ar, Ar-алкілом, ді(Ar-)алкілом, Het або Het-алкілом;R⁴ є воднем, алкілом, аміногрупою, алкіламіногрупою, Ar-аміногрупою, Het-аміногрупою, алкілкар-

(13) C2

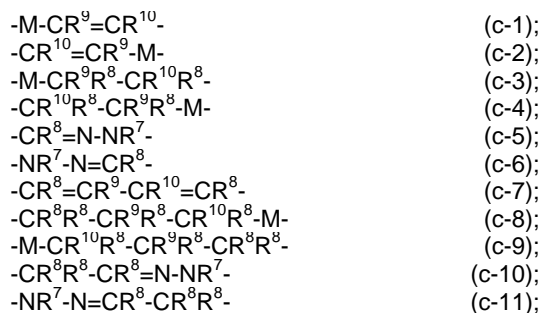
(11) 76803

(19) UA

боніламіногрупою, Аг-карбоніламіногрупою, Нет-карбоніламіногрупою, алкіламінокарбоніламіногрупою, Аг-амінокарбоніламіногрупою, Нет-амінокарбоніламіногрупою, алкілоксіалкіламіногрупою, Аг-оксіалкіламіногрупою або Нет-оксіалкіламіногрупою;

R^5 є воднем або алкілом;

або R^4 та R^5 можуть утворювати разом бівалентний радикал формули

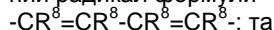


де

R^7 та R^8 є такими, як визначено вище;

R^9 , R^{10} є, незалежно, воднем, алкілом, галогеном, галоалкілом;

або R^9 та R^{10} можуть утворювати разом бівалентний радикал формули



M є бівалентним радикалом формули $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ або $-NR^7-$, де R^7 є таким, як визначено вище;

Аг є гомоциклом, вибраним з групи нафтилу та фенілу, кожен з яких є заміщеним, при потребі, 1, 2 або 3 замісниками, кожен замісник вибраний, незалежно, з гідроксигрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, аміногрупи, моно- або діалкіламіногрупи, алкілу, галоалкілу, алкілоксигрупи, галоалкілоксигрупи, карбоксилу, алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу та моно- або діалкіламінокарбонілу;

Нет є моноциклічним гетероциклом, вибраним з групи піролілу, піразолілу, імідазолілу, фуранілу, тіонілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу та піридазинілу; або біциклічним гетероциклом, вибраним з групи хінолінілу, індолілу, бензімідазолілу, бензоксазолілу, бензізоксазолілу, бензотіазолілу, бензізотіазолілу, бензофуранілу та бензотієнілу; кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути заміщений, при потребі, по атому карбону галогеном, гідроксигрупою, алкілом або алкілокси групою;

алкіл є прямим або розгалуженим насиченим вуглеводневим радикалом, що має від 1 до 6 атомів карбону; або є циклічним насиченим вуглеводневим радикалом, що має від 3 до 6 атомів карбону; або є циклічним насиченим вуглеводневим радикалом, що має від 3 до 6 атомів карбону, приєднаних до прямого або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикала, що має від 1 до 6 атомів карбону; де кожен атом карбону може бути заміщеним, при потребі, галогеном, гідроксигрупою, алкілоксигрупою або оксогрупою;

галоген є замісником, вибраним з групи атомів фтору, хлору, броду та йоду;

галоалкіл є прямим або розгалуженим насиченим вуглеводневим радикалом, що має від 1 до 6 атомів карбону, або циклічним насиченим вуглевод-

невим радикалом, що має від 3 до 6 атомів карбону, де один або більша кількість атомів карбону заміщені одним або більшою кількістю атомів галогену.

2. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що, незалежно один від одного, Аг є нафтилом або фенілом, кожен із яких заміщений, при потребі, одним замісником, кожен замісник вибраний, незалежно, з групи галогену або алкілу, Нет є піридинілом, піразинілом або індолілом, алкіл є метилом, етилом або циклогексилметилом, галоген є атомом фтору або хлору, та галоалкіл є трифторометилом.

3. Сполука за пп.1 або 2, яка **відрізняється** тим, що -A-B- є бівалентним радикалом формули (a-1) або (a-3), де E є бівалентним радикалом формули -O-, -S- або -NR⁷-, де R⁷ є воднем, R⁸ є воднем, -C-D- є бівалентним радикалом формули (b-1) або (b-2), де R⁸ є воднем, та Y є бівалентним радикалом формули $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ або $-CH=CH-$.

4. Сполука за будь-яким з пп.1-3, яка **відрізняється** тим, що m та n обидва дорівнюють 1.

5. Сполука за будь-яким з пп.1-4, яка **відрізняється** тим, що кожний R¹ та R² є, незалежно, воднем, алкілом, Аг-алкілом, Нет або Нет-алкілом.

6. Сполука за будь-яким з пп.1-5, яка **відрізняється** тим, що X є бівалентним радикалом формули $-CH_2CH_2-$ або $-CH_2CH_2CH_2-$.

7. Сполука за будь-яким з пп.1-6, яка **відрізняється** тим, що R³ є воднем або алкілом, Z є N-R⁷, де R⁷ є воднем або алкілом, а є простим зв'язком, та b є подвійним зв'язком, та R⁴ та R⁵ утворюють разом бівалентний радикал формули (c-1), (c-3), (c-5), (c-7), (c-8) або (c-10), де R⁷ та R⁸ є воднем.

8. Сполука за п. 7, яка **відрізняється** тим, що R⁹ та R¹⁰ утворюють разом бівалентний радикал формули $-CR^8=CR^8-CR^8=CR^8-$, де R⁸ є воднем.

9. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що є сполукою 3-[2-[4-(11,12-дигідро-6Н-бензімідазо[2,1-b][3]бензазепін-6-іл)-2-(фенілметил)-1-піперидиніл]етил]-2,10-диметилпіримідо[1,2-a]бензімідазол-4(10Н)-он, її фармацевтично прийнятною кислотою або основною адитивною сіллю, стереохімічно ізомерною формою та N-оксидною формою.

10. Кисла адитивна сіль сполуки за п. 9, яка **відрізняється** тим, що є сполукою 3-[2-[4-(11,12-дигідро-6Н-бензімідазо[2,1-b][3]бензазепін-6-іл)-2-(фенілметил)-1-піперидиніл]етил]-2,10-диметилпіримідо[1,2-a]бензімідазол-4(10Н)-он (Е)-2-бутендіоату (2:3) гідрату (1:1) та її стереоізомерними формами.

11. Сполука або її кисла адитивна сіль за пп. 9 або 10, яка **відрізняється** тим, що є енантіомером (A)[(2α,4β)(A)], енантіомером (B)[(2α,4β)(A)] або їх сумішшю.

12. Сполука, яка розкладається in vivo з утворенням сполуки за будь-яким з пп.1-11.

13. Застосування сполуки за будь-яким з пп.1-12 для виробництва медикаментів для лікування захворювання, пов'язаного з гістаміновими H1- та H2-рецепторами.

14. Застосування сполуки за будь-яким з пп.1-12 для виробництва медикаментів для імунотерапії у ссавців, для приглушення підвищеної чутливості та/або запальних реакцій, та для лікування

та/або запобігання алергічним та шлунково-кишковим хворобам.

15. Застосування сполуки за будь-яким з пп.1-12 для виробництва медикаментів для імунomodуляції у ссавців, для приглушення підвищеної чутливості та/або запальних реакцій, та для лікування шлунково-кишкових станів.

16. Застосування сполуки за будь-яким з пп.1-12 для виробництва медикаментів для зниження внутрішньочерепного тиску (ICP) у ссавців.

17. Застосування сполуки за будь-яким з пп.1-12 для виробництва медикаментів для зниження підвищеного внутрішньочерепного тиску (ICP) та/або вторинної ішемії у ссавців.

18. Застосування сполуки за будь-яким з пп.1-12 для виробництва медикаментів для запобігання підвищенню внутрішньочерепного тиску (ICP) та/або вторинній ішемії у ссавців.

19. Застосування сполуки за будь-яким з пп.17-18 для виробництва медикаментів, яке **відрізняється** тим, що підвищення внутрішньочерепного тиску (ICP) та/або вторинна ішемія у ссавців зумовлені травматичним (TBI) або нетравматичним ушкодженням мозку.

20. Застосування сполуки за будь-яким з пп.13-19 для виробництва медикаментів, яке **відрізняється** тим, що зазначена сполука використовується внутрішньовенно.

21. Застосування сполуки за будь-яким з пп.16-20 для виробництва медикаментів, яке **відрізняється** тим, що зазначена сполука вибрана з групи антагоністів гістамінового H1-рецептора, антагоністів гістамінового H2-рецептора та антагоніста гістамінового рецептора з комбінованою H1/H2 антагоністичною активністю.

22. Застосування сполуки за п. 21 для виробництва медикаментів, яке **відрізняється** тим, що зазначена сполука вибрана з групи астемізолу, азададину, азеластину, бромофеніраміну, хлороциклізіну, хлорофеніраміну, клемастину, клемізолу, ципрогептадину, диметиндену, дифенгідраміну, дифенілпіраліну, гідроксизину, кетотифену, лоратидину, ніапразину, оксатоміду, феніраміну, прометазину, піриламину, ранітидину, ритансерину, тіотидину, золантидину, їх похідних та сумішей з будь-яких двох або більшої кількості перелічених препаратів.

23. Застосування сполуки за п. 21 для виробництва медикаментів, яке **відрізняється** тим, що зазначена сполука вибрана з групи хлороциклізіну, хлорофеніраміну, дифенгідраміну, кетотифену, лоратидину, ранітидину, тіотидину, золантидину, їх похідних та сумішей з будь-яких двох або більшої кількості перелічених препаратів.

Даний винахід стосується нового антагоніста гістамінового рецептора та використання даного антагоніста гістамінового рецептора для зниження внутрішньочерепного тиску (ICP), зокрема, для запобігання та лікування підвищеного внутрішньочерепного тиску та/або вторинної ішемії, зокрема, зумовленої черепно-мозковою травмою, більш конкретно, зумовленої травматичним (TBI) або нетравматичним ушкодженням мозку.

TBI являє собою важливу проблему у розвинутих країнах. У США кожен рік приблизно 500000 травм голови є достатньо важкими, щоб потребувати госпіталізації. Смертність висока, і приблизно 80000 таких TBI-пацієнтів постають перед проблемою довічної втрати нормальної діяльності, у 5000 розвивається епілепсія і 2000 живуть у стійкому вегетативному стані. Сьогодні TBI є однією із головних причин смерті та інвалідності молодих людей, при витратах, що на 1989 рік складали, за оцінками, більше \$25млрд/рік.

Первинні необоротні порушення після черепно-мозкової травми включають крововилив, контузію, нейронний некроз та дифузну аксонну травму. Ці порушення, разом з можливою серцево-судинною та респіраторною депресією можуть викликати гострі вторинні ознаки, що включають набряк (вазогенний та/або клітинний), вторинну кровотечу, зміни об'єму мозкового кровообігу (CBV), порушену авторегуляцію мозкового кровотоку (CBF) та ішемію. Набряк, кровотеча та підвищення CBV призведе до зростання загального об'єму мозку і в результаті внутрішньочерепного тиску (ICP). Це, у свою чергу, може призвести до

подальшого прогресування ішемії, інфаркту та, у важких випадках, утворення грижі стовбура мозку з можливою гострою респіраторною депресією та смертю. Тому терапія TBI має бути спрямована на переривання зазначеного патологічного ланцюга та зниження об'єму мозку і ICP. Запобігання загрозливому для життя вторинному підвищенню ICP, котре часто виникає, наприклад, у посттравматичний період після гострої фази або після відновлення серцевої діяльності, також є мішенню для фармакологічного лікування.

У теперішній час клінічні інструменти для ICP обмежені. Стандартні схеми лікування включають хірургічний дренаж шлуночків, контроль кров'яного тиску, інфузію маніту, гіпервентиляцію та високодозову барбітуратну терапію. Побічні ефекти зазначеного нехірургічного лікування включають ішемію мозку, поворотні ефекти щодо ICP та підвищений ризик бактеріального інфікування та сепсису. Крім того, різновид сполук з різними механізмами дії (наприклад, брадикініновий антагонізм, кальційовий антагонізм, окисне інгібування стресу, блокада глутаматового рецептора та попередження епілепсії) випробувався у фазі II та III клінічних випробувань або ще випробується (наголос робиться на результатах, а не на ICP). До цього часу не була затверджена жодна сполука для нагального лікування внутрішньочерепного тиску [K.K. Jain, Chapter 4 : Neuroprotection in Acute Trauma, 'Neuroprotection in CNS Disorders: Commercial Opportunities'. A Jain PharmaBiotech Report: 65-73, 2000]. Очевидно, є потреба у фармацевтичних препаратах та/або терапії для лікування підвище-

ного внутрішньочерепного тиску (ICP) та/або вторинної ішемії, зокрема, зумовленої черепно-мозковою травмою, більш конкретно, травматичним ушкодженням мозку (TBI).

Автори даного винаходу знайшли, що похідні заміщеного тетрациклічного імідазолу згідно з загальною формулою (I) виявляють активність як антагоністи гістамін H1- та/або H2-рецепторів. Крім того, було показано, що дані сполуки особливо корисні для зниження внутрішньочерепного тиску (ICP), зокрема, для запобігання та лікування підвищеного внутрішньочерепного тиску та/або вторинної ішемії, зокрема, зумовленої черепно-мозковою травмою, більш конкретно, зумовленої травматичним (TBI) та нетравматичним ушкодженням мозку.

Крім того, автори винаходу знайшли, що сполуки, котрі виступають антагоністами гістамінних H1- та/або H2-рецепторів (що звичайно називаються антигістамінними засобами) є також корисними для зниження внутрішньочерепного тиску (ICP), зокрема, для запобігання та лікування підвищеного внутрішньочерепного тиску та/або вторинної ішемії, зокрема, зумовленої черепно-мозковою травмою, більш конкретно, зумовленої травматичним (TBI) та нетравматичним ушкодженням мозку.

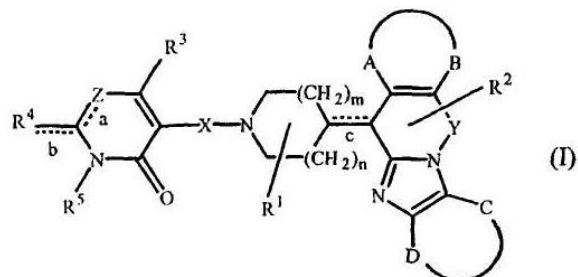
Характерним для всіх сполук є те, що вони здатні швидко знижувати внутрішньочерепний тиск при введенні у кров ссавця, зокрема, шляхом внутрішньовенного введення. Корисним і дуже важливим є те, що зазначені сполуки знижують ICP і при цьому у незначній мірі впливають на кров'яний тиск або не впливають на нього, зокрема, ефект зниження кров'яного тиску, що є найбільш бажаною властивістю потенційних ліків.

До цього часу не розроблені антагоністи H1- та/або H2 гістамінових рецепторів для зниження ICP, зокрема, для посттравматичного зниження ICP. [Mohanty et al. у Journal of the Neurological Sciences, 1989, 90:87-97] спостерігав, що гістамін відігравав певну роль у формуванні травматичного набряку мозку. Підвищений вміст води у мозку та підвищені рівні гістаміну у плазмі та мозку були знижені за допомогою попереднього лікування антагоністом гістамінового H2-рецептора циметидином. Проте, мейпірамін (антагоніст гістамін H1-рецептора) не давав ефекту щодо зниження підвищеного вмісту води у мозку, і рівні гістаміну у плазмі та мозку залишались високими. Вплив на ICP, зокрема, дія гістамінових антагоністів після підвищення ICP для нагального зниження підвищеного ICP, не вивчались, як не вивчався і вплив на кров'яний тиск.

Як вважають автори даного винаходу, проте не обмежуючись цим, з огляду на той факт, що антагоністи гістамінового рецептора виявляють здатність знижувати нормальний ICP за відсутності мозкового набряку, та зважаючи на той факт, що антагоністи гістамінового рецептора не впливають або впливають лише обмеженим чином на кров'яний тиск, ефект, що приписувався периферичній вазодилатації, механізм їх дії відрізняється від такого, що впливає лише на зниження мозкового набряку або діє через вазодилатацію, ефекти, котрі, як відомо з попереднього досвіду у цій галузі,

мають місце для антигістамінових препаратів.

Отже, метою даного винаходу є запровадження похідних заміщеного тетрациклічного імідазолу для використання як гістамінового антагоніста, зокрема, як гістамінового H1-антагоніста, більш конкретно, як антагоніста, що виявляє як гістамін H1-, так і H2-антагоністичну активність, згідно з загальною формулою (I)



їх фармацевтично прийнятних кислих або основних солей приєднання, стереохімічно ізомерних форм та N-оксидних форм, де:

m дорівнює 1 або 2;

n дорівнює 0, 1 або 2;

a, b, c являють собою, незалежно, простий чи подвійний зв'язок;

X являє собою ковалентний зв'язок або бівалентний C₁₋₆алкандііловий радикал, де одна або більше -CH₂- груп може бути заміщена, при потребі, -O-, -S-, -CO- або -NR⁷-; де:

R⁷ являє собою водень, алкіл, Ar, Ar-алкіл, Het, Het-алкіл, гідроксиалкіл, алкілокси, алкілоксиалкіл, алкілоксиалкілоксиалкіл, аміноалкіл, моно- або діалкіламіноалкіл, форміл, алкілкарбоніламіноалкіл, алкілкарбонілоксиалкіл, алкілоксикарбоніл, алкілоксикарбонілакіл, алкіламінокарбоніл, алкіламінокарбонілакіл, гідроксиалкілоксиалкіл, амінокарбоніл, амінокарбонілакіл, алкілоксикарбоніл або алкілкарбонілоксиалкілоксиалкіл;

Y являє собою C₁₋₄алкандііловий або C₂₋₄алкандііловий радикал;

Z є N, і в цьому випадку a являє собою подвійний зв'язок, і b являє собою простий зв'язок, або N-R⁷, і в цьому випадку a являє собою простий зв'язок, b являє собою подвійний зв'язок, і R⁷ є такою, як визначено вище;

R¹, R² являють собою, незалежно, водень, гідрокси, алкіл, алкілокси, Ar, Ar-алкіл, ди(Ar-)алкіл, Het або Het-алкіл;

-A-B- являє собою, незалежно, бівалентний радикал формули

-E-CR⁸=CR⁸- (a-1);

-CR⁸=CR⁸-E- (a-2);

-CR⁸=CR⁸-CR⁸=CR⁸- (a-3);

де

кожна R⁸ являє собою, незалежно, водень, гало, гідрокси, алкіл або алкілокси;

E являє собою бівалентний радикал формули -O-, -S- або -NR⁷-, де R⁷ є такою, як визначено вище;

-C-D- являє собою, незалежно, бівалентний радикал формули

-CR⁸=CR⁸-CR⁸=CR⁸- (b-1);

-N=CR⁸-CR⁸=CR⁸- (b-2);

-CR⁸=N-CR⁸=CR⁸- (b-3);



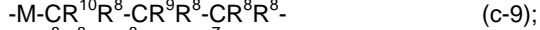
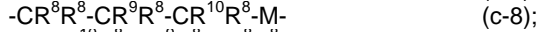
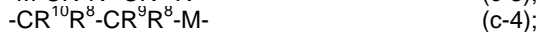
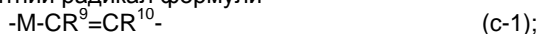
де R^8 є такою, як визначено вище;

R^3 являє собою водень, гало, гідрокси, алкіл, алкілокси, Аг, Аг-алкіл, ди(Аг-)алкіл, Нет або Нет-алкіл;

R^4 являє собою водень, алкіл, аміно, алкіл аміно, Аг-аміно, Нет-аміно, алкілкарбоніламіно, Аг-карбоніламіно, Нет-карбоніламіно, алкіламінокарбоніламіно, Аг-амінокарбоніламіно, Нет-амінокарбоніламіно, алкілоксиалкіламіно, Аг-оксиалкіламіно або Нет-оксиалкіламіно;

R^5 являє собою водень або алкіл;

або R^4 та R^5 можуть утворювати разом бівалентний радикал формули

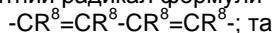


де

R^7 та R^8 є такими, як визначено вище;

R^9 , R^{10} являють собою, незалежно, водень, алкіл, гало, галоалкіл;

або R^9 та R^{10} можуть утворювати разом бівалентний радикал формули



M являє собою бівалентний радикал формули $-\text{CHg}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ або $-\text{NR}^7-$, де R є такою, як визначено вище.

У межах даної заявки Аг являє собою гомоцикл, котрий вибирається із групи нафтилу та фенілу, кожен із яких заміщений, при потребі, 1, 2 або 3 замісниками, кожен замісник вибирається, незалежно, із групи гідрокси, гало, ціано, нітро, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілу, галоалкілу, алкілокси, галоалкілокси, карбоксилу, алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу та моно- або діалкіламінокарбонілу. Краще, коли Аг являє собою нафтил або феніл, кожен із яких заміщений, при потребі, 1 замісником, кожен замісник вибирається, незалежно, із групи гало або алкілу.

У межах даної заявки Нет являє собою моноциклічний гетероцикл, що вибирається із групи піролілу, піразолілу, імідазолілу, фуранілу, тіонілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тiazолілу, ізотіазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу та піридазинілу; або біциклічний гетероцикл, що вибирається із групи хінолінілу, індолілу, бензімідазолілу, бензоксазолілу, бензізоксазолілу, бензотіазолілу, бензізотіазолілу, бензофуранілу та бензотієнілу; кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути заміщений, при потребі, по вуглецевому атому гало, гідрокси, алкілом або алкілокси. Краще, коли Нет являє собою піридиніл, піразиніл або індоліл.

У межах даної заявки алкіл являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що має від 1 до 6 вуглецевих атомів; або являє собою циклічний насичений вуглеводневий

радикал, що має від 3 до 6 вуглецевих атомів; або являє собою циклічний насичений вуглеводневий радикал, що має від 3 до 6 вуглецевих атомів, приєднаних до прямого або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикала, що має від 1 до 6 вуглецевих атомів; де кожен вуглецевий атом може бути заміщений, при потребі, гало, гідрокси, алкілокси або оксо. Краще, коли алкіл являє собою метил, етил або циклогексилметил.

У межах даної заявки гало є замісником, що вибирається із групи фтору, хлору, бром та йодо, і галоалкіл являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що має від 1 до 6 вуглецевих атомів, або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що має від 3 до 6 вуглецевих атомів, де один або більше вуглецевих атомів заміщені одним або більше гало атомів. Краще, коли гало являє собою фторо або хлоро, і галоалкіл являє собою трифторометил.

Групою сполук, яким віддається перевага, є ті сполуки формули (I), їх фармацевтично прийнятні кислоти або основні солі приєднання, стереохімічно ізомерні форми та N-оксидні форми, у яких

-A-B- являє собою бівалентний радикал формули (a-1) або (a-3), де E являє собою бівалентний радикал формули $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, або $-\text{NR}^7-$, де R^7 є воднем, R^8 є воднем, -C-D- являє собою бівалентний радикал формули (b-1) або (b-2), де R^8 являє собою водень, і Y є бівалентним радикалом формули $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ або $-\text{CH}=\text{CH}-$.

Іншою групою сполук формули (I), яким віддається перевага, є ті сполуки формули (I), їх фармацевтично прийнятні кислоти або основні солі приєднання, стереохімічно ізомерні форми та N-оксидні форми, у яких m та n дорівнюють 1.

Іншою групою сполук формули (I), яким віддається перевага, є ті сполуки формули (I), їх фармацевтично прийнятні кислоти або основні солі приєднання, стереохімічно ізомерні форми та N-оксидні форми, у яких кожна R^1 та R^2 являють собою, незалежно, водень, алкіл, Аг-алкіл, Нет або Нет-алкіл.

Ще однією групою сполук формули (I), яким віддається перевага, є ті сполуки формули (I), їх фармацевтично прийнятні кислоти або основні солі приєднання, стереохімічно ізомерні форми та N-оксидні форми, у яких X являє собою бівалентний радикал формули $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ або $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

Ще однією групою сполук формули (I), яким віддається перевага, є ті сполуки формули (I), їх фармацевтично прийнятні кислоти або основні солі приєднання, стереохімічно ізомерні форми та N-оксидні форми, у яких R^3 являє собою водень або алкіл, Z є $\text{N}-\text{R}^7$, де R^7 являє собою водень або алкіл, а являє собою простий зв'язок, і b являє собою подвійний зв'язок, і R^4 та R^5 утворюють разом бівалентний радикал формули (c-1), (c-3), (c-5), (c-7), (c-8) або (c-10), де R^7 та R^8 є воднями.

Ще однією групою сполук формули (I), яким віддається перевага, є ті сполуки формули (I), їх фармацевтично прийнятні кислоти або основні солі приєднання, стереохімічно ізомерні форми та N-оксидні форми, у яких R^3 являє собою водень або алкіл, Z є $\text{N}-\text{R}^7$, де R^7 являє собою водень або алкіл, а являє собою простий зв'язок, і b являє собою подвійний зв'язок, і R^4 та R^5 утворюють разом бівалентний радикал формули (c-1), (c-3), (c-5), (c-

7), (с-8) або (с-10), де R та R⁸ є воднями, і R⁹ та R¹⁰ утворюють разом бівалентний радикал формули -CR⁸=CR⁸-CR⁸=CR⁸-, де R⁸ є воднем.

Більш конкретно, найбільша перевага віддається сполуці 3-[2-[4-(11,12-дигідро-6Н-бензімідазо[2,1-*b*][3]бензазепін-6-іл)-2-(фенілметил)-1-піперидиніл]етил]-2,10-диметилпіримідо[1,2-*a*]бензімідазол-4(10Н)-он, її фармацевтично прийнятним кислим або основним солям приєднання, стереохімічно ізомерним формам та N-оксидним формам.

Фармацевтично прийнятні кислі солі приєднання, як мається на думці, включають терапевтично активні нетоксичні сольові форми, котрі здатні утворювати сполуки формули (I). Зазначені кислі солі приєднання можуть бути одержані шляхом обробки основної форми сполук формули (I) відповідними кислотами, наприклад, неорганічними кислотами, наприклад, галогеноводневою кислотою, зокрема хлористоводневою кислотою, бромистоводневою кислотою, сірчаною кислотою, азотною кислотою та фосфорною кислотою; органічними кислотами, наприклад, оцтовою кислотою, гідроксиоцтовою кислотою, пропановою кислотою, молочною кислотою, піровиноградною кислотою, щавлевою кислотою, маленовою кислотою, бурштиною кислотою, малеїною кислотою, фумаровою кислотою, яблучною кислотою, винною кислотою, лимонною кислотою, метансульфоною кислотою, етансульфоною кислотою, бензолсульфоною кислотою, р-толуолсульфоною кислотою, цикламіною кислотою, саліциловою кислотою, р-аміносаліциловою кислотою та памовою кислотою.

Сполуки згідно з формулою (I), що містять кислотні протони, можуть також бути перетворені у свої терапевтично активні нетоксичні основні солі приєднання шляхом обробки відповідними органічними та неорганічними основами. Відповідні основні сольові форми включають, наприклад, амонієві солі, солі лужних та лужноземельних металів, зокрема, літєві, натрієві, калієві, магнієві та кальцієві солі, солі з органічними основами, наприклад, бензатіном, N-метил-D-глюкаміном, гібрамінові солі, та солі амінокислот, наприклад, аргініну та лізину.

Навпаки, зазначені кислотні або основні солі приєднання можуть бути перетворені у вільні форми шляхом обробки відповідною основою або кислотою.

Вираз сіль приєднання, як застосовується у межах цієї заявki, також включає сольвати, котрі здатні утворювати сполуки формули (I) та їх солі. Такими сольватами є, наприклад, гідрати та алколяти.

Серед кислих солей приєднання найбільша перевага віддається сполуці 3-[2-[4-(11,12-дигідро-6Н-бензімідазо[2,1-*b*][3]бензазепін-6-іл)-2-(фенілметил)-1-піперидиніл]етил]-2,10-диметилпіримідо[1,2-*a*]бензімідазол-4(10Н)-он (Е)-2-бутендіоат (2:3) гідрат (1:1), що включає всі свої стереоізомерні форми.

Особлива перевага віддається (А)[(2α,4β)(А)] енантімеру, (В)[(2α,4β)(А)] енантімеру та їх суміші, сполук 3-[2-[4-(11,12-дигідро-6Н-бензімідазо[2,1-*b*][3]бензазепін-6-іл)-2-

(фенілметил)-1-піперидиніл]етил]-2,10-диметилпіримідо[1,2-*a*]бензімідазол-4(10Н)-он та 3-[2-[4-(11,12-дигідро-6Н-бензімідазо[2,1-*b*][3]бензазепін-6-іл)-2-(фенілметил)-1-піперидиніл]етил]-2,10-диметил піримідо[1,2-*a*]бензімідазол-4(10Н)-он (Е)-2-бутендіоат (2:3) гідрат (1:1).

Мається на думці, що N-оксидні форми сполук згідно з формулою (I) включають ті сполуки формули (I), де один або кілька атомів азоту піддані окисненню до так званого N-оксиду, зокрема, ті N-оксиди, де один або більше атомів азоту піперидинилового радикалу у формулі (I) є N-окисненими.

Вираз "стереохімічно ізомерні форми", що застосовується у даному тексті, визначає всі можливі ізомерні форми, котрі можуть мати сполуки формули (I). Якщо окремо не зазначено або не вказано, хімічне позначення сполук відповідає суміші всіх можливих стереохімічно ізомерних форм, зазначені суміші містять усі діастереомери та енантіомери базової молекулярної структури. Зокрема, стереогенні центри можуть мати R- або S-конфігурацію; замісники на бівалентних циклічних (частково) насичених радикалах можуть мати цис- або транс-конфігурацію. Сполуки, що мають подвійні зв'язки, можуть мати Е або Z-стереохімію при зазначеному подвійному зв'язку. Очевидно, що стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I) входять до обсягу даного винаходу.

Згідно з номенклатурною угодою CAS, коли у молекулі присутні два стереогенних центри з відомою абсолютною конфігурацією, символи R або S приписуються (згідно з правилом послідовності Кана-Інгольда-Прелога) хіральному центру з найнижчим номером, базисному центру. Конфігурація другого стереогенного центру позначається з використанням відносних символів [R*,R*] або [R*,S*], де R* завжди визначається як базисний центр, і [R*,R*] відповідає центрам з тією самою хіральністю, а [R*,S*] відповідає центрам з відмінною хіральністю. Наприклад, коли хіральний центр з найнижчим номером у молекулі має S конфігурацію, і другий центр є R-центром, стереосимвол буде позначатись як S-[R*,S*]. Коли використовуються "α" та "β": положення замісника з найвищим пріоритетом на асиметричному вуглецевому атомі у кільцевій системі з найнижчим номером кільця завжди довільно приймається як "α" положення у середній площині, що визначається даною кільцевою системою. Положення замісника з найвищим пріоритетом на іншому асиметричному вуглецевому атомі у даній кільцевій системі відносно положення замісника з найвищим пріоритетом на базисному атомі позначається "α", якщо він знаходиться на тому самому боці середньої площини, що визначається даною кільцевою системою, або "β", якщо він знаходиться на другому боці середньої площини, що визначається даною кільцевою системою.

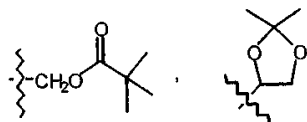
Коли зв'язок у с є простим зв'язком, сполуки формули (I) та деякі з проміжних сполук мають принаймні два стереогенних центри у своїй структурі. Якщо R¹ відрізняється від водню, моноциклічне N-кільце у формулі (I) має додатковий стереогенний центр. Це може дати 8 стереохімічно відмінних структур.

Сполуки формули (I), що отримані у процесах, описаних нижче, можуть бути синтезовані у формі рацемічних сумішей енантіомерів, котрі можуть бути відділені один від одного за допомогою відомих у даній галузі процедур розділення. Рацемічні сполуки формули (I) можуть бути перетворені у відповідні діастереомерні сольові форми шляхом реакції з придатною хіральною кислотою. Зазначені діастереомерні сольові форми потім розділяють, наприклад, за допомогою селективної або фракційної кристалізації, і енантіомери вивільнюють звідти лугом. Альтернативний метод розділення енантіомерних форм сполук формули (I) включає рідинну хроматографію з використанням хіральної стаціонарної фази. Зазначені чисті стереохімічно ізомерні форми можуть бути також одержані із відповідних чистих стереохімічно ізомерних форм відповідних вихідних матеріалів за умови, що дана реакція носить стереоспецифічний характер. Якщо потрібен специфічний стереоізомер, то зазначена сполука може бути синтезована за допомогою стереоспецифічних способів одержання, чому віддається перевага. У цих методах вигідно використовувати енантіомерно чисті вихідні матеріали.

Деякі сполуки формули (I) можуть також існувати у своїй таутомерній формі. Такі форми, хоча вони й не зазначені у явному вигляді у вищевказаній формулі, як мається на думці, також включені в обсяг даного винаходу. Наприклад, сполуки формули (I), де R^5 являє собою Н, можуть існувати у своїй відповідній таутомерній формі.

Даний винахід також включає похідні сполуки (що звичайно називаються "проліки") фармакологічно активних сполук згідно з даним винаходом, котрі розкладаються *in vivo* з утворенням сполук згідно з даним винаходом. Проліки звичайно (але не завжди) мають меншу активність щодо мішені-рецептора, ніж сполуки, до яких вони розкладаються. Проліки особливо корисні, коли потрібна сполука має хімічні або фізичні властивості, що роблять її застосування важким або неефективним. Наприклад, потрібна сполука може бути лише малорозчинною, вона може погано транспортуватися через слизовий епітелій, або може мати небажано короткий півперіод існування у плазмі. Додаткове обговорення питання щодо проліків [див. у Stella, V.J. et al., "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, pp.112-176, та у Drugs, 1985, 29, pp.455-473].

Форми проліків фармакологічно активних сполук згідно з даним винаходом загалом являють собою сполуки згідно з формулою (I), їх фармацевтично прийнятні кислі або основні солі приєднання, стереохімічно ізомерні форми та N-оксидні форми, що мають кислотну групу, котра є етерифікованою або амідованою. У такі етерифіковані кислотні групи включені групи формули $-COOR^x$, де R^x являє собою C_{1-6} алкіл, феніл, бензил або одну із наступних груп:



Амідовані групи включають групи формули -

$CONR^yR^z$, де R^y являє собою Н, C_{1-6} аліл, феніл або бензил, і R^z являє собою $-OH$, Н, C_{1-6} алкіл, феніл або бензил.

Сполуки згідно з даним винаходом, що мають аміногрупу, можуть бути піддані реакції з кетоном або альдегідом, таким як формальдегід, з утворенням основи Маніха. Ця основа у водному розчині гідролізується за реакцією першого порядку.

Сполуки згідно з формулою (I) можуть бути, загалом, одержані за допомогою послідовності реакційних стадій, кожна із яких відома фахівцеві у даній галузі. Способи одержання зазначених сполук розкриті у заявці, котра знаходиться на сумісному розгляді, і на яку у даному тексті робиться посилання.

Окрім використання для зниження ІСР, сполуки згідно з формулою (I) та їх похідні також корисні для лікування інших захворювань з участю гістамінних H_1 - та H_2 рецепторів, зокрема, для імунomodulaції у ссавців, для пригнічення підвищеної чутливості та/або запальних реакцій, для лікування та запобігання алергічним хворобам, таким як риніт, кропивниця, астма, анафілаксія і таке подібне, та для лікування шлунково-кишкових захворювань, таких як виразки, диспепсія, різні рефлекторні симптоми і таке подібне. Таким чином, даний винахід також стосується використання антагоніста гістамінового рецептора згідно з формулою (I) та його похідних для виробництва ліків для імунomodulaції у ссавців, для пригнічення підвищеної чутливості та/або запальних реакцій, і для лікування та запобігання алергічним і шлунково-кишковим хворобам.

Ще одним аспектом даного винаходу є запровадження нового використання антагоністів гістамінового H_1 - та/або H_2 -рецепторів, зокрема, для нагального зниження внутрішньочерепного тиску (ІСР), зокрема, при підвищеному ІСР, більш конкретно, критично підвищеного ІСР та/або запобігання підвищеному ІСР та вторинній ішемії, зумовленим черепно-мозковою травмою. Найбільша перевага полягає у тому, що дані антагоністи гістамінних H_1 - та/або H_2 -рецепторів не знижують або не підвищують, або мінімальним чином впливають на кров'яний тиск.

Згідно з даним винаходом, антагоністи гістамінних H_1 - та/або H_2 -рецепторів являють собою або сполуки та їх похідні згідно з формулою (I), або відомі антагоністи гістамінових H_1 - та/або H_2 -рецепторів, що є окремою та обмеженою групою медикаментів, котрі визнані у даній галузі.

До цього часу антагоністи гістамінового H_1 -рецептора звичайно використовуються для імунomodulaції у ссавців та для пригнічення підвищеної чутливості та/або запальних реакцій. Зокрема, антагоніст гістамінового H_1 -рецептора вибирається із групи акривастину, алімемазину, антазоліну, астемізолу, азатадину, азеластану, бромофеніраміну, буклізину, карбіноксаміну, каребастану, цетиризину, хлороциклізину, хлорофеніраміну, цинаризину, клемастану, клемізолу, клоцинізину, клонідину, циклізину, ципрогептадину, дескарбоексилоратидину, дексхлорофеніраміну, дименгидринату, диметиндену, диметотіазину, дифенгідраміну, дифенілпіраліну, доксиламіну, ебастану, ефлетризину, епінастину, фексофенадіну, гідрок-

сизину, кетотифену, левокабастину, лоратидину, меклізину, мекітазину, метаділазину, міансеріну, мізоластину, ніапразину, ноберастину, норастемізолу, оксатоміду, оксомемазину, фенбензаміну, феніраміну, пікумасту, прометазину, піріламіну, темеластину, терфенадіну, тримепразину, трипеленнаміну та трипролідину, їх похідних та сумішей із будь-яких двох або більше перелічених препаратів.

До цього часу антагоністи гістамінового H2-рецептора звичайно застосовуються для ссавців, що потерпають від деяких шлунково-кишкових захворювань, таких як виразки, диспепсія, різні рефлекторні симптоми, і таке подібне. Зокрема, антагоніст H2-рецептора вибирається із групи ранітидину, циметидину, фамотидину, нізатидину, тіотидину, золантидину, їх похідних та сумішей із будь-яких двох або більше перелічених препаратів.

Крім того, антагоністи гістамінового рецептора можуть виявляти антагоністичну активність як до гістамінового H1-, так і гістамінового H2-рецепторів, такі як ритансерин або сполуки згідно з формулою (I), їх фармацевтично прийнятні кислоти або основні солі приєднання, стереохімічно ізомерні форми та N-оксидні форми.

Хоча усі сполуки виявляють помітне зниження ICP, було показано, що наступні сполуки не знижують або впливають лише у незначній мірі на кров'яний тиск: кетотифен, хлороциклізін, прометазин, піріламін, дифенілгідрамін, хлорофенірамін та золантадин.

Для оцінки гістамінової антагоністичної активності сполук даного винаходу можуть бути застосовані *in vitro* дослідження з використанням відповідних модельних рецепторних систем.

Для оцінки біологічної активності сполук даного винаходу можуть бути застосовані *in vivo* дослідження. З цією метою була розроблена та використана для тестування сполук даного винаходу клінічно відповідна модель травматичного ушкодження мозку у щурів (модель закритої травми голови) [K. Engelborghs et al., Temporal Changes in intracranial pressure in a modified experimental model of closed head injury, J. Neurosurg. 89: 796-806, 1998; K. van Rossem et al., Brain oxygenation after experimental closed head injury, Adv. Exp. Med. Biol., 471: 209-215, 1999; K. Engelborghs et al., Impaired autoregulation of cerebral blood flow in an experimental model of traumatic brain injury, J. Neurotrauma, 17(8): 667-677, 2000]. В одному дослідженні внутрішньочерепна гіпертензія у кролів була індукована шляхом кортикального охолодження.

Антагоніст гістамінового рецептора згідно з даним винаходом, що включає сполуки згідно з формулою (I) та відомі у теперішній час антагоністи гістамінового H1-, H2- та H1/H2-рецепторів, можуть бути складені у різні фармацевтичні форми з метою їх призначення пацієнтам. Як придатні композиції можна назвати всі композиції, що звичайно використовуються для систематичного введення ліків. Для одержання фармацевтичних композицій даного винаходу ефективна кількість конкретної сполуки, при потребі, у формі солі приєднання, як активний інгредієнт комбінується у тонкій суміші з

фармацевтично прийнятним носієм, котрий може приймати широкий різновид форм у залежності від форми препарату, потрібного для введення. Зазначені фармацевтичні композиції бажано мати в унітарній лікарській формі, що придатна, зокрема, для перорального введення або введення шляхом парентеральної ін'єкції. Наприклад, при приготуванні композицій для перорального введення можуть застосовуватись будь-які звичайні фармацевтичні середовища, такі як, наприклад, вода, гліколи, олії, спирти, і таке подібне, у випадку рідких препаратів перорального призначення, таких як суспензії, сиропи, еліксири, емульсії та розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, розріджувачі, мастила, зв'язувальні речовини, дезінтегратори, і таке подібне, у випадку порошків, пілюль, капсул та таблеток. Завдяки легкості вживання, таблетки та капсули являють собою найбільш зручні оральні одиничні лікарські форми, в яких очевидно використовуються тверді фармацевтичні носії. Для парентеральних композицій даний носій звичайно включає стерильну воду, принаймні у більшій своїй частині, хоча можуть бути включені й інші інгредієнти, наприклад, для поліпшення розчинності. Розчини для ін'єкцій можуть готуватись, наприклад, таким чином, що носій включає сольовий розчин, розчин глюкози або суміш сольового розчину та розчину глюкози. Суспензії для ін'єкцій можуть готуватись таким чином, що містять відповідні рідкі носії, агенти для суспендування і таке подібне. Включені також препарати твердих форм, котрі, переводяться у препарати рідкої форми безпосередньо перед вживанням.

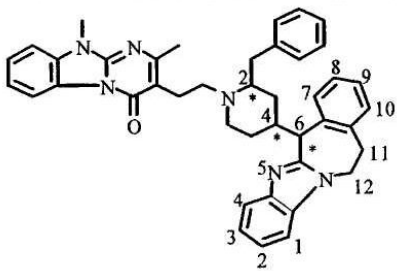
Особлива перевага віддається складанню вищезазначених фармацевтичних композицій у стандартній лікарській формі для легкості вживання та однорідності дозування. Стандартна лікарська форма в даній заявці стосується фізично дискретних одиниць як уніфікованих лікарських форм, кожна одиниця містить попередньо визначену кількість активного інгредієнта, що розрахована для отримання бажаного терапевтичного ефекту, сумісно з потрібним фармацевтичним носієм. Прикладами таких стандартних лікарських форм є таблетки (включаючи таблетки з покриттям), капсули, пілюлі, порошкові упаковки, супозиторії, облатки, розчини для ін'єкцій або суспензії і таке подібне, - для легкості швидкого застосування - вищезазначену фармацевтичну композицію складають як розчин для ін'єкцій або перфузії, або як суспензію для ін'єкцій.

Наступні приклади слугують ілюстрацією даного винаходу без будь-яких обмежень.

Експериментальна частина

Для деяких сполук абсолютна стереохімічна конфігурація стереогенного вуглецевого атома (iv) експериментально не визначалась. У таких випадках та стереохімічно ізомерна форма, що виділялась першою, позначається як "A" і друга як "B", без додаткового посилання на фактичну стереохімічну конфігурацію. Проте, зазначені "A" та "B" ізомерні форми можуть бути однозначно ідентифіковані фахівцем у даній галузі з використанням відомих у даній галузі методів, таких як, наприклад, рентгенівська дифракція.

Наприклад, для сполуки піримідо[1,2-а]бензімідазол-4(10H)-он, 3-[2-[4-(11,12-дигідро-6H-бензімідазо[2,1-b][3]бензазепін-6-іл)-2-(фенілметил)-1-піперидиніл]етил]-2,10-диметил, 8 можливих стереохімічних ізомерних форм визначаються наступним чином:

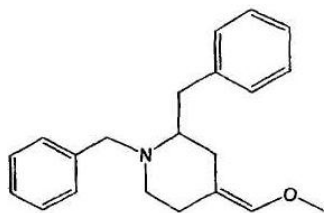
		
цис-форми	(2α,4α)(A)	(A)[(2α,4α)(A)]
		(B)[(2α,4α)(A)]
	(2α,4α)(B)	(A)[(2α,4α)(B)]
		(B)[(2α,4α)(B)]
транс-форми	(2α,4β)(A)	(A)[(2α,4β)(A)]
		(B)[(2α,4β)(A)]
	(2α,4β)(B)	(A)[(2α,4β)(B)]
		(B)[(2α,4β)(B)]

У попередньому та у подальшому викладах "DMF" визначається як N,N-диметилформамід, "DIPE" визначається як діізопропіловий ефір, "THF" визначається як тетрагідрофуран, "MBIK" визначається як метилізобутилкетон, "DIPA" визначається як діізопропіламін.

А. Одержання проміжних сполук

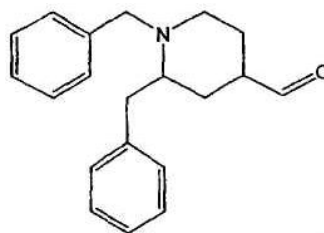
Приклад А1

а) Одержання проміжної сполуки 1



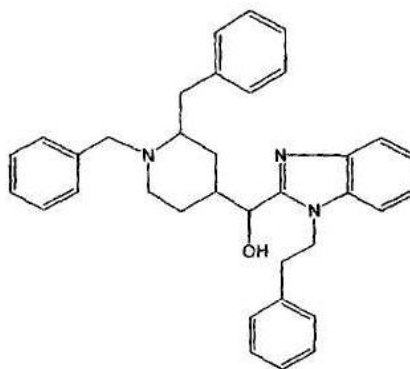
Використовувати сухий скляний посуд. Суміш (метоксиметил)трифенілфосфонійхлориду (0,35моль) у THF р.а.(молек. сита) (21) перемішувалась при -50°C під струменем N₂. По краплях додавали BuLi, 2,5M/гексан (0,35моль), і дану суміш перемішували при -25°C протягом 30 хвилин. По краплях при температурі -25°C додавали розчин 1,2-біс(фенілметил)-4-піперидиону (0,35моль) у THF. Дану суміш витримували для нагрівання до кімнатної температури, потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та розкладали водою. Органічний розчинник випарювали. Водний концентрат екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 97,5/2,5). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 121г 4-

(метоксиметил)-1,2-біс(фенілметил)піперидин енантіомерної суміші (проміжна сполука 1) (100%).
b) Одержання проміжної сполуки 2



Суміш проміжної сполуки 1 (0,35моль) у THF (500мл) розмішували до повного розчинення. Додавали H₂O (900мл) і потім HCl р.а. 38% (100мл). Дану суміш перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 3 годин. Органічний розчинник випарювали. Водний концентрат підлогували K₂CO₃ та екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 97/3). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 81г 1,2-біс(фенілметил)-4-піперидинкарбоксальдегід енантіомерної суміші (проміжна сполука 2) (79%).

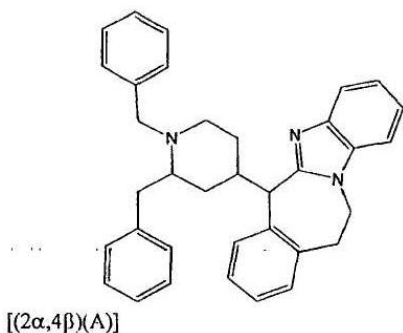
с) Одержання проміжної сполуки 3



Суміш DIPA (0,33моль) у THF р.а. (попередньо осушеного на молек. ситах) (21) перемішували при -78°C під струменем N₂. По краплях додавали BuLi, 2,5M/гексан (0,276моль). Дану суміш перемішували при -78°C протягом 15 хвилин. По краплях додавали розчин 1-(2-фенілетил)-1H-бензімідазолу (0,276моль) у THF. Дану суміш перемішували при -78 °C протягом 1 години. Додавали по краплях розчин проміжної сполуки 2 (0,276моль) у THF. Дану суміш перемішували при -78°C протягом 1 години, потім витримували для нагрівання до кімнатної температури, перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та розкладали водою. Органічний розчинник випарювали. Водний концентрат екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH від 95/5 до 90/10). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 113г α-[1,2-біс(фенілметил)-4-

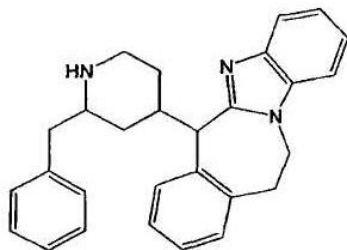
піперидиніл]-1-(2-фенілетил)-1H-бензімідазол-2-метанолу (проміжна сполука 3) (79%).

d) Одержання проміжної сполуки 4



Суміш проміжної сполуки 3 (0,22моль) у трифторометансульфоновій кислоті (750мл) перемішували при 110°C протягом 7 годин. Дану суміш охолоджували, виливали на лід, підлюговували NaOH 50% та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO_4), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок кристалізували із CH_3CN . Дану суміш фільтрували. Даний осад та фільтрат очищали окремо методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ від 98,5/1,5 до 95/5). Чотири чисті фракції збирали, і їх розчинники випарювали. Залишки кристалізували із CH_3CN . Осади відфільтровували та висушували. Вихід: 16г фракції 1 [(2α,4β)(A)]-6-[1,2-біс(фенілметил)-4-піперидиніл]-11,12-дигідро-6H-бензімідазо[2,1-b][3]бензазепін (проміжна сполука 4) (14,6%), 19,5г фракції 2 [(2α,4β)(B)]-6-[1,2-біс(фенілметил)-4-піперидиніл]-11,12-дигідро-6H-бензімідазо [2,1-b][3]бензазепін (17,8%), 8,66г фракції 3 [(2α,4α)(A)]-6-[1,2-біс(фенілметил)-4-піперидиніл]-11,12-дигідро-6H-бензімідазо[2,1-b][3]бензазепін (7,9%) та 7,74г фракції 4 [(2α,4α)(B)]-6-[1,2-біс(феніл метил)-4-піперидиніл]-11,12-дигідро-6H-бензімідазо [2,1-b][3]бензазепін (8,9%).

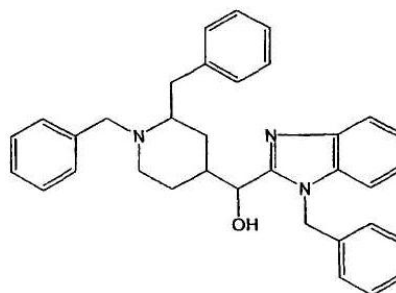
e) Одержання проміжної сполуки 5



Суміш проміжної сполуки 4 (0,0305моль) у метанолі (150мл) піддавали гідруванню при 50°C протягом ночі з використанням Pd/C 10% (1г) як каталізатора. Після поглинання H_2 (1еквів.) каталізатор відфільтровували, і фільтрат випарювали. Залишок кристалізували із CH_3CN . Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 11,66г [(2α,4β)(A)]-11,12-дигідро-6-[2-(фенілметил)-4-піперидиніл]-6H-бензімідазо[2,1-b][3]бензазепін (проміжна сполука 5) (94%).

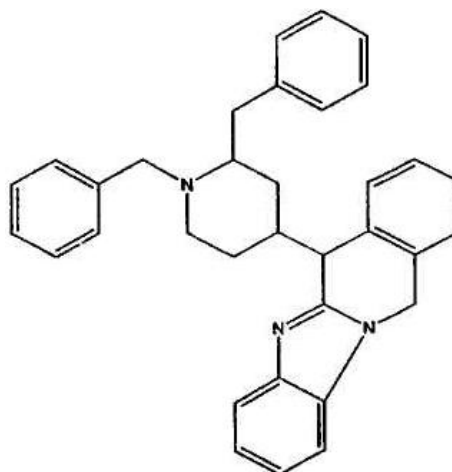
Приклад A2

a) Одержання проміжної сполуки 6



Використовувати сухий скляний посуд. Суміш DIPA (0,22моль) у THF р.а. (попередньо осушеного на молек. ситах) (1400мл) перемішували при -70°C під струменем N_2 . По краплях додавали BuLi 2,5M (0,185моль), і дану суміш перемішували при -70°C протягом 15 хвилин. 1-(фенілметил)-1H-бензімідазол (0,185моль), розчинений у THF, додавали по краплях при -70°C, і дану суміш перемішували при -70°C протягом 1 години. При температурі -70°C додавали по краплях проміжну сполуку 2 (0,185моль), розчинену у THF. Дану суміш перемішували при -70°C протягом 1 години, потім повільно доводили до кімнатної температури, перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і розкладали водою. Органічний розчинник випарювали. Водний концентрат екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO_4), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 91г проміжної сполуки 6 (98%).

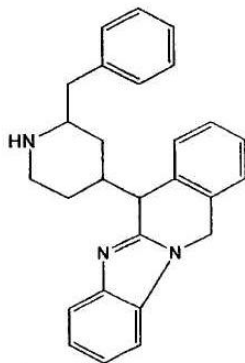
b) Одержання проміжної сполуки 7



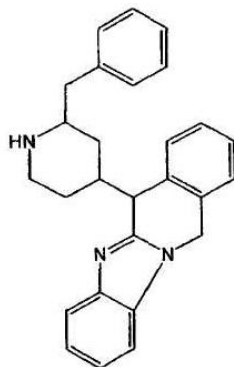
Суміш проміжної сполуки 6 (0,18моль) у трифторометансульфоновій кислоті (700мл) перемішували при 120°C під струменем N_2 протягом 18 годин. Дану суміш охолоджували, виливали на лід, підлюговували NaOH 50% та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO_4), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 99/1). Чисті фракції збирали, і розчинник випарю-

21

вали. Вихід: 40г проміжної сполуки 7 (46%).
с) Одержання проміжної сполуки 8

[(2 α ,4 β)(A)]

та одержання проміжної сполуки 9

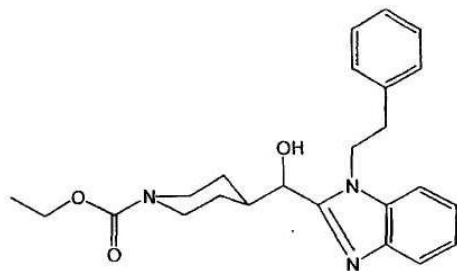


цис

Суміш проміжної сполуки 7 (0,081моль) у метанолі (200мл) піддавали гідруванню при 50°C з використанням Pd/C 10% (2г) як каталізатора. Після поглинання H₂ (1еквів.) даний каталізатор відфільтровували, і фільтрат випарювали. Дану фракцію очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 97/3). Дві чисті фракції збирали, і їх розчинники випарювали. Вихід: Фракція 1 та 12,5г проміжної сполуки 9 (цис ізомери) (36%). Фракцію 1 кристалізували із CH₃CN. Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 4,44г проміжної сполуки 8 (14%) [(2 α ,4 β)(A)]-рацемат.

Приклад АЗ

а) Одержання проміжної сполуки 10



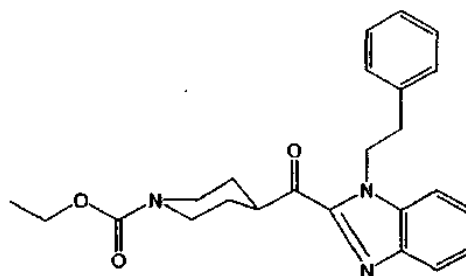
Суміш DIPA (0,1моль) у THF (100мл) перемішували під струменем N₂. Дану суміш охолоджували до -70°C, і порціями додавали BuLi, 2,5М/гексан (40мл). При перемішуванні протягом 10 хвилин температура суміші досягала -30°C.

76803

22

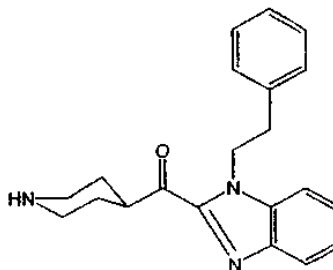
Дану суміш охолоджували до -70°C. При зазначеній температурі по краплях додавали розчин 1-(фенілетил)-1Н-бензімідазолу (0,1моль) у THF (50мл), і дану суміш перемішували протягом 2 годин при -70°C. По краплях додавали етил 4-форміл-1-піперидинкарбоксилат (0,1моль), і дану суміш перемішували протягом 30 хвилин при -70°C. Температуру даної суміші доводили до кімнатної, і перемішування продовжували протягом 30 хвилин. Дану суміш розкладали водою, потім випарювали. Залишок розмішували у воді, і цю суміш екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, висушували, фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 38г етил 4-[гідрокси[1-(2-фенілетил)-1Н-бензімідазол-2-іл]метил]-1-піперидинкарбоксилату (проміжна сполука 10).

b) Одержання проміжної сполуки 11



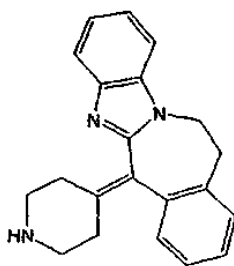
Суміш проміжної сполуки 10 (0,011моль) та MnO₂ (15г) у CH₂Cl₂ (150мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. MnO₂ відфільтровували через дикаліт. Дану реакцію повторювали з використанням ідентичних кількостей. Дану суміш перемішували протягом ночі, MnO₂ відфільтровували через дикаліт. Фільтрат випарювали. Вихід: 4,5г етил 4-[[1-(2-фенілетил)-1Н-бензімідазол-2-іл]карбоніл]-1-піперидинкарбоксилату (проміжна сполука 11).

с) Одержання проміжної сполуки 12



Суміш проміжної сполуки 11 (0,011моль) та HBr, 48% водн. (25мл) перемішували протягом 10 годин при 80°C. Розчинник випарювали. Залишок перемішували у киплячому 2-пропанолі, охолоджували, і утворений в результаті осад відфільтровували та висушували. Пробу (1г) ре кристалізували із етанолу. Кристали відфільтровували та висушували. Вихід: 0,5г [1-(2-фенілетил)-1Н-бензімідазол-2-іл](4-піперидиніл)метанон дигідроброміду (проміжна сполука 12) (Тпл. 261,9°C).

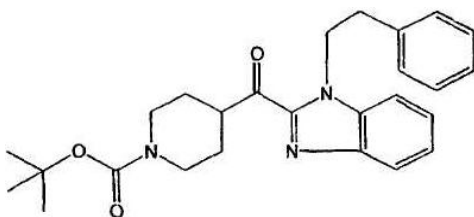
d) Одержання проміжної сполуки 13



Трифторометансульфонову кислоту (150мл) перемішували під струменем N_2 . Порціями додавали проміжну сполуку 12 (0,1моль), і утворену в результаті реакційну суміш перемішували протягом 20 годин при $100^\circ C$ (струмінь N_2). Реакційну суміш охолоджували, виливали на лід (1кг), і утворену в результаті суміш нейтралізували NaOH 50% при перемішуванні та охолодженні. Дану суміш екстрагували CH_2Cl_2 . В результаті утворився осад. Органічний шар відокремлювали. Осад відфільтровували та рекристалізували із CH_3CN . Кристали відфільтровували та знову піддавали рекристалізації із CH_3CN . Одержані кристали відфільтровували та висушували. Вихід: 3,0г 11,12-дигідро-6-(4-піперидиніліден)-6H-бензімідазо[2,1-b][3]бензазепін.трифторометансульфонату (2:3). Відокремлений органічний розчин об'єднували з маточними шарами, висушували, фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (37г) розчиняли у суміші вода/етанол, підлгоували 50% NaOH та екстрагували CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар осушували ($MgSO_4$), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок розмішували у 2-пропанон/DIPE, потім відфільтровували та висушували. Вихід: 16,2г 11,12-дигідро-6-(4-піперидиніліден)-6H-бензімідазо[2,1-b][3]бензазепіну (проміжна сполука 13) (Тпл. $180,3^\circ C$).

Приклад A4

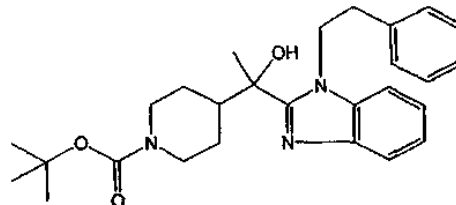
а) Одержання проміжної сполуки 14



Використовувати сухий скляний посуд. Суміш DIPa (1,1моль) у THF р.а. (попередньо осушеного на молек.ситях) (3000мл) перемішували при $-78^\circ C$ під струменем N_2 . По краплях при $-70^\circ C$ додавали BuLi 1,5M у гексані (1,05моль), і дану суміш перемішували при $-70^\circ C$ протягом 20 хвилин. По краплях при $-78^\circ C$ додавали 1-(фенілетил)-1H-бензімідазол (1моль), розчинений у THF, і дану суміш перемішували при $-78^\circ C$ протягом 1 години. По краплях при $-70^\circ C$ додавали 4-етил 1-(1,1-диметил)1,4-піперидиндикарбоксилат (1,1моль), розчинений у THF. Дану суміш перемішували при $-78^\circ C$ протягом 1 години, потім доводили до кімнатної температури, перемішували при кімнатній температурі паротягом ночі та розкладали H_2O . Органічний розчинник випарювали. Водний концен-

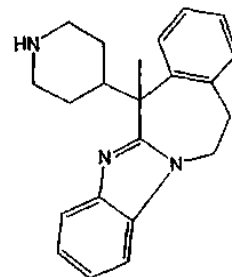
нтраг екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, осушували ($MgSO_4$), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок кристалізували із CH_3CN . Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 350г проміжної сполуки 14 (81%).

б) Одержання проміжної сполуки 15



Реакцію проводять під атмосферою N_2 . Метилмагнійхлорид (0,0165моль; 8,2мл, 2,0M/THF) додавали по краплях до розчину проміжної сполуки 14 (0,0150моль) у THF (90мл), перемішували при кімнатній температурі. Утворену в результаті реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Додавали воду. Органічний розчинник випарювали, і водний концентрат екстрагували CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар висушували, фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (6г) піддавали кристалізації із CH_3CN . Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 4,3г проміжної сполуки 15 (64%).

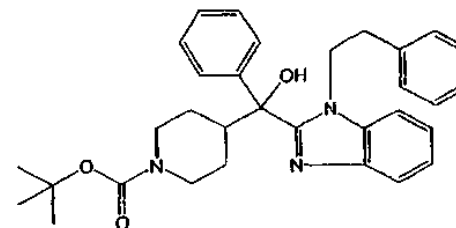
с) Одержання проміжної сполуки 16



Суміш проміжної сполуки 15 (0,0076моль) у трифторометансульфоновій кислоті (29мл) перемішували протягом 48 годин при кімнатній температурі. Дану реакційну суміш виливали у воду. Дану суміш підлгоували K_2CO_3 . Водний шар екстрагували CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар висушували, фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії з короткою відкритою трубкою на силікагелі (елюент: $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$ 90/10). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 2г проміжної сполуки 16 (79%).

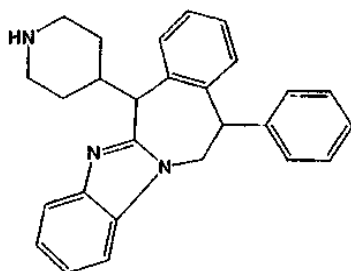
Приклад A5

а) Одержання проміжної сполуки 17



Реакцію проводять під атмосферою N_2 . До розчину проміжної сполуки 14 (0,0400моль) у THF (200мл) додавали фенолмагнійхлорид (0,0440моль), перемішували при кімнатній температурі. Утворену в результаті реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Додавали воду. Органічний розчинник випарювали, і водний концентрат екстрагували CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар висушували, фільтрували, і розчинник випарювали. Цей залишок поєднували з аналогічно одержаним матеріалом, і всю речовину (20г) кристалізували із CH_3CN . Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 20г проміжної сполуки 17 (98%).

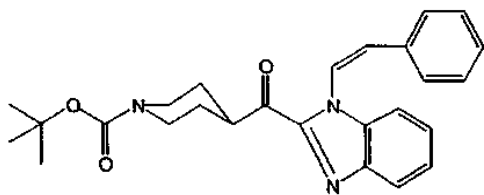
b) Одержання проміжної сполуки 18



Суміш проміжної сполуки 17 (0,0360моль) у трифторометансульфонової кислоти (120мл) перемішували протягом 24 годин при температурі, що підвищувалась від $0^\circ C$ до кімнатної температури. Дану реакційну суміш виливали у воду. Суміш підлогували NaOH 50%, потім екстрагували CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар висушували, фільтрували, і розчинник випарювали, залишок кристалізували із CH_3CN , відфільтровували, потім очищали методом колонкової хроматографії з короткою відкритою трубкою на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2 / (CH_3OH/NH_3) 90/10). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 11г проміжної сполуки 18 (78%) (Тпл. $270,7^\circ C$).

Приклад А6

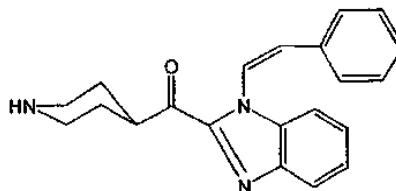
a) Одержання проміжної сполуки 19



Суміш 1-(2-фенілетеніл)-1H-бензімідазолу (0,04моль) у THF (100мл) розмішували під струменем N_2 та охолоджували до $-70^\circ C$. По краплях при $-70^\circ C$ додавали BuLi, 2,5М/гексан (0,04моль), і перемішування продовжували протягом 30 хвилин при $-70^\circ C$. По краплях додавали розчин 4-етил 1-(1,1-диметилетил)-1,4-піперидиндикарбоксилату (0,04моль) у THF, і дану суміш перемішували протягом 1 години при $-70^\circ C$. Суміш витримували до нагрівання до кімнатної температури і потім розкладали водою, потім екстрагували CH_2Cl_2 . Відокремлений органічний шар осушували ($MgSO_4$), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на

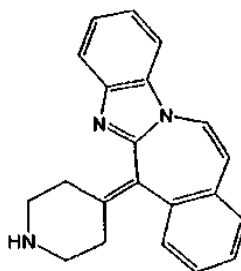
силікагелі (елюент: CH_2Cl_2 / CH_3CN від 97/3 до 94/6). Дві фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок другої фракції кристалізували із DIPE/ CH_3CN . Отримані кристали відфільтровували та висушували. Вихід: 7,0г (1,1-диметилетил) (Z)-4-[[1-(2-фенілетеніл)-1H-бензімідазол-2-іл]карбоніл]-1-піперидиндикарбоксилату (41%) (проміжна сполука 19) (Тпл. $155,8^\circ C$).

b) Одержання проміжної сполуки 20



Суміш проміжної сполуки 19 (0,043моль) у трифторооцтовій кислоті (130мл) розмішували протягом $\frac{1}{2}$ години при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали у діетиловий ефір. Осад відфільтровували, промивали діетиловим ефіром та висушували. Вихід: 18г (Z)-[1-(2-фенілетеніл)-1H-бензімідазол-2-іл] (4-піперидиніл)метанон.трифтороацетату (1:1) (проміжна сполука 20) (94,0%) (Тпл. $202,2^\circ C$).

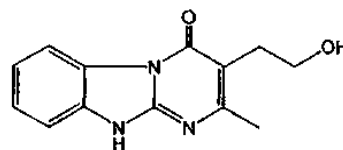
c) Одержання проміжної сполуки 21



Суміш проміжної сполуки 20 (0,0276моль), $AlCl_3$ (0,187моль) та NaCl (0,187моль) перемішували протягом 1 години при $150^\circ C$ (розплав). Дану реакційну суміш розкладали у суміші льоду, води та NaOH 50%. Суміш екстрагували дихлорометаном, і органічний шар відокремлювали, висушували, фільтрували та випарювали. Залишок (4,3г) очищали на скляному фільтрі на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2 / (CH_3OH/NH_3) 90/10). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок перетворювали у сіль (E)-2-бутендікислоти (2:3) в етанолі. Отриману сіль відфільтровували та висушували. Вихід: 1,8г 6-(4-піперидиніліден)-6H-бензімідазо[2,1-b][3]бензазепін.(E)-2-бутендіоату (2:3) (13,4%) (проміжна сполука 21) (Тпл. $229,4^\circ C$).

Приклад А7

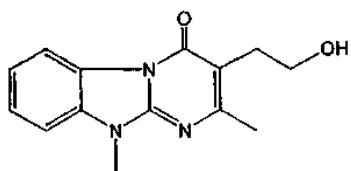
a) Одержання проміжної сполуки 22



Суміш 2-амін-1H-бензімідазолу (0,04моль), 3-ацетилдигідро-2(3H)-фуранону (0,53моль) та 4-

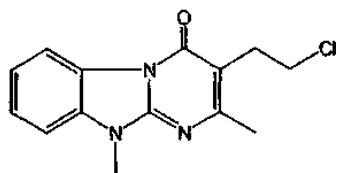
метилбензолсульфонової кислоти (4г) у ксилемі (930мл) перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі і потім охолоджували. Осад відфільтровували та розмішували у H_2O (200мл), Na_2CO_3 (5г) та CH_2Cl_2 (500мл). Даний осад відфільтровували, кип'ятили у CH_3OH , відфільтровували та висушували. Вихід: 47,4г 3-(2-гідроксиетил)-2-метил-піримідо[1,2-а]бензімідазол-4(10H)-ону (проміжна сполука 22).

b) Одержання проміжної сполуки 23



Суміш проміжної сполуки 22 (0,025моль) та K_2CO_3 р.а. (0,03моль) у DMF (70мл) перемішували при 50°C . По краплях додавали метилйодид (0,03моль). Дану суміш перемішували при 50°C протягом 4 годин та охолоджували. Розчинник випарювали. Залишок кип'ятили у CH_3OH . Осад відфільтровували та висушували. Залишок очищали методом вискоєфективної рідинної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 97/3). Дві чисті фракції збирали, і їх розчинники випарювали. Вихід: 2,08г 3-(2-гідроксиетил)-2,10-диметил-піримідо[1,2-а]бензімідазол-4(10H)-ону (проміжна сполука 23).

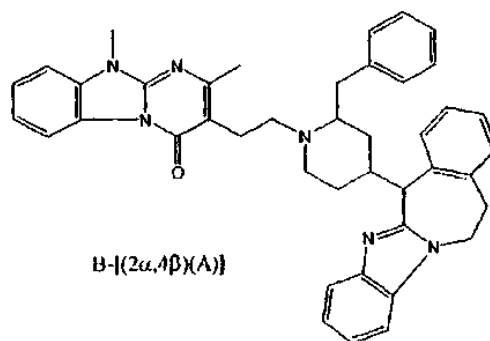
c) Одержання проміжної сполуки 24



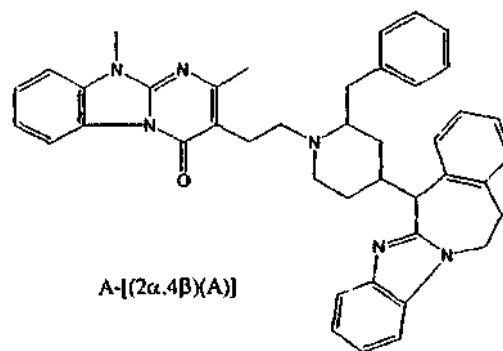
Суміш проміжної сполуки 23 (0,02моль) та SOCl_2 (0,06моль) у CH_3Cl (50мл) перемішували та

нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 годин, і потім охолоджували. Додавали H_2O . Дану суміш підлугували K_2CO_3 та розділяли на два шари. Водний шар екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднаний органічний шар осушували (MgSO_4), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок кристалізували із CH_3CN . Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 3,44г проміжної сполуки 24.

В. Одержання кінцевих сполук Приклад В1 Одержання сполуки 1



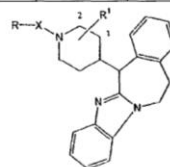
та одержання сполуки 2



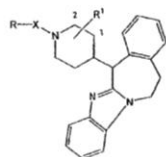
Таблиця 1:

№ спол.	№ прикл.	R ¹	R	X	Фіз.дані та стереохімія
9	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4a)(B)]
10	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4a)(B)]
11	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4a)(B)]; .H ₂ O(1:2)
12	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4a)(B)]
13	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4β)(B)]
14	B1	H		-CH ₂ -CH ₂ -	
15	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4β)(A)]; (E)-2-бутендіоат (2:3)
16	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[A(2a, 4α)(B)]
17	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[B(2a, 4α)(B)]

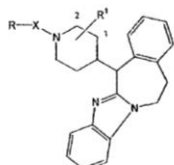
№ спол.	№ прикл.	R ¹	R	X	Фіз.дані та стереохімія
18	B1	2-метилциклогекси		-CH ₂ -CH ₂ -	
19	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4α)(B)]
20	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4α)(B)]
21	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4α)(B)]
22	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4α)(B)]
23	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4α)(B)]



№ спол.	№ прикл.	R ¹	R	X	Фіз.дані та стереохімія
24	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4α)(B)]
25	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4α)(B)]
26	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4α)(B)]; .H ₂ O(1:1)
27	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4α)(B)]
28	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4α)(B)]

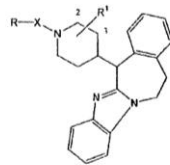


31

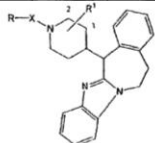


76803

32

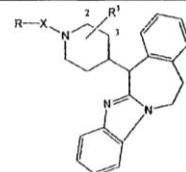


№ спол.	№ прикл.	R ¹	R	X	Фіз.дані та стереохімія
29	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4α)(B)]
30	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4α)(A)]
31	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4α)(B)]
32	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4α)(B)]
33	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4α)(B)]

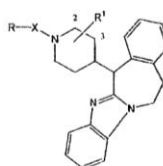


№ спол.	№ прикл.	R ¹	R	X	Фіз.дані та стереохімія
34	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4α)(B)]; .H ₂ O(1:1)
35	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4α)(B)]; .H ₂ O(1:1)
36	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4α)(B)]; .H ₂ O(1:1)
37	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4α)(B)]
38	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4α)(B)]; .H ₂ O(1:1)
39	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4α)(B)]; .H ₂ O(1:1)

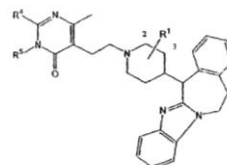
№ спол.	№ прикл.	R ¹	R	X	Фіз.дані та стереохімія
40	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4α)(B)]
41	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4α)(B)]
42	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4α)(B)]
43	B1	2-бензил		(CH ₂) ₂ -C(=O)	[(2a, 4α)(A)]
44	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[A(2a, 4β)(A)]
45	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[B(2a, 4β)(A)]



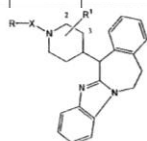
№ спол.	№ прикл.	R ¹	R	X	Фіз.дані та стереохімія
46	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[A(2a, 4β)(B)]; Трифтороацетат(1:1)
47	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[B(2a, 4β)(B)]; Трифтороацетат(1:1)
48	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4β)(A)]
49	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4β)(A)]; (-)-[S(R*, R*)]- 2,3-дигідрокси бутандіоат (1:2)
50	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4β)(A)]; .HCl(1:3) .H ₂ O(1:2)
51	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -CH	[(2a, 4β)(A)]; .H ₂ O(1:2)
52	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2a, 4β)(A)]



Таблиця 2:

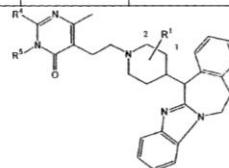


№ спол.	№ прикл.	R ¹	R	X	Фіз.дані та стерео- хімія
53	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2α, 4β)(A)]
54	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2α, 4β)(A)]; (E)-2-бутен- діат (1:1)
55	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2α, 4β)(A)]; (E)-2-бутен- діат (1:1) .H ₂ O(1:2)
2	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[A(2α, 4β)(A)]; (E)-2-бутен- діат (2:3) .H ₂ O(1:1)
1	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[A(2α, 4β)(A)]; (E)-2-бутен- діат (2:3) .H ₂ O(1:1)
56	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -CH	[(2α, 4α)(B)]
57	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[A(2α, 4α)(A)]



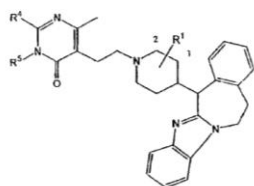
№ спол.	№ прикл.	R ¹	R	X	Фіз.дані та стерео- хімія
58	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[B(2α, 4α)(A)]
59	B1	2-бензил			[(2α, 4α)(A)]
60	B1	2-бензил		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2α, 4α)(B)]
109	B1	2-бензил		-CH ₂ -	[(2α, 4α)(B)]
152	B1	H		-CH ₂ -CH ₂ -	(E)-2-бутен- діат (2:5)
153	B1	H		-CH ₂ -CH ₂ -CH	

N спол.	N прикл.	R ¹	R ⁵ R ⁴	Фіз.дані та стерео- хімія
61	B2	H	-CH=CH-S-	
62	B2	H	-CH ₂ -CH ₂ -S-	
63	B2	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -S-	
64	B2	H	-CH=CH-CH=CH-	
65	B2	H	-CH ₂ -C(CH ₃)=N-N(CH ₃)-	
66	B2	H	-C(CH ₃)=N-N(CH ₃)-	
67	B2	H	-CH=CH-N(CH ₃)-	
68	B2	H	-O-C(CH ₃)=CH-	
69	B2	H	-CH=C(CH ₃)-N(CH ₃)-	
70	B2	H	-CH=C(CH ₃)-CH=CH-	
71	B2	H	-C(CH ₃)=CH-S-	
72	B2	H	-CH=CH-CH=C(CH ₃)-	
73	B2	2-бензил	-CH=CH-S-	[(2α, 4β)(B)]
74	B2	2-бензил	-CH=CH-S-	[(2α, 4α)(A)]
75	B2	2-бензил	-CH=CH-S-	[(2α, 4α)(B)]
76	B2	2-бензил	-CH=CH-S-	[(2α, 4β)(A)]; (E)-2-бутен- діат (1:2) етанолат (1:1)
77	B2		-CH=CH-S-	[(2α, 4α)(A)]
78	B2		-CH=CH-S-	[(2α, 4β)(B)]



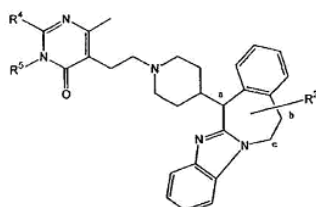
N спол.	N прикл.	R ¹	R ⁵ R ⁴	Фіз.дані та стерео- хімія
79	B2		-CH=CH-S-	[(2α, 4α)(B)]
80	B2	2-бензил	-CH=CH-CH=CH-	[(2α, 4α)(B)]
81	B2	2-бензил	-CH=CH-CH=CH-	[(2α, 4β)(A)]
82	B2	2-бензил	-CH=CH-CH=CH-	[(2α, 4β)(B)]
83	B2	2-метилнафтил	-CH=CH-S-	[(2α, 4β)(A)]
84	B2	2-метилнафтил	-CH=CH-S-	[(2α, 4β)(B)]
85	B2	2-метилнафтил	-CH=CH-S-	[(2α, 4α)(B)]
86	B2	2-метилнафтил	-CH=CH-S-	[2α, 4α)(A)]; .H ₂ O (1:1)етанолат (1:1)
87	B2	3-метил	-CH=CH-S-	A-транс
88	B2	3-метил	-CH=CH-S-	B-транс
89	B2	3-метил	-CH=CH-CH=CH-	[(3α, 4β)(B)]
90	B2	3-метил-(4- фторофеніл)	-CH=CH-S-	[(2α, 4β)(A)]
91	B2	3-метил-(4- фторофеніл)	-CH=CH-S-	[(2α, 4β)(B)]
92	B2	3-метил-(4- фторофеніл)	-CH=CH-S-	[(2α, 4α)(A)]
93	B2	3-метил-(4- фторофеніл)	-CH=CH-S-	[(2α, 4α)(B)]
94	B2	3-метил	-CH=CH-CH=CH-	[(3α, 4β)(A)]
95	B2	2-бензил	-CH=C(CH ₃)-N(CH ₃)-	[(2α, 4α)(B)]
96	B2	2-бензил	-CH=CH-N(CH ₃)-	[(2α, 4α)(B)]
97	B2	2-бензил	-CH=CH-CH=C(CH ₃)-	[(2α, 4α)(B)]
98	B2	2-бензил	-CH ₂ -CH ₂ -S-	[(2α, 4α)(B)]

35



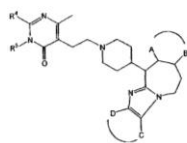
N спол.	N прикл.	R ¹	$\begin{array}{c} \text{R}^5 \quad \text{R}^4 \\ \text{---} \end{array}$	Фіз. дані та стерео- хімія
99	B2	2-бензил	-CH ₂ -C(CH ₃)=N-N(CH ₃)	[(2α,4α)(B)]
100	B2	2-бензил	-CH=C(CH ₃)-CH=CH-	[(2α,4α)(B)]
101	B2	2-бензил	-C(CH ₃)=CH-C(CH ₃)=CH-	[(2α,4α)(B)]
102	B2	2-бензил	-CH=C(Cl)-CH=C(Cl)-	[(2α,4α)(B)]
103	B2	2-бензил	-CH=C(CF ₃)-CH=C(Cl)-	[(2α,4α)(B)]
104	B2	4-метил	-CH=CH-S-	
105	B2	2-метил- циклогексил	-CH=CH-CH=CH-	
106	B2	2-бензил	-CH=CH-S-	[A(2α,4α)(B)]
107	B2	2-бензил	-CH=CH-S-	
108	B2	2-метил- циклогексил	-CH=CH-S-	[B(2α,4α)(B)]

Таблиця 3:



N спол.	N прикл.	R ²	$\begin{array}{c} \text{R}^5 \quad \text{R}^4 \\ \text{---} \end{array}$	Фіз. дані та стерео- хімія
6	B4	a) -Me	-CH=CH-CH=CH-	Гідрат (1:1)
110	B4	a) -Me	-CH=CH-S-	
111	B4	a) -CH ₂ - Phe	-CH=CH-CH=CH-	
112	B5	b) -CH ₂ - Phe	-CH=CH-CH=CH-	
7	B5	b) -CH ₂ - Phe	-CH=CH-S-	
113	B4	a) -Phe	-CH=CH-S-	

Таблиця 4:

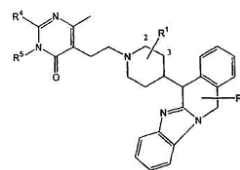


№ спол.	№ прикл.	$\begin{array}{c} \text{R}^5 \quad \text{R}^4 \\ \text{---} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{A} \quad \text{B} \\ \text{---} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C} \quad \text{D} \\ \text{---} \end{array}$	Фіз. дані та стерео- хімія
114	B1	-CH=CH-CH=CH-	-CH=CH-S-	-CH=CH-CH=CH-	H ₂ O(1:1)(E)-2- бутендіоат(1:1)
115	B1	-CH=CH-S-	-CH=CH-S-	-CH=CH-CH=CH-	H ₂ O(2:1)(E)-2- бутендіоат(2:3)
116	B1	-CH=CH-CH=CH-	-CH=CH-CH=CH-	-N=CH-CH=CH-	
117	B1	-CH=CH-S-	-CH=CH-CH=CH-	-N=CH-CH=CH-	
118	B1	-CH=CH-S-	-CH=CH-N(CH ₃)-	-N=CH-CH=CH-	

76803

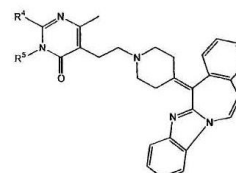
Таблиця 5:

36



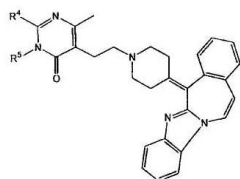
№ спол.	№ прикл.	R ¹	R ²	$\begin{array}{c} \text{R}^5 \quad \text{R}^4 \\ \text{---} \end{array}$	Фіз. дані та стерео- хімія
119	B2	2-бензил	H	-CH=CH-S-	цис
3	B2	2-бензил	H	-CH=CH-S-	[(2α, 4β)(B)]
4	B2	2-бензил	H	-CH=CH-S-	транс
120	B2	2-бензил	H	-CH=CH-CH=CH-	[(2α, 4β)(B)]
121	B2	2-бензил	H	-CH=CH-CH=CH-	[(2α, 4β)(A)]
122	B2	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	
123	B2	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -S-	
124	B2	H	H	-CH=CH-CH=CH-	
125	B2	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -S-	
126	B2	H	H	-C(CH ₃)=CH-S-	
127	B2	H	H	-CH=C(CH ₃)-CH=CH-	
128	B2	H	H	-CH=CH-CH=C(CH ₃)-	
129	B2	H	H	-CH ₂ -C(CH ₃)=N-N(CH ₃)-	
130	B2	H	H	-CH=CH-N(CH ₃)-	
131	B2	H	H	-CH=C(CH ₃)-N(CH ₃)-	(E)-2-бутен- діоат (1:2)
132	B2	H	H	-O-C(CH ₃)=CH-	
133	B2	H	H	-C(CH ₃)=N-N(CH ₃)-	H ₂ O(1:1)
134	B2	2-бензил	H	-CH=CH-CH=CH-	[(2α,4α)(B)]
135	B2	2-бензил	H	-CH=CH-CH=CH-	[(2α,4α)(A)]
136	B2	H	H	-CH=CH-S-	стандіоат (2:5) H ₂ O (2:1)

Таблиця 6



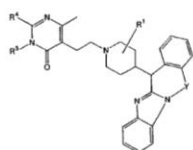
№ спол.	№ прикл.	$\begin{array}{c} \text{R}^5 \quad \text{R}^4 \\ \text{---} \end{array}$	Фіз. дані та стерео- хімія
5	B3	-CH-CH-S-	
137	B3	-CH ₂ -CH ₂ -S-	
138	B3	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -S-	
139	B3	-CH=CH-CH=CH-	

Таблиця 7



№ спол.	№ прикл.	R ⁵ R ⁴	Фіз. дані та стереохімія
140	B6	-CH=CH-CH=CH-	
141	B6	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -S-	
8	B6	-CH=CH-S-	
142	B6	-CH ₂ -CH ₂ -S-	

Таблиця 8:



№ спол.	№ прикл.	Y	R ¹	R ²	R ³	Фіз. Дані та стереохімія
143	B2	-CH ₂ -CH ₂ -	H		-CH ₃	
144	B1	-CH ₂ -CH ₂ -	H		-CH ₃	
145	B1	-CH ₂ -CH ₂ -	H		-CH ₃	H ₂ O (1:1)
146	B1	-CH ₂ -CH ₂ -	H		-CH ₃	
150	B1	-CH ₂ -CH ₂ -	2-бензил	-NH ₂	-CH ₃	[(2α,4α)(B)]
147	B2	-CH ₂ -	H	-NH ₂	-CH ₃	(Z)-2-бутендіолат (1:3) H ₂ O (1:1)
148	B2	-CH ₂ -	H		-CH ₃	
149	B2	-CH ₂ -	H		-CH ₃	
151	B2	-CH ₂ -	H		-CH ₃	HCl(1:3), H ₂ O (1:2), 2-пропанолат (2:1)

С. Фармакологічні приклади

СІ. In vitro визначення активності гістамінних H1- та H2-антгоністів

Дослідження щодо зв'язування радіолігандного рецептора проводились in vitro для вибраних сполук з використанням препарату тканини, що була збагачена специфічним рецептором, тобто гістамінним H1- або H2-рецептором. Для гістамінового H1-рецептора використана тканина являла собою СНО-клітини, що постійно піддавались трансфекції гістамінним H1-рецептором людини. Відносно клітин кори із головного мозку морських свинок випробувався лише дифенгідрамін. Конкурентне інгібування [³H] піриламину (pyrilamine) випробуваними сполуками проводилось шляхом інкубування радіоліганду низької концентрації (нМ) з невеликою пробою препарату тканини (0,2-5мл; 1-5мг тканини) у буферному середовищі та при різних концентраціях сполук, розчинених у DMSO, з охопленням діапазону, що складає принаймні 4 порядки величини відносно значення pIC₅₀, одержаного із кривої інгібування. Активність гістамінового H2-антагоніста випробувалась практично у

той самий спосіб, що й активність гістамінового H1-антагоніста, з використанням клітин смугастого тіла морських свинок та [¹²⁵I] АРТ як радіоліганду у концентрації 0,1нМ. Інкубування проводилось протягом 150 хвилин при 22°C.

Усі сполуки згідно з даним винаходом виявляли величину pIC₅₀ 5 або більше для активності гістамінного H1-антагоніста. Деякі сполуки виявляли значення pIC₅₀ 6 або більше для активності гістамінового H1-антагоніста. Ці сполуки перелічені у Таблиці 9. Крім того, спостерігали, що наявний у продажу типовий гістамінний H1-антагоніст (дифенгідрамін) виявляє лише трохи вищу активність гістамінового H1-антагоніста, ніж основна кількість сполук згідно з даним винаходом. Крім того, показано, що наявний у продажу H2-антагоніст (ранітидин та циметидин) виявляє гістамінні H2-активності у межах (помірно високих) H2-активностей сполук згідно з даним винаходом. Деякі зі сполук, перелічених у Таблиці 9, включаючи наявні у продажу сполуки, випробувались також у in vivo експериментах щодо їх здатності знижувати ІСР.

Таблиця 9

Результати скринінгу активності гістамінового H1- та H2-антагоністів у рецепторній моделі

№ спол.	Активність H1-антагоніста (pIC ₅₀)	Активність H2-антагоніста (pIC ₅₀)
14	7,6	
94	7,0	
104	7,0	
46	6,9	
110	6,9	
1 (випробувався також in vivo)	6,7	6,0
6	6,7	
23	6,7	
78	6,7	
81	6,7	
82	6,7	
50	6,6	
55	6,6	
87	6,6	
12	6,5	
13	6,5	
15 (випробувався також in vivo)	6,5	
45 (випробувався також in vivo)	6,5	
48	6,5	
49	6,5	
53	6,5	
54	6,5	
83	6,5	
88	6,5	
20	6,4	
32 (випробувався також in vivo)	6,4	

47 (випробувався також in vivo)	6,4	
57	6,4	
58	6,4	
105	6,4	
29	6,3	
51	6,3	
84	6,3	
17 (випробувався також in vivo)	6,2	
27	6,2	
37	6,2	
2 (випробувався також in vivo)	6,1	
30 (випробувався також in vivo)	6,1	
35	6,1	
56	6,1	
89	6,1	
90	6,1	
9 (випробувався також in vivo)	6,0	
31	6,0	
41	6,0	
44 (випробувався також in vivo)	6,0	
102	6,0	
Ранітидин (випробувався також in vivo)		5,5
Циметидин	-	5,9
Дифенгідрамін (випробувався також in vivo)	7,2	

С.2. In vivo фармакологія

Модель закритої травми голови (CHI)

Для випробування сполук згідно з даним винаходом та сполук, що є наявними у продажу, була використана клінічно відповідна модель травматичного ушкодження мозку у щурів. Ця модель імітує кілька клінічних особливостей травматичного ушкодження мозку, таких як підвищений ICP, знижений тиск церебральної перфузії, морфологічні зміни, включаючи дифузну аксонну травму, нейронний некроз та контузію, порушення авторегуляції мозкового кровотоку та зниження оксигенації мозку, і застосовувалась для скринінгу ліків з ICP-знижувальними ефектами. Травма індукувалась у інтубованих, анестезованих ізофлураном (1,5% ізофлурану у суміші 30% O₂ та 70% N₂O) щурів (Sprague-Dawley) (380-400g), що були розміщені у стереотаксичний спосіб на столі, котрий поміщався на чотирьох пружинах. Стальний циліндр вагою 400g, захищений 9 мм силіконовим диском, скидався на незахищений череп з висоти 70 або 50см (відповідно, 'важка' та 'помірна' травма голови). Ділянка удару була розташована поміж брегмою та ламбдою. ICP записували з використанням мікросенсорного зонда Кодмена (Codman), уведеного у тім'яну частину кори. Як при важкій, так і при помірній травмі голови ICP підвищувався зразу після нанесення травми і залишався підвищеним протя-

гом кількох днів. Стан важкої травми голови використовувалась для оцінки фармакологічних ефектів зразу ж після травми (процедура скринінгу). Коли передбачалось виживання та пробудження від анестезії, застосовувалась помірна травма голови. У фармакологічних дослідженнях були також задіяні тварини з патологічним ICP у межах від 12,5 до 35мм Hg. Зміни ICP, середнього артеріального кров'яного тиску (MABP) та тиску церебральної перфузії CPP (=MABP-CPP) були виражені як відсоток від первинного значення на початку лікування.

Процедура скринінгу для сполук згідно з даним винаходом

На тижневому базисі порівнювали 4 групи з 3 щурів, що піддавались лікуванню, з 3 тваринами, яким вводився сольовий розчин. Оскільки звичайні статистичні методи потребують більшу кількість тварин, застосовувалась послідовна процедура. Послідовні методи діють на різних стадіях. На кожній стадії групу тварин вибирали якомога більш однорідною. Тварин розподіляли у випадковий спосіб щодо введення ліків або щодо використання сольового розчину. Дана процедура дозволяла приймати рішення відносно відхилення даних ліків, прийняття даних ліків як активних або продовження з новою групою тварин на наступній стадії. При даному біологічному відповідному рівні активності, що має визначатись, очікувана частка хибних позитивних та негативних результатів була відомою та фіксувалась. Був застосований послідовний, з подвійною вибіркою групований ранговий критерій. Оптимальною виявилась тристадійна послідовна схема з відносно невеликою кількістю тварин на кожній стадії. Незважаючи на мінливість окремих даних, зазначена процедура постійно приймала еталонні ліки, такі як маніт, як активні, і в той самий час контрольні препарати відхиляла. Клінічно відповідні внутрішньовенні дози маніту (3г протягом 45 хвилин) постійно знижували ICP (середнє зниження близько 20%).

Таблиця 10

Результати процедури скринінгу

Лікування ⁽¹⁾	Дельта % ⁽²⁾	Рішення ⁽³⁾
Сполука 9	-12,4	активний
Сполука 15	-23,3	активний
Сполука 17	-8,9	активний
Сполука 30	-9,3	активний
Сполука 32	-13,9	активний
Сполука 44	-14,8	активний
Сполука 45	-13,1	активний
Сполука 47	-12,0	активний
CD10%	5Д	неактивний
CD10%+3H2T	10,0	неактивний
CD20%	19,1	неактивний
CD20%+HCl	2,4	неактивний
Маніт ¹	-21,7	активний
Маніт ²	-22,1	активний
Маніт ³	-13,0	активний
Маніт ⁴	-19,3	активний
Маніт ⁵	-19,9	активний

(1) Експериментальні сполуки вводились у вигляді болюсу 1мг/кг протягом 1 хвилини з наступною інфузією 0,5мг/кг/хвилину протягом 44 хвилин; розчинники вводились як 0,4мл болюсу протягом 1 хвилини з наступною інфузією 0,2мл/хвилину протягом 44 хвилин; маніт вводили шляхом інфузії 67мг/кг/хвилину протягом 45 хвилин.

(2) Дельта%: середнє відхилення відносного ІСР від базисної лінії протягом періоду лікування.

(3) Рішення: базується на послідовній статистичній оцінці.

CD = гідроксипропіл-β-циклодекстриновий ро-

зчинник

H2T = виннокислотний розчинник

Маніт¹⁻⁵: Маніт оцінювали 5 разів в окремих випробуваннях (позитивний контроль). Наведені результати кожного випробування.

Додаткові дослідження

У Таблиці 11 наведені варіації деяких відповідних фізіологічних змінних, що записувались під час лікування після важкої СНІ у щурів. Лікування розпочиналось через 20 хвилин після нанесення важкої травми голови і включало введення дози 0,5мг/кг/хвилину протягом 10 хвилин з наступним введенням 0,1мг/кг/хвилину протягом 50 хвилин.

Таблиця 11

Варіації відповідних фізіологічних змінних під час лікування після важкої СНІ у щурів

	Розчинник (n=10)	Сполука 2 (n=10)	Сполука 1 (n=10)	Рацемат (спол.1 та спол.2) (n=10)
ICP (%)	1,6(-9,4;11,1)	-15,3(-20,0;-9,5)*	-15,4(-22,6;-11,5)*	-19,1(-24,9;-10,8)*
MAVP (%)	-1,2(-2,7;3,7)	18,8(-2,0;31,0)*	-3,6(-11,9;-1,5)	0,6(-5,1;8,5)
CPP (%)	-1,3(-8,0;5,8)	24,2(0,9;43,6)*	-1,9(-8,9;0,4)	7,5(-2,4;15,5)
ETCO ₂ (%)	8,0(-1,2;12,9)	-4,4(-8,9;2,3)*	2,2(-0,8;8,4)	2,4(-7,8;3,8)
Част. серц. скорочень (%)	-2,7(-5,4;3,9)	-9,6(-21,8;0,7)	-4,1(-11,4;1,9)	5,6(-11,7;0,4)
Част. дихан. (%)	3,6(-4,3;11,8)	6,6(-1,3;14,6)	5,3(-3,3;13,6)	9,6(3,0;14,8)

Середня варіація по всьому періоду лікування, виражена як % зміни первинного значення.

Наведені величини є медіанними (95% довірчий інтервал).

* = Суттєво відрізняється від групи розчинника (p<0,05, тест Даннетта (Dunnett))

Розчинник: 10% гідроксипропіл-бета-циклодекстрин, винна кислота, NaOH та маніт у апірогенній воді; рН=4; осмолярність 312-314мОсм/кг; концентрація сполуки 2мг/мл.

Сполука: піримідо[1,2-а]бензімідазол-4(10Н)-он, 3-[2-[4-(11,12-дигідро-6Н-бензімідазо[2,1-б][3]бензазепін-6-іл)-2-(фенілметил)-1-піперидиніл]етил]-2,10-диметил (Е)-2-бутендіоат (2:3) гідрат (1:1)

Сполука 1: (В)[(2α,4β)(А)]

Сполука 2: (А)[(2α,4β)(А)]

Рацемат (спол.1 та спол.2): (2α,4β)(А), тобто рацемічна суміш сполуки 1 та сполуки 2

ICP: внутрішньочерепний тиск

MAVP: середній артеріальний кров'яний тиск

CPP: тиск церебральної перфузії

ETCO₂: CO₂ у кінці спокійного видиху

Значний вплив сполуки 2 на MAVP набагато менше виражений, коли дану сполуку вводять шляхом безперервної інфузії при швидкості введення 0,1мг/кг.хвилину. У цьому випадку пік кров'яного тиску відсутній, і підвищення MAVP більше 20% не спостерігаються (медіанне зростання MAVP при завершенні інфузії складає 9%, n=6). Максимальне зниження ІСР при цій дозі порівнянне з таким, що спостерігається, коли інфузії передують "ударна доза" 5мг/кг протягом 10 хвилин, але час, що потрібен для одержання цього ефекту, більш тривалий (медіанне значення: 30 хвилин).

Вплив ранітидину та дифенгідраміну на ІСР

Ранітидин вводився шляхом інфузії протягом 6 хвилин при дозі 2мг/кг/хвилину у моделі закритої

травми голови у щурів після нанесення важкої травми голови. З такою самою швидкістю вводили розчинник (NaCl+H2T). У кожній групі лікуванню піддавались 6 щурів. Спостерігали, що ранітидин дає статистично значиме більше зниження ІСР, ніж у групі, у якій шурам вводили розчинник (7,7%-ве відносно 0,5%-ого зниження, що було значиме при p=0,013). Відсоток зниження обчислюється як % зміни ІСР, що фіксувався на початку даного лікування та по закінченні інфузії. Суттєвих змін кров'яного тиску не спостерігалось.

Дифенгідрамін вводився шляхом інфузії протягом 10 хвилин при дозі 1мг/кг/хвилину у моделі закритої травми голови у щурів після нанесення важкої травми голови. Лікуванню піддавались три щури. Спостерігали, що дифенгідрамін дає 34%-ве зниження ІСР без будь-якого суттєвого впливу на кров'яний тиск.

Порівняльні експерименти з агоністами

Для порівняння два наявних у продажу H2-агоністи (димаприт та імпромідин) також випробувались шляхом інфузії нетравмованим шурам, з використанням дози 0,5мг/кг/хвилину протягом 10 хвилин для димаприту та зростаючих доз до 3,75мг/кг/хвилину для імпромідину. Будь-яких ефектів не спостерігалось. Коли димаприт вводився при високій дозі 2мг/кг/хвилину протягом 10 хвилин, а імпромідин дозувався у вигляді болюсу 0,5мг/кг, спостерігалось падіння кров'яного тиску та ІСР, але вони відновлювались після зазначеного лікування.

Таким чином, був зроблений висновок, що ан-

тагоністи гістамінового H1- та/або H2-рецепторів виявляли ефект зниження ICP і в той самий час практично не впливали на кров'яний тиск.

Експерименти з наявними у продажу H1- та H2-антагоністами

Ряд наявних у продажу H1- та H2-антагоністів вводився шляхом інфузії протягом 10 хвилин при дозі 0,5мг/кг/хвилину у моделі закритої травми голови у щурів після нанесення важкої травми голови. З тією самою швидкістю вводився розчинник (NaCl+H₂T). У кожній групі лікуванню піддавались 6 щурів. Результати зміни ICP та BP у перші 15 хвилин зведені у Таблиці 12.

Таблиця 12

Ефект наявних у продажу H1- та H2-антагоністів

Сполука	Вплив на ICP	Вплив на кров'яний тиск
Розчинник	0	0
Циклодекстрин	-	+
Алімемазин	-	-
Антазолін	--	--
Бромфенірамін	-	--
Хлороциклізін	-	0
Хлорофенірамін	-	+
Клемастин	-	--
Клемізол	-	-
Ципрогептадин	--	--
Диметинден	--	0
Дифенгідрамін	--	0
Дифенгіпиралін	-	-/0
Гіпроксизин	-	0
Кетотіфен	--	0
Лоратидин	-	+
Ніапразин	--	--
Оксатомід	-	-
Фенірамін	--	-
Прометазин	-	+
Піриламін (див. Фіг.5)	--	0
Рітазерин	--	-
Тіотидин	--	-/0
Золантидин	-	0

0: ефект відсутній; -: зниження; --: сильне зниження; +: підвищення

Ефект дози для сполуки 1

Результати сліпого, цілком рандомізованого дослідження ефекту 10-хвилинної інфузії сполуки 1 при різних дозах (0,125, 0,25, 0,5, 1 та 2мг/кг/хвилину) у моделі закритої травми голови у щурів вказують, що під час лікування сполука 1 викликає стійке, залежне від дози зниження ICP (Фігура 1). Починаючи з 1мг/кг/хвилину, сполука 1 дає статистично значиме більше зниження ICP, ніж у групі, де щурам вводили розчинник. За 10 хвилин після інфузії залежний від дози ефект з високою значимістю щодо ICP залишається (Фігура 2).

Вплив сполуки 2, сполуки 1 та рацемату (спол.1 та спол.2) на концентрацію гемоглобіну у мозку та оксигенацію

Спектроскопія у близькій інфрачервоній області (NIRS) мозку щура "in vivo" дозволяє у неінвазивний спосіб кількісно визначити насичення гемоглобіну мозку киснем (HbSat) та повну концентрацію гемоглобіну у мозку ([HbTot]). Остання є мірою об'єму мозкового кровообігу (CBV). Можливо також контролювати зміни в окисно-відновному стані мітохондріальний ензим цитохром-оксидази (CytOx) як показника оксигенації тканини.

Усі сполуки, 2,1 та рацемат (спол.1 та спол.2), не дають суттєвого ефекту щодо [HbTot] після уведення через 24 години після нанесення помірної травми голови при внутрішньовенній дозі 0,5мг/кг.хвилину протягом 10 хвилин з наступним уведенням 0,1мг/кг.хвилину протягом 45 хвилин. Лише сполука 2 індукує невелике, але статистично значиме зниження HbSat. Сполука 1 та рацемат (спол.1 та спол.2) не впливають на HbSat. При зазначеній дозі всі сполуки не впливають на окисно-відновний стан CytOx. Дані результати вказують, що за зазначених експериментальних умов судинозвужувальний ефект щодо кровоносних судин мозку, якщо він має місце, є обмеженим, і оксигенація тканини не піддається ризику.

Вплив анестезії на ефекти, пов'язані зі сполукою 2

Ефекти лікування сполукою 2 (внутрішньовенна інфузія при дозі 0,1мг/кг.хвилину протягом 30 хвилин) через 24 години після нанесення помірної травми вивчали з використанням різних анестетиків (ізофлуран, хлоральгідрат, пентобарбітал). При використанні хлоральгідрату (400мг/кг внутрішньочеревно) як анестетика ICP знижується до 75% первинного значення, і MABP поступово підвищується до 110% первинного значення (медіанні значення, n=6). Ці ефекти порівнянні з тими, що спостерігались за умов анестезії ізофлураном. Коли використовується пентобарбітал (30мг/кг внутрішньочеревно), сполука 2 індукує значне поступове підвищення MABP до 141% первинного значення наприкінці інфузії, тоді як ICP знижується до 64% первинного значення (медіанні значення, n=6). Ці результати вказують, що при застосуванні різних типів анестезії спостерігаються ті самі ефекти щодо ICP та MABP. Той факт, що дана сполука суттєво знижує ICP під пентобарбітальною анестезією, має важливе значення, оскільки барбітурати часто використовуються щодо пацієнтів з травматичним ушкодженням мозку. Барбітурати також знижують ICP, і з допомогою цієї сполуки може бути досягнутий додатковий важливий ефект.

Вплив повторного уведення сполуки 1 та маніту на підвищений ICP у травмованих щурів

Сполуку 1 вводили 2 рази з переміжними періодами 20 хвилин при внутрішньовенній дозі 1мг/кг/хвилину протягом 10 хвилин, починаючи перше уведення через 20 хвилин після індукування важкої травми голови.

Маніт вводили внутрішньовенно в ті самі часові проміжки, що й сполуку 1 при дозі 0,125г/кг/хвилину. Контрольні тварини отримували лише розчинник (що містив 10% HP-β-CD, pH 4).

Інфузія сполуки 1 приводила до швидкого зниження ICP (Фігура 3). Цей ефект підсилювався після завершення кожного періоду інфузії. Кров'я-

ний тиск падав під час лікування сполукою 1, але знову відновлювався після завершення даного епізоду. На відміну від цього, маніт індукує зниження ICP та підвищення кров'яного тиску під час кожної інфузії з наступним зниженням кров'яного тиску після завершення кожного періоду лікування. Лише у тварин, що піддавались лікуванню сполукою 1, можна було спостерігати чітку відмінність між змінами кров'яного тиску та ICP. Навпаки, тварини, що піддавались лікуванню манітом, виявляли більш або менш паралельні зміни кров'яного тиску та внутрішньочерепного тиску. Це вказує на те, що фармакологічний ефект сполуки 1 відрізняється від такого для маніту.

Вплив сполуки 1 на індуковане кріо-травмою підвищення ICP у кролів

Кріо-травми індукувались у дорослих кролів для одержання патологічного ICP, зумовленого набряком тканини. 8-мм пруток із нержавіючої сталі поміщувався у попередньо визначену точку на оголеному черепі кролів, що знаходились під глибоким наркозом, та охолоджувався протягом 10 хвилин рідким азотом. За день дані тварини піддавались повторній анестезії, і ICP та кров'яний тиск безперервно записували як описано для щурів. Після 15-хвилинного періоду стабілізації сполуку 1 вводили шляхом інфузії протягом 10 хвилин при дозі 2 мг/кг/хвилину. Розчинник (передклінічна композиція, що містила 10%HP- β -CD, pH 4) вводили протягом 10 хвилин при швидкості 2 мл/хвилину.

Під час інфузії сполуки 1 кров'яний тиск падає, і хоча негайне зниження ICP відсутнє, підвищення

ICP, яке спостерігається у тварин, котрим вводили розчинник, має тенденцію до опору (Фігура 4). По завершенню інфузії ліків кров'яний тиск повертається до первинного значення, і видно суттєве зниження ICP, що зберігається протягом усього періоду запису.

Подані результати вказують, що дана сполука знижує ICP також і у видів, відмінних від гризунів, і за патологічних станів, що відрізняються від закритої черепно-мозкової травми.

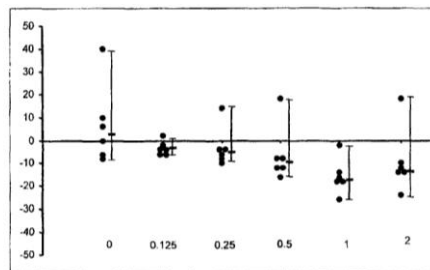
Вплив сполук даного винаходу на ICP у нетравмованих тварин

Щури

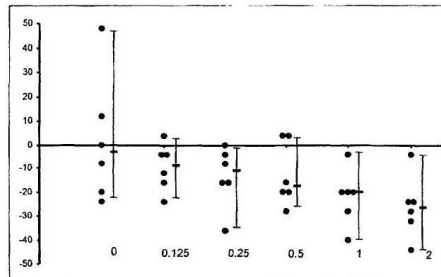
Вплив сполуки 2, сполуки 1 та рацемату (спол. 1 та спол.2) на ICP, MABP та CPP випробувався на підданих анестезії нетравмованих щурів. Дані сполуки вводились внутрішньовенно при тій самій дозі, що й у випадку травмованих щурів (0,5 мг/кг/хвилину протягом 10 хвилин з наступним введенням 0,1 мг/кг/хвилину протягом 50 хвилин). Результати були порівнянні з одержаними для травмованих тварин.

Висновок

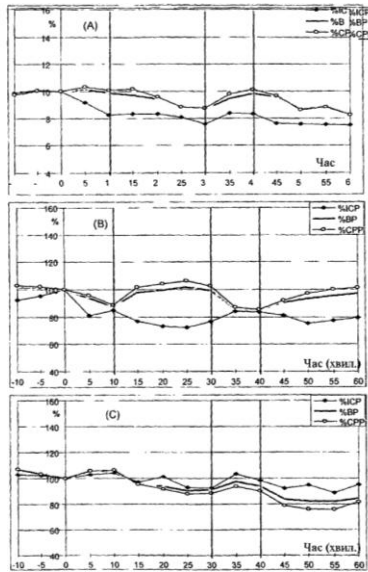
Результати, одержані на травмованих тваринах, тваринах з кріо-травмами та на нетравмованих тваринах, вказують, що дані сполуки активні при різних станах, навіть при нормальних станах. Галузь їх застосування включає, вірогідно, різні патологічні стани, що характеризуються наявністю внутрішньочерепної гіпертензії.



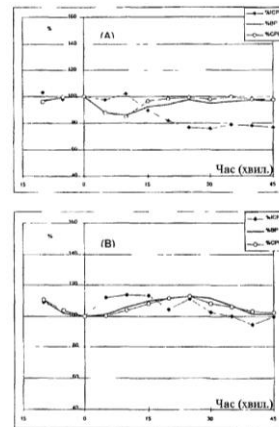
Фігура 1. Залежність ефекту зниження ICP для сполуки 2 від величини дози під час інфузії протягом 10 хвилин. **Вісь X:** доза (мг/кг/хвилину); **Вісь Y:** зміна ICP як відсоток первинного значення.



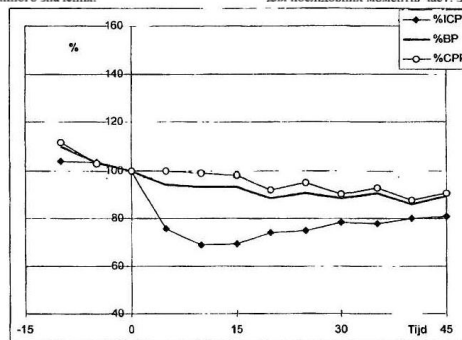
Фігура 2. Залежність ефекту зниження ICP для сполуки 2 від величини дози під час 10-хвилинного післялікувального періоду після інфузії протягом 10 хвилин. **Вісь X:** доза (мг/кг/хвилину); **Вісь Y:** зміна ICP як відсоток первинного значення.



Фігура 3: Хід зміни у часі ICP, MABP та CPP у щурів під час 3 переміжних 10-хвилинних періодів лікування відповідно манітолом (Фігура 3-A) (доза: 0,125 г/кг/хвилину), сполукою 2 (Фігура 3-B) (доза: 1 мг/кг/хвилину) та розчинником (Фігура 3-C) (10%HP-бета-CD, pH 4). Лікування було розпочато за 20 хвилин після нанесення важкої черепно-мозкової травми (час = 0) і було повторено через 30 та 60 хвилин. Наведені криві з'єднують медіанні значення для послідовних моментів часу. Значення виражені як % первинного значення.



Фігура 4: Хід зміни у часі ICP, MABP та CPP у кролів, що піддавались лікуванню відповідно сполукою 2 (Фігура 4-A) (доза: 2 мг/кг/хвилину протягом 10 хвилин) або розчинником (Фігура 4-B) (2 мл/хвилину протягом 10 хвилин). Лікування було розпочато за 24 години після індукування кортикальної кріо-травми (час = 0). Наведені криві з'єднують медіанні значення для послідовних моментів часу. Значення виражені як % первинного значення.



Фігура 5: Хід зміни у часі ICP, BP та CPP у кролів (n=6), що піддавались лікуванню піриліміном (доза: 5 мг/кг/хвилину протягом 10 хвилин). Наведені криві з'єднують медіанні значення для послідовних моментів часу. Значення виражені як % первинного значення.