



УКРАЇНА

(19) UA (11) 74787 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4465

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 11/00

A61P 31/12 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 235/00

C07D 221/00

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

(54) ІНГІБІТОРИ РЕПЛІКАЦІЇ РЕСПІРАТОРНО-СИНЦИТІАЛЬНОГО ВІРУСУ

1

2

(21) 2002010360

(22) 20.06.2000

(24) 15.02.2006

(86) PCT/EP00/05675, 20.06.2000

(31) 99202088.3

(32) 28.06.1999

(33) EP

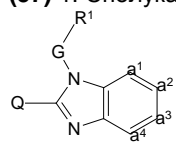
(46) 15.02.2006, Бюл. № 2, 2006 р.

(72) Янссенс Франс Едуард, БЕ, Меерсман Катлін
Петрус, БЕ, Соммен Франсуа Марія, БЕ, Андріес
Конрад Жозеф, БЕ

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., БЕ

(56) WO9201697 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV)
6 February 1992

(57) 1. Сполука формули



її промедикамент, N-оксид, сіль приєднання, чет-
вертинний амін, металічний комплекс або
стереохімічна ізомерна форма, де
-a¹=a²=a³=a⁴- являє собою бівалентний радикал
формули

-CH=CH-CH=CH- (a-1);

-N=CH-CH=CH- (a-2);

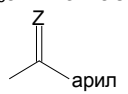
-CH-N-CH=CH- (a-3);

-CH-CH-N=H- (a-4) або

-CH=CH-CH=N- (a-5);

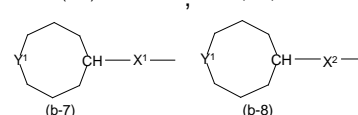
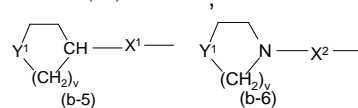
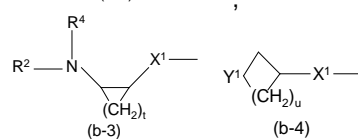
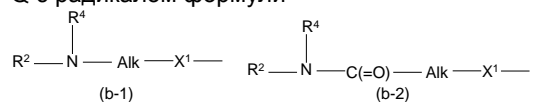
де кожен атом водню у радикалах (a-1), (a-2), (a-3),
(a-4) та (a-5) може бути замінений, при потребі,
гало, C₁₋₆алкілом, нітро, аміно, гідрокси, C₁₋₆
алкілокси, полігалоC₁₋₆алкілом, карбоксилом, амі-
ноC₁₋₆алкілом, моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміноC₁₋

6алкілом, C₁₋₆алкілоксикарбонілом, гідроксіC₁₋₆
алкілом або радикалом формули



де Z є =O, =CH-C(=O)-NR^{5a}R^{5b}, =CH₂, =CH-C₁₋₆
алкілом, =N-OH або =N-O-C₁₋₆алкілом;

Q є радикалом формули

де Alk являє собою C₁₋₆алкандііл;Y¹ являє собою бівалентний радикал формули -
NR²- або CH(NR²R⁴)-;X¹ являє собою NR⁴, S, S(=O), S(=O)₂, O, CH₂,
C(=O), C(=CH₂), CH(OH), CH(CH₃), CH(OCH₃),
CH(SCH₃), CH(NR^{5a}R^{5b}), CH₂-NR⁴ або NR⁴-CH₂;X² являє собою прямиий зв'язок, CH₂, C(=O), NR⁴,
C₁₋₄алкіл-NR⁴, NR⁴-C₁₋₄алкіл;

t є 2, 3, 4 або 5;

u є 1, 2, 3, 4 або 5;

(13) C2

(11) 74787

(19) UA

$v \in 2$ або 3 ; і де кожен атом водню у Alk та карбоциклах і гетероциклах, що визначені у радикалах (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7) та (b-8), може бути при потребі замінений на R^3 ; за умови, що коли R^3 являє собою гідрокси або C_{1-6} алкілокси, R^3 не може замінювати атом водню у α - положенні відносно атома азоту; G є C_{1-10} алкадїлом, заміщений одним або більше гідрокси, C_{1-6} алкілокси, арил C_{1-6} алкілокси, C_{1-6} алкілтіо, арил C_{1-6} алкілтіо, $HO(-CH_2-CH_2-O)_n$, C_{1-6} алкілокси $(-CH_2-CH_2-O)_n$ чи арил C_{1-6} алкілокси $(-CH_2-CH_2-O)_n$; R^1 являє собою моноциклічний гетероцикл чи арил; цей гетероцикл вибирається із піперидинілу, піперазинілу, піридилу, піразинілу, піридазинілу, піримідинілу, піролілу, фуранілу, тетрагідрофуранілу, тієнілу, оксазолілу, тїазолілу, імідазолілу, піразолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу та ізотїазолілу; і кожен гетероцикл може бути заміщений, при потребі, 1 або, де це можливо, більшою кількістю, такою як 2, 3 або 4, замісників, що вибираються із гало, гідрокси, аміно, ціано, карбокси, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілокси, C_{1-6} алкілтіо, C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкілу, арилу, арил C_{1-6} алкілу, арил C_{1-6} алкілокси, гідроксі C_{1-6} алкілу, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно C_{1-6} алкілу, полігало C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілкарбоніламіно, C_{1-6} алкіл-SO $_2$ -NR 5c -, арил-SO $_2$ -NR 5c -, C_{1-6} алкілоксикарбонілу, -C(=O)-NR 5c R 5d , $HO(-CH_2-CH_2-O)_n$, гало($-CH_2-CH_2-O)_n$ -, C_{1-6} алкілокси $(-CH_2-CH_2-O)_n$ - арил C_{1-6} алкілокси $(-CH_2-CH_2-O)_n$ -, та моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно($-CH_2-CH_2-O)_n$ -, кожне n є, незалежно, 1, 2, 3 або 4; R^2 являє собою водень, форміл, C_{1-6} алкілкарбоніл, Гет-карбоніл, піролідініл, піперидиніл, гомопіперидиніл, C_{3-7} циклоалкіл, заміщений N(R^6) $_2$, або C_{1-10} алкіл, заміщений N(R^6) $_2$, і, при потребі, другим, третім або четвертим замісниками, що вибираються із аміно, гідрокси, C_{3-7} циклоалкілу, C_{2-5} алкандїїлу, піперидинілу, моно- або ді (C_{1-6} алкіл)аміно, C_{1-6} алкілоксикарбоніламіно, арилу та арилокси; R^3 являє собою водень, гідрокси, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілокси, арил C_{1-6} алкіл або арил C_{1-6} алкілокси; R^4 являє собою водень, C_{1-6} алкіл або арил C_{1-6} алкіл; кожна із груп R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} та R^{5d} є, незалежно, воднем або C_{1-6} алкілом; або R^{5a} та R^{5b} , або R^{5c} та R^{5d} утворюють разом бівалентний радикал формули $-(CH_2)_s-$, де s дорівнює 4 або 5; R^6 являє собою водень, C_{1-4} алкіл, форміл, гідроксі C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілкарбоніл або C_{1-6} алкілоксикарбоніл; арил являє собою феніл або феніл, заміщений 1 або більшою кількістю, такою як 2, 3 або 4, замісників, що вибираються із гало, гідрокси, C_{1-6} алкілу, гідроксі C_{1-6} алкілу, полігало C_{1-6} алкілу та C_{1-6} алкілокси; Гет являє собою піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл.

2. Сполука згідно п.1, яка **відрізняється** тим, що – $a^1=a^2=a^3=a^4$ – є радикалом формули (a-1) чи (a-2).

3. Сполука згідно пп.1 чи 2, яка **відрізняється** тим, що феніл довільно заміщується гало,

C_{1-6} алкілом чи C_{1-4} алкілокси; чи піридил довільно заміщується з 1 чи більше замісниками вибраними з арил C_{1-6} алкілокси, C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкілу, арил, моно- чи ді(C_{1-6} алкіл)аміно, C(=O)-NR 5c R 5d , гало чи C_{1-6} алкілу.

4. Сполука згідно з будь-яким з пп.1-3, яка **відрізняється** тим, що G є C_{1-4} алкадїлом, заміщеним гідрокси, C_{1-6} алкілокси, $HO(-CH_2-CH_2-O)_n$, C_{1-6} алкілокси $(-CH_2-CH_2-O)_n$ чи арил C_{1-6} алкілокси $(-CH_2-CH_2-O)_n$.

5. Сполука згідно з будь-яким з пп.1-4, яка **відрізняється** тим, що Q є радикалом формули (b-5), де $v \in 2$ та $Y^1 \in -NR^2$ -.

6. Сполука згідно з будь-яким з пп.1-5, яка **відрізняється** тим, що $X^1 \in NH$ чи CH_2 .

7. Сполука згідно з будь-яким з пп.1-6, яка **відрізняється** тим, що $R^2 \in$ воднем або C_{1-10} алкілом, заміщеним з NHR 6 , де $R^6 \in$ воднем або C_{1-6} алкілоксикарбонілом.

8. Сполука згідно з п.1, яку вибирають з групи:

[(A),(S)]-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-[(6-бромо-2-піридиніл)-етоксиметил]-1H-бензімідазол-2-амін;

[(A),(S)]-N-[1-(2-амінопропіл)-4-піперидиніл]-1-[етоксі(6-метил-2-піридиніл)метил]-1H-бензімідазол-2-амін;

(\pm)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-[(2-метоксіетокси)(6-метил-2-піридиніл)метил]-1H-бензімідазол-2-амін;

N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-6-хлоро-1-[(2-метоксіетокси)(6-метил-2-піридиніл)метил]-4-метил-1H-бензімідазол-2-амінотригідрохлориду тригідрат;

[(A),(R)]-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-[етокси(6-метил-2-піридиніл)метил]-1H-бензімідазол-2-аміномоногідрат;

(\pm)-N-[1-(2-амінопропіл)-4-піперидиніл]-1-[етокси(6-метил-2-тридиніл)метил]-1H-бензімідазол-2-амін;

[(A),(S)]-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-[етокси(6-метил)-2-метил-піридиніл)метил]-1H-бензімідазол-2-аміномоногідрат;

N-[1-(2-аміноетил)-4-піперидиніл]-1-[[3-(2-хлороетокси)-6-метил-2-піридиніл]метил]-1H-бензімідазол-2-амін;

[(A),(R)]-N-[1-(2-амінопропіл)-4-піперидиніл]-1-[етокси(6-метил-2-піридиніл)метил]-1H-бензімідазол-2-аміномоногідрат;

(\pm)-N-[1-(2-аміноетил)-4-піридиніл]-1-[(6-бромо-2-піридиніл)етоксиметил]-2-бензімідазол-2-амін;

(\pm)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піридиніл]-1-[етокси(6-метил-2-піридиніл)метил]-1H-бензімідазолімідазо[4,5-б]піридиніл-2-амін;

[(B),(S)]N-[1-(2-амінопропіл)-4-піридиніл]-1-[етокси(6-метил-2-піридиніл)метил]-1H-бензімідазол-2-аміномоногідрат;

(\pm)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піридиніл]-3-[(2-метоксіетокси)(6-метил-2-піридиніл)метил]-7-метил-3H-імідазо[4,5-б]піридиніл-2-аміно;

(\pm)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піридиніл]-1-[(2-етоксіетокси)(6-метил-2-піридиніл)метил]-1H-бензімідазол-2-амін;

(\pm)-N-[1-(2-аміноетіл)-4-піридиніл]-1-[(2-метоксіетокси)(6-метил-2-піридиніл)метил]-1H-бензімідазол-2-амін;

(±)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-[(6-бромо-2-піридиніл)етоксиметил]-4-метил-1H-бензімідазол-2-аміномоногідрат;
 [(A),(R)]-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-[(6-бромо-2-піридиніл)етоксиметил]-1H-бензімідазол-2-амін;
 (±)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-[(6-бромо-2-піридиніл)етоксиметил]-1H-бензімідазол-2-амін;

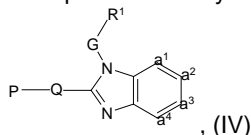
їх промедикаментів, N-оксидів, солей приєднання, четвертинних амінів, металічних комплексів та стереохімічно ізомерних форм.

9. Сполука згідно з будь-яким із п.1 або п.8, яка **відрізняється** тим, що використовується як медикамент.

10. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій і як активний інгредієнт терапевтично активну кількість сполуки згідно з пп.1-8.

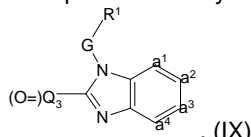
11. Спосіб одержання композиції за п.10, який **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятний носій ретельно змішується з терапевтично ефективною кількістю сполуки згідно з п.1 або п.8.

12. Проміжна сполука формули



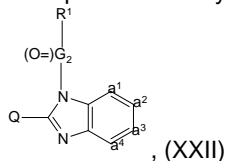
де R^1 , G та $-a^1=a^2=a^3=a^4$ - такі, як визначено в п.1, P є захисною групою, і Q_1 зазначено як Q згідно з п.1 за умов, що замісники R^2 або R^6 - видалені.

13. Проміжна сполука формули



де R^1 , G та $-a^1=a^2=a^3=a^4$ - такі, як визначено в п.1, і $(O=)Q_3$ є карбонілпохідним від Q, - зазначене Q визначається згідно з п.1, за умови, що замісники - NR^2 R^4 або $-NR^2$ - видалені.

14. Проміжна сполука формули

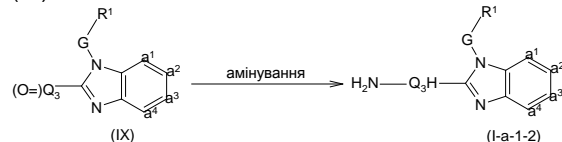


Даний винахід стосується бензімідазолів та імідазоліпіридинів, що мають антивірусну активність, зокрема, інгібіторну активність щодо реплікації респіраторного синцитіального вірусу. Крім того, даний винахід стосується їх одержання та композицій, що включають ці сполуки, і також їх застосування як медикаментів.

Респіраторний синцитіальний вірус людини (RSV) є великим РНК вірусом, що належить до родини параміксовірусів, підродина пневмовірусів разом з бичачим RSV вірусом. RSV людини спричиняє у людей будь-якого віку у світі цілий спектр

де R^1 , Q та $-a^1=a^2=a^3=a^4$ - такі, як визначено в п.1, і $(O=)G_2$ є карбонілпохідним від G, зазначене G визначається згідно з п.1.

15. Спосіб одержання сполуки згідно з п.1, який **відрізняється** тим, що включає амінування проміжної сполуки формули (IX)



де R^1 , G та $-a^1=a^2=a^3=a^4$ - такі, як визначено в п.2, і H_2N-Q_3H визначено як Q згідно з п.2, за умови, що обидва R^6 замісники є воднем, або R^2 та R^4 є обидва воднем, і вуглецевий атом суміжний з азотом, що несе R^6 , або R^2 та R^4 замісники містять принаймні один водень, у присутності придатного агента амінування,

і, при потребі, перетворення сполук формули (I) одна в одну з використанням відомих у даній галузі методів трансформації, і, крім того, при потребі, перетворення сполук формули (I) у терапевтично активну нетоксичну кислоту сіль приєднання шляхом обробки кислотою, або у терапевтично активну нетоксичну основну сіль приєднання шляхом обробки основою, або, навпаки, перетворення кислоти сольової форми у вільну основу шляхом обробки лугом, або перетворення основної солі приєднання у вільну кислоту шляхом обробки кислотою; та, при потребі, одержання їх стереохімічно ізомерних форм, металічних комплексів, четвертинних амінів або N-оксидних форм.

16. Продукт, що містить (а) сполуку згідно з п.1 та (б) іншу антивірусну сполуку, як комбінований препарат для одночасного, окремого або послідовного застосування у лікуванні або запобіганні вірусним інфекціям.

17. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій і як активні інгредієнти (а) сполуку згідно з п.1 та (б) іншу антивірусну сполуку.

хвороб дихальних шляхів. Він є головною причиною захворювання нижніх дихальних шляхів у немовлят та дітей. Більше половини всіх немовлят потерпають від RSV протягом першого року життя і майже всі на протязі перших двох років. Дана інфекція може спричинити у дітей ураження легень, що зберігається протягом років і може сприяти виникненню хронічної легеневої хвороби у подальші роки (хронічний стридор, астма). Діти старшого віку та дорослі часто потерпають при RSV інфікуванні від (важкої) нежиті. У літньому віці чутливість до даного вірусу знову зростає, і RSV був

причетним до ряду спалахів пневмонії у літніх людей, що спричинило значну смертність.

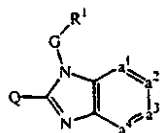
Інфікування вірусом з даної підгрупи не захищає від повторного інфікування RSV культурою з тієї самої підгрупи у наступний зимовий період. Таким чином, повторне інфікування RSV є звичайним, незважаючи на існування лише двох підтипів, А та В.

На теперішній час лише три лікарських препарати були ухвалені для застосування проти RSV інфекції: Рибавірин, аналог нуклеозиду, призначено для аерозольного лікування тяжких RSV інфекцій у дітей, підданих госпіталізації. Аерозольна схема застосування, токсичність (ризик тератогенності), висока вартість та варіююча у широких межах ефективність обмежують його застосування. Два інших препарати, респірам (RespiGam®) та палівізумаб, імуностимулятори поліклонального та моноклонального антитіл, призначені для використання як запобіжні засоби.

Інші спроби розробити безпечну та ефективну RSV вакцину не дали позитивного результату. Інактивовані вакцини не давали захисту від інфекції, і у деяких випадках фактично підсилювали хворобу під час наступного інфікування. Атенуювані вакцини випробувались з обмеженим успіхом. Очевидно, що є потреба у ефективних нетоксичних ліках проти реплікації RSV, що легко застосовувати.

[Патенти EP-A-0,005,138, EP-A-0,099,139, EP-A-0,145,037, EP-A-0,144,101, EP-A-0,151,826, EP-A-0,151,824, EP-A-0,232,937, EP-A-0,295,742, EP 0,297,661, EP-A-0,307,014, WO 9201697] описують бензимидазол- та імідазопіридин-заміщені похідні піперидину та піперазину як антигістамінні та протиалергічні засоби або антагоністи серотоніну.

Даний винахід стосується використання сполуки для виробництва медичного препарату для лікування вірусної інфекції, де дана сполука є сполукою формули

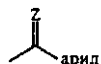


(I)

її промедикаментом, N-оксидом, сіллю приєднання, четвертинним аміном, металевим комплексом та стереохімічною ізомерною формою, де $-a^1=a^2=a^3=a^4$ - є бівалентним радикалом формули

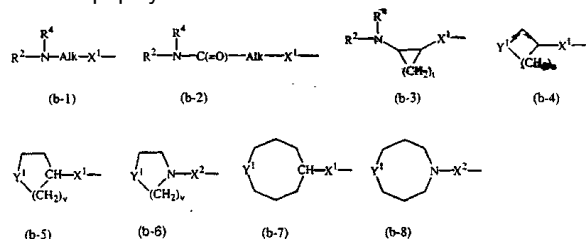
- CH=CH-CH=CH- (a-1);
- N=CH-CH=CH- (a-2);
- CH=N-CH=CH- (a-3);
- CH=CH-N=CH- (a-4) або
- CH=CH-CH=N- (a-5);

де кожен атом водню у радикалах (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) та (a-5) може бути замінено, при потребі, гало, C₁₋₆алкілом, нітро, аміно, гідрокси, C₁₋₆алкілокси, полігалоC₁₋₆алкілом, карбоксиллом, аміноC₁₋₆алкілом, моно- або ди C₁₋₄алкіл)аміноC₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілокси карбонілом, гідроксиC₁₋₆алкілом, або радикалом формули



арил

де Z є =O, =CH-C(=O)-NR^{5a}R^{5b}, =CH₂, =CH-C₁₋₆алкілом, =N-OH або =N-O- C₁₋₆алкілом; Q є радикалом формули



де Alk є C₁₋₆алкандіілом;

Y¹ є бівалентним радикалом формули -NR²- або CH(NR²R⁴)-;

X¹ є NR⁴, S, S(=O), S(=O)₂, O, CH₂, C(=O), C(=CH₂), CH(OH), CH(CH₃), CH(OCH₃), CH(SCH₃), CH(NR^{5a}R^{5b}), CH₂-NR⁴ або NR⁴-CH₂;

X² є прямим зв'язком, CH₂, C(=O), NR⁴, C₁₋₆алкіл-NR⁴, NR⁴-C₁₋₆алкілом;

t є 2, 3, 4 або 5;

u є 1, 2, 3, 4 або 5;

v є 2 або 3 і де кожен атом водню у Alk та карбоциклах і гетероциклах, що визначені у радикалах (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7) та (b-8), може бути при потребі замінений на

R³; за умови, що коли R є гідрокси або C₁₋₆алкілокси, R³ не може замінювати атом водню у α положенні відносно атому азоту;

G є прямим зв'язком або C₁₋₁₀алкандіілом;

R¹ є моноциклічним гетероциклом, що вибирається з піперидинілу, піперазинілу, піридилу, піразинілу, піридазинілу, піримідинілу, фуранілу, тетрагідрофуранілу, тієнілу, піролілу, тіазолілу, оксазолілу, імідазолілу, ізоксазолілу, піразолілу, ізотіазолілу та оксадіазолілу; і кожен гетероцикл може бути замінено, при потребі, 1 або, де це можливо, більшою кількістю, такою як 2, 3 або 4, замісників, що вибираються із гало, гідрокси, аміно, ціано, карбокси, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкілокси, C₁₋₆алкілтію, C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкілу, арилу, арилC₁₋₆алкілу, арил C₁₋₆алкілокси, гідроксиC₁₋₆алкілу, моно- або ди(C₁₋₆алкіл)аміно, моно- або ди (C₁₋₆алкіл)аміноC₁₋₆алкілу, полігалоC₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкілкарбоніламіно, C₁₋₆алкіл-SO₂-NR^{5c}, арил-SO₂-NR^{5c}, C₁₋₆алкілоксикарбонілу, -C(=O)-NR^{5c}R^{5d}, HO(-(CH₂-CH₂-O)_n-, гало(-(CH₂-CH₂-O)_n-, C₁₋₆алкілокси(-(CH₂-CH₂-O)_n-, арилC₁₋₆алкілокси(-(CH₂-CH₂-O)_n-, та моно- або ди (C₁₋₆алкіл)аміно(-(CH₂-CH₂-O)_n-, кожне n є, незалежно, 1, 2, 3 або 4;

R² є воднем, формілом, C₁₋₆алкілкарбонілом, Геткарбонілом, піролідинілом, піперидинілом, гомопіперидинілом, C₃₋₇циклоалкілом, заміненим N(R⁶)₂, або C₁₋₁₀алкілом, заміненим N(R⁶)₂ і, при потребі, другим, третім або четвертим замісником, що вибирається з аміно, гідрокси, C₃₋₇циклоалкілу, C₂₋₅алкандіілу, піперидинілу, моно- або ди (C₁₋₆алкіл)аміно, C₁₋₆алкілоксикарбоніламіно, арилу та арилокси;

R³ є воднем, гідрокси, C₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкілокси, арилC₁₋₆алкілом або арил C₁₋₆алкілокси;

R⁴ є воднем, C₁₋₆алкілом або арилC₁₋₆алкілом; кожна з груп R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} та R^{5d} є, незалежно, воднем або C₁₋₆алкілом; або

R^{5a} та R^{5b} , або R^{5c} та R^{5d} утворюють разом бівалентний радикал формули $-(CH_2)_s-$, де s дорівнює 4 або 5;

R^6 є воднем, C_{1-4} алкілом, формілом, гідрокси C_{1-6} алкілом, C_{1-6} алкілкарбонілом або C_{1-6} алкіл оксикарбонілом;

арил є фенілом або фенілом, заміщеним 1 або більшою кількістю, такою як 2, 3, або 4, замісників, що вибираються з гало, гідрокси, C_{1-6} алкілу, гідрокси C_{1-6} алкілу, полігало C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілокси; та

Гет є піридилом, піримідинілом, піразинілом, піридазинілом.

Під терміном промедикамент у даному тексті мається на увазі фармацевтично прийнятні похідні, наприклад, ефіри та аміді, такі, що продукт, утворений в результаті біотрансформації даної похідної, є активним медикаментом, як визначено у сполуках формули (I). У даному тексті зроблене посилання на роботу Goodman and Gilman [The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p.13-15], де описуються у загальному плані промедикаменти.

Як застосовується у даному тексті, C_{1-3} алкіл як група або частина групи визначає насичені вуглеводневі радикали з прямими або розгалуженими ланцюгами, що мають від 1 до 3 атомів вуглецю, такі як метил, етил, пропіл, 1-метилетил і таке подібне; C_{1-4} алкіл як група або частина групи визначає насичені вуглеводневі радикали з прямими або розгалуженими ланцюгами, що мають від 1 до 4 атомів вуглецю, такі як групи, що визначені для C_{1-3} алкілу, та бутіл тощо; C_{2-4} алкіл як група або частина групи визначає насичені вуглеводневі радикали з прямими або розгалуженими ланцюгами, що мають від 2 до 4 атомів вуглецю, такі як етил, пропіл, 1-метилетил, бутіл і таке подібне; C_{1-6} алкіл як група або частина групи визначає насичені вуглеводневі радикали з прямими або розгалуженими ланцюгами, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, такі як групи, що визначені для C_{1-4} алкілу, та пентил, гексил, 2-метилбутил і таке подібне; C_{1-9} алкіл як група або частина групи визначає насичені вуглеводневі радикали з прямими або розгалуженими ланцюгами, що мають від 1 до 9 атомів вуглецю, такі як групи, що визначені для C_{1-6} алкілу, та гептил, октил, ноніл, 2-метилгексил, 2-метилгептил і таке подібне, C_{1-10} алкіл як група або частина групи визначає насичені вуглеводневі радикали з прямими або розгалуженими ланцюгами, що мають від 1 до 10 атомів вуглецю, такі як групи, що визначені для C_{1-9} алкілу, та децил, 2-метилноніл і таке подібне. C_{3-7} циклоалкіл є дженериком до циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу та циклогептилу; C_{2-5} алкандііл визначає бівалентні насичені вуглеводневі радикали з прямими та розгалуженими ланцюгами, що мають від 2 до 5 атомів вуглецю, такі як, наприклад, 1,2-етандііл, 1,3-пропандііл, 1,4-бутандііл, 1,2-пропандііл, 2,3-бутандііл, 1,5-пентандііл тощо, C_{2-5} алкандііл є замісником у C_{1-10} алкілі, як передбачено у визначенні R^2 , мається на увазі, що це заміщення відбувається по одному атому вуглецю з результатом утворення спіроскладової, C_{1-4} алкандііл визначає бівалентні насичені вуглеводневі радикали з прямими та розгалуженими лан-

цюгами, що мають від 1 до 4 атомів вуглецю, такі як, наприклад, метилен, 1,2-етандііл, 1,3-пропандііл, 1,4-бутандііл тощо; C_{1-6} алкандііл, як мається на увазі, включає C_{1-4} алкандііл і вищі його гомологи, що мають від 5 до 6 атомів вуглецю, такі як, наприклад, 1,5-пентандііл, 1,6-гександііл тощо; C_{1-10} алкандііл, як мається на увазі, включає C_{1-6} алкандііл і вищі його гомологи, що мають від 7 до 10 атомів вуглецю, такі як, наприклад, 1,7-гептандііл, 1,8-октандііл, 1,9-нонандііл, 1,10-декандііл тощо.

Як застосовувалось у даному тексті вище, група (=O) утворює карбонільну складову, коли вона приєднана до атому вуглецю, сульфоксидну складову, коли вона приєднана до атому сірки та сульфонільну складову, коли до атому сірки приєднані дві зазначених групи. Група (=N-OH) утворює гідроксилімінну складову, коли вона приєднана до атому вуглецю.

Термін гало є загальним до атомів фтору, хлору, броду та йоду. Як застосовувалось у даному тексті вище та буде застосовано у подальшому викладі, полігало C_{1-6} алкіл як група або частина групи визначається як моно- або полігалозаміщений C_{1-6} алкіл, зокрема метил з одним або більшою кількістю атомів фтору, наприклад, дифторометил або трифторометил. У випадку, коли до алкільної групи приєднано більше одного атома галогену, у межах визначення полігало C_{1-6} алкілу вони можуть бути однаковими або різними.

Коли будь-яка змінна (наприклад, арил, R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} тощо) зустрічається у будь-якій складовій більше одного разу, кожне визначення є незалежним.

Зрозуміло, що деякі зі сполук формули (I) та їх промедикаменти, N-оксиди, солі приєднання, четвертинні аміни, металеві комплекси та стереохімічно ізомерні форми можуть містити один або більше хіральних центрів та існувати як стереохімічно ізомерні форми.

Вираз "стереохімічно ізомерні форми", що застосовувався у попередньому викладі, визначає всі можливі стереоізомерні форми, котрі можуть мати сполуки формули (I) та їх промедикаменти, N-оксиди, солі приєднання, четвертинні аміни, металеві комплекси або фізіологічно функціональні похідні. Якщо окремо не зазначено або не вказано, хімічне позначення сполук відповідає суміші всіх можливих стереохімічно ізомерних форм, зазначені суміші містять як усі діастереомери та енантіомери базової молекулярної структури, так і кожну з окремих ізомерних форм сполук формули (I) та їх промедикаментів, N-оксидів, солей, сольватів, четвертинних амінів, металевих комплексів у суттєво вільній формі, тобто асоційованих з менше за 10%, краще - менше за 5%, особливо - менше за 2% і найкраще - менше за 1% інших ізомерів. Очевидно, що, як мається на увазі, стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I), входять в обсяг даного винаходу.

Як застосовуватиметься у подальшому викладі, терміни транс, цис, R або S є добре відомими фахівцям у даній галузі.

Для деяких сполук формули (I), їх промедикаментів, N-оксидів, солей, сольватів, четвертинних амінів або металевих комплексів та проміжних

сполук, що використовуються при їх одержанні, абсолютна стереохімічна конфігурація експериментально не визначалась. У таких випадках та стереоізомерна форма, що виділялась першою, позначається як "А", і друга як "В" без додаткового посилання на фактичну стереохімічну конфігурацію. Проте, зазначені "А" та "В" стереоізомерні форми можуть бути однозначно ідентифіковані, наприклад, за їх оптичним обертанням у випадку, коли "А" та "В" мають енантіомерне співвідношення. Фахівець у даній галузі здатен визначити абсолютну конфігурацію таких сполук з використанням відомих у даній галузі методів, таких як, наприклад, рентгенівська дифракція. У випадку, коли "А" та "В" є стереоізомерними сумішами, вони можуть бути додатково розділені, і відповідні перші виділені фракції позначаються як "А1" та "В1" і другі - як "А2" та "В2" без додаткового посилання на фактичну стереохімічну конфігурацію.

Для терапевтичного застосування солі сполук формули (I) є такими, у яких протиіон є фармацевтично прийнятним. Проте, солі кислот та основ, що не є фармацевтично прийнятними, можуть також знайти застосування, наприклад, при одержанні або очищенні фармацевтично прийнятої сполуки. Усі солі, незалежно від того, чи є вони фармацевтично прийнятними, включені в обсяг даного винаходу.

Фармацевтично прийнятні кислоти та основні солі приєднання, що згадувались вище, включають, як мається на увазі, терапевтично активні нетоксичні кислоти та основні форми солей приєднання, що здатні утворювати сполуки формули (I). Фармацевтично прийнятні кислоти солі приєднання можуть звичайно одержуватись обробкою основної форми такою відповідною кислотою. Відповідні кислоти включають, наприклад, неорганічні кислоти, такі як галоїдководневі кислоти, наприклад, хлористоводнева або бромистоводнева кислота, сірчана, азотна, фосфорна тощо; або органічні кислоти, такі як, наприклад, оцтова, пропанова, гідроксиоцтова, молочна, піровиноградна, щавлева (тобто етандикислота), малінова, бурштинова (тобто бутандикислота), малеїнова, фумарова, яблучна (тобто гідроксибутандикислота), винна, лимонна, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, р-толуолсульфонова, цикламінова, саліцилова, р-аміносаліцилова, памова і подібні кислоти.

Навпаки, зазначені сольові форми можуть бути перетворені обробкою відповідною основою у форму вільної основи.

Сполуки формули (I), що містять кислотний протон, можуть бути також перетворені в їх нетоксичні металеві або амінні форми солей приєднання обробкою відповідною органічною та неорганічною основами. Відповідні основні сольові форми включають, наприклад, амонієві солі, солі лужних та лужноземельних металів, наприклад, солі літію, натрію, калію, магнію, кальцію тощо, солі з органічними основами, наприклад, бензатинові, N-метил-D-глюкамінові, гідрабіамінові солі та солі з амінокислотами, такими як, наприклад, аргінін, лізин тощо.

Вираз соль приєднання, як застосовувалось вище, включає також сольвати, що здатні утворювати сполуки формули (I), і також їх солі. Такими

сольватами є, наприклад, гідрати, алкоголяти тощо.

Вираз "четвертинний амін", як застосовувалось вище, визначає солі четвертинного амонію, які здатні утворювати сполуки формули (I) шляхом реакції між азотистою основою сполуки формули (I) та відповідним агентом кватернізації, таким як, наприклад, заміщений, при потребі, галоїдоалкіл, галоїдоарил або галоїдоарилалкіл, наприклад, метилйодид або бензилйодид. Можуть також використовуватись інші реагенти з групами, що легко відщеплюються, такі як алкіл трифторометансульфонати, алкіл метансульфонати та алкіл р-толуолсульфонати. Четвертинний амін має позитивно заряджений азот. Фармацевтично прийнятні протиіони включають хлоро, бром, йодо, трифторацетат та ацетат. Протиіон за вибором може бути уведено з використанням іонообмінних смол.

Зрозуміло, що сполуки формули (I) можуть мати металозв'язувальні, хелатуєтворювальні та комплексоутворювальні властивості і тому можуть існувати у вигляді металевих комплексів або металевих хелатів. Такі металевані похідні сполук формули (I) також включені, як мається на увазі, в обсяг даного винаходу.

Деякі зі сполук формули (I) можуть також існувати у своїй таутомерній формі. Хоча такі форми й не вказані у явному вигляді у вищевведених формулах, вони також включені, як мається на увазі, в обсяг даного винаходу.

Спеціальну групу сполук складають ті сполуки формули (I), де застосовується одне або більше з наступних обмежень:

-Q є радикалом формули (b-1), (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7) або (b-8);

-X² є прямим зв'язком, CH₂ або C(=O);

-R² є воднем, піролідинілом, піперидинілом, гомопіперидинілом, C₃₋₇циклоалкілом, заміщеним NHR⁶, або C₁₋₁₀алкілом, заміщеним NHR⁶ і, при потребі, другим, третім або четвертим замісником, що вибирається з аміно, гідрокси, C₃₋₇циклоалкілу, C₂₋₅алкандіілу, піперидинілу, моно- або ди (C₁₋₆алкіл)аміно, C₁₋₆алкілоксикарбоніламіно, арилу та арилокси;

-R³ - це водень, гідрокси, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілокси або арилC₁₋₆алкіл;

-R⁶ - це водень, C₁₋₄алкіл, форміл, C₁₋₆алкілкарбоніл або C₁₋₆алкілоксикарбоніл.

Також цікаву групу сполук складають ті сполуки формули (I), де застосовуються наступні обмеження:

-a¹=a²-a³=a⁴- є радикалом формули (a-1) або (a-2);

R¹ є фенілом, при потребі заміщеним гало, C₁₋₆алкілом чи C₁₋₄алкілокси; або піридиллом, при потребі заміщеним одним або більше замісниками обраними з арилC₁₋₆алкілокси, C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкілом, арилом, моно- або ди(C₁₋₆алкіл)аміном, -C(=O)-NR^{5c}R^{5d}, гало або C₁₋₆алкілом;

G є C₁₋₄алканеділом, заміщеним гідрокси, C₁₋₆алкілокси, HO(-CH₂-CH₂-O)_n-, C₁₋₆алкілокси(-CH₂-CH₂-O)_n- чи арилC₁₋₆алкілокси(-CH₂-CH₂-O)_n-;

Q є радикалом формули (b-5), де v - це 2, і Y¹ це N-R²;

X¹ є NH або CH;

R² є C₁₋₁₀алкілом, заміщеним NHR⁶, де R⁶ є

воднем або C_{1-6} алкілоксикарбонілом.

Особливими сполуками є такі сполуки формули (I), де R^2 є C_{1-10} алкілом, заміщеним NH_2 .

Іншими особливими сполуками є такі сполуки формули (I), де G є метиленом або 1,2-етанеділом, обидва заміщені гідрокси, C_{1-6} алкілокси, $HO(-CH_2-CH_2-O)_n$, C_{1-6} алкілокси($-CH_2-CH_2-O)_n$ чи арил C_{1-6} алкілокси($-CH_2-CH_2-O)_n$.

Також особливими сполуками є такі сполуки формули (I), де R^1 є піридилом, бажано 2-піридилом, заміщеним одним або 2 замісниками, обраними з гало, гідрокси, аміно, ціано, карбокси, C_{1-6} алкілом, C_{1-6} алкілокси, C_{1-6} алкілтіо, C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкілом, арилом, арил C_{1-6} алкілом, арил C_{1-6} алкілокси, гідрокси C_{1-6} алкіл, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно C_{1-6} алкілом, полігало C_{1-6} алкілом, C_{1-6} алкілкарбоніламіно, C_{1-6} алкіл- SO_2-NR^{5c} , арил- SO_2-NR^{5c} , C_{1-6} алкілоксикарбонілом, $-C(=O)-NR^{5d}$, $HO(-CH_2-CH_2-O)_n$, гало($-CH_2-CH_2-O)_n$, C_{1-6} алкілокси($-CH_2-CH_2-O)_n$, арил C_{1-6} алкілокси($-CH_2-CH_2-O)_n$, та моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно($-CH_2-CH_2-O)_n$, бажано обрані з арил C_{1-6} алкілокси, C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкіл, арил, моно- або ди(C_{1-6} алкіл)аміном, $-C(=O)-NR^{5d}$, гало або C_{1-6} алкілом.

Кращими сполуками є такі сполуки формули (I), де R^1 є необов'язковою заміщеною складовою 2-піридилу, зокрема, 2-піридилу, 6-заміщеного-2-піридилу або частково 3,6-двозаміщеного-2-піридилу.

Кращими сполуками є

[(A),(S)]-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-[(6-бромо-2-піридиніл)етоксиметил]-1Н-бензimidазол-2-амін (сполука 69);

[(A),(S)]-N-[1-(2-амінопропіл)-4-піперидиніл]-1-[етокси(6-метил-2-піридиніл)метил]-1Н-бензimidазол-2-амін (сполука 75);

(+)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-[(2-метоксиетокси)(6-метил-2-піридиніл)метил]-1Н-бензimidазол-2-амін (сполука 86);

N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-6-хлоро-1-[(2-метоксиетокси)(6-метил-2-піридиніл)метил]-4-метил-1Н-бензimidазол-2-аміотрипідрохлориду тригідрат (сполука 88);

[(A),(R)]-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-[етокси(6-метил-2-піридиніл)метил]-1Н-бензimidазол-2-амін моногідрат (сполука 68);

(±)-N-[1-(2-амінопропіл)-4-піперидиніл]-1-[етокси(6-метил-2-піридиніл)метил]-1Н-бензimidазол-2-амін (сполука 12);

[(A),(S)]-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-[етокси(6-метил-2-піридиніл)метил]-1Н-бензimidазол-2-амін моногідрат (сполука 67);

(±)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-[етокси(6-метил-2-піридиніл)метил]-1Н-бензimidазол-2-амін (сполука 83);

[(A),(R)]-N-[1-(2-амінопропіл)-4-піперидиніл]-1-[етокси(6-метил-2-піридиніл)метил]-1Н-бензimidазол-2-аміномоногідрат (сполука 74);

(+)-N-[1-(2-аміноетил)-4-піперидиніл]-1-[(6-бромо-2-піридиніл)етоксиметил]-2-бензimidазол-2-амін (сполука 9);

(±)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-[етокси(6-метил-2-піридиніл)метил]-1Н-

бензimidазол

imidazo[4,5-b]піридиніл-2-

амін (сполука 64);

[(B),(S)]N-[1-(2-амінопропіл)-4-піридиніл]-1-

[етокси(6-метил-2-піридиніл)метил]-1Н-

бензimidазол-2-аміномоногідрат (сполука 76);

(±)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піридиніл]-3-[(2-метоксиетокси)(6-метил-2-піридиніл)метил]-7-метил-3Н-imidazo[4,5-b]піридиніл-2-амін (сполука 89);

(±)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піридиніл]-1-[(2-етоксиетокси)(6-метил-2-піридиніл)метил]-1Н-бензimidазол-2-амін (сполука 83);

(±)-N-[1-(2-аміноетил)-4-піридиніл]-1-[(2-метоксиетокси)(6-метил-2-піридиніл)метил]1Н-бензimidазол-2-амін (сполука 82);

їх промедикаментів, N-оксидів, солей приєднання, четвертинних амінів, металевих комплексів та стереохімічно ізомерних форм.

Найкращими сполуками є:

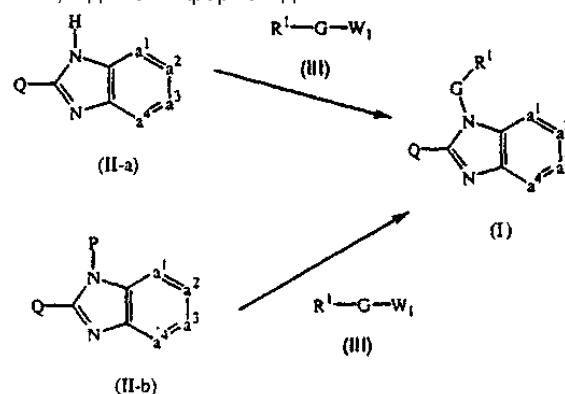
(±)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-[(6-бромо-2-піридиніл)етоксиметил]-4-метил-1Н-бензimidазол-2-аміну моногідрат, (сполука 87);

[(A),(R)]-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-[(6-бромо-2-піридиніл)етоксиметил]-4-метил-1Н-бензimidазол-2-амін, (сполука 70);

(±)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутил)-4-піперидиніл]-1-[(6-бромо-2-піридиніл)етоксиметил]-4-метил-1Н-бензimidазол-2-амін, (сполука 10);

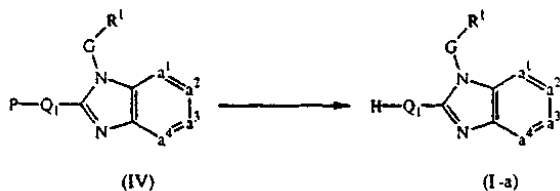
їх промедикаментів, N-оксидів, солей приєднання, четвертинних амінів, металевих комплексів та стереохімічно ізомерних форм.

Загалом, сполуки формули (I) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (II-a) або (II-b), де P є захисною групою, такою як, наприклад, C_{1-4} алкілоксикарбоніл, або тими захисними групами, що згадуються у Розділі 7 "Protective Groups in Organic Synthesis" by T. Greene and P. Wuyts [John Wiley & Sons Inc., 1991], з проміжною сполукою формули (III), де W_1 є прийнятна група, що відщеплюється, така як гало атом, наприклад, атом хлору, атом бром, у присутності придатної основи, такої як, наприклад, гідрид натрію. Зазначена реакція може здійснюватися в інертному щодо реакції розчиннику, такому як N,N-диметилформамід.



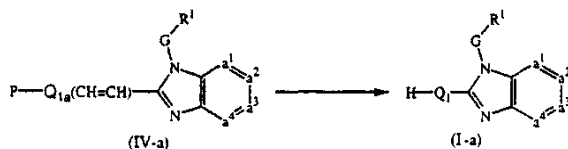
Сполуки формули (I), де, у визначенні Q, R^2 або принаймні один замісник R^6 є воднем, зазначений Q подано H-Q₁ і зазначені сполуки подані формулою (I-a), можуть бути одержані шляхом депротектування проміжної сполуки формули (IV), де P є захисною групою, наприклад, C_{1-4} алкілоксикарбонілом, бензилом або захисними

групами, що згадуються у Розділі 7 "Protective Groups in Organic Synthesis" by T. Greene and P. Wuyts [John Wiley & Sons inc., 1991].

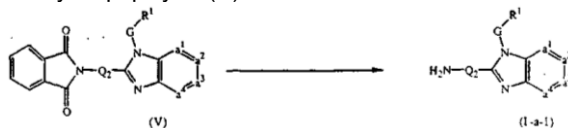


Коли Р є, наприклад, C₁₋₄алкілоксикарбонілом, зазначена реакція депротектування може здійснюватися, наприклад, шляхом кислотного гідролізу у присутності придатної кислоти, такої як бромистоводнева, хлористоводнева, сірчана, оцтова, або трифторооцтова, або суміші зазначених кислот, або шляхом основного гідролізу у присутності придатної основи, такої як, наприклад, гідроксид калію, у придатному розчиннику, такому як вода, спирт, суміш вода-спирт, метиленхлорид. Придатними спиртами є метанол, етанол, 2-пропанол, 1-бутанол тощо. Для підвищення швидкості даної реакції бажано нагрівати реакційну суміш, зокрема до температури перегонки. Як альтернатива, коли Р є, наприклад, бензилом, реакція депротектування може здійснюватися шляхом каталітичного гідрування у присутності водню та відповідного каталізатора в інертному щодо реакції розчиннику. Придатним каталізатором у вищезазначеній реакції є, наприклад, платина на вугіллі, паладій на вугіллі тощо. Відповідним інертним розчинником для зазначеної реакції є, наприклад, спирт, наприклад, метанол, етанол, 2-пропанол тощо, складний ефір, наприклад, етилацетат тощо, кислота, наприклад, оцтова кислота тощо.

Реакція каталітичного гідрування, що описана вище, може також використовуватися для одержання сполуки формули (I-a) шляхом депротектування та відновлення проміжної сполуки формули (IV), де Q₁ включає ненасичений зв'язок, зазначений Q₁ подано Q_{1a}(CH=CH), і зазначена проміжна сполука подана формулою (IV-a).



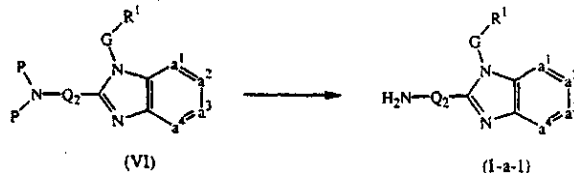
Сполуки формули (I), де, у визначенні Q, обидва замісники R⁶ є воднем, або R² та R⁴ є обидва воднем, зазначений Q подано H₂N-Q₂ і зазначені сполуки подані формулою (I-a-1), можуть бути також одержані шляхом депротектування проміжної сполуки формули (V).



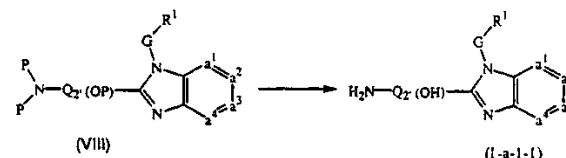
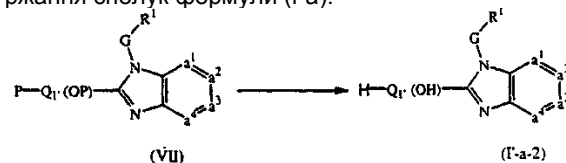
Зазначена реакція депротектування може здійснюватися у присутності придатної основи, такої як, наприклад, гідразин, або у присутності придатної кислоти, такої як хлористоводнева кислота тощо, у придатному розчиннику, такому як спирт, оцтова кислота тощо.

Сполуки формули (I-a-1) можуть бути також

одержані шляхом депротектування проміжної сполуки формули (VI) згідно з процедурою, що описана для одержання сполук формули (I-a).



Сполуки формули (I-a) або (I-a-1), де Q₁ або Q₂ включає гідрокси замісника, зазначені Q₁ або Q₂ подані Q₁·OH або Q₂·OH і зазначені сполуки подані формулою (I-a-2) або (I-a-1-1), можуть бути одержані шляхом депротектування проміжної сполуки формули (VII) або (VIII), як описано вище для одержання сполук формули (I-a).



Сполуки формули (I), де, у визначенні Q, обидва замісники R⁶ є воднем, або R² та R⁴ є обидва воднем, і атом вуглецю, суміжний з азотом, що несе R⁶ або R² та R⁴ замісників, містить принаймні один атом водню, зазначений Q подано H₂N-Q₃H і зазначені сполуки подані формулою (I-a-1-2), можуть бути також одержані відновлювальним амінуванням проміжних сполук формули (IX) у присутності придатного агента амінування, такого як, наприклад, аміак, гідроксиламін, або бензиламін, і у присутності придатного відновлювального агента, наприклад, водню, і відповідного каталізатора. Відповідним каталізатором у зазначеній вище реакції є, наприклад, платина на вугіллі, паладій на вугіллі, родій на Al₂O₃ тощо, при потребі, у присутності каталітичної отрути, такої як розчин тіофену. Придатним інертним щодо реакції розчинником, є, наприклад, спирт, наприклад, метанол, етанол, 2-пропанол тощо.

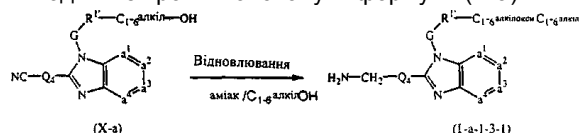


Сполуки формули (I), де Q включає -CH₂NH₂ складову, зазначений Q подано H₂N-CH₂-Q₄, і зазначені сполуки подані формулою (I-a-1-3), можуть бути одержані відновленням проміжної сполуки формули (X).

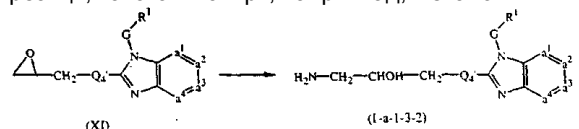


Зазначена реакція може здійснюватися за допомогою придатного відновлювального агента,

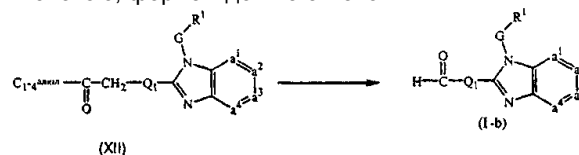
такого як літійалюмінію гідрид або водень, при потребі, у присутності придатного каталізатора, такого як нікель Ренея. Придатним розчинником для вищезазначеної реакції є, наприклад, тетрагідрофуран, або розчин аміаку у спирті. Придатними спиртами є метанол, етанол, 2-пропанол і таке подібне. Зазначена реакція відновлення, що здійснюється у розчині аміаку у спирті, може також використовуватись для одержання сполук формули (I-a-1-3), де R^1 заміщено C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкілом, зазначений R^1 подано R^1 - C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкілом, і зазначені сполуки подані формулою (I-a-1-3-1), виходячи із проміжної сполуки формули (X-a).



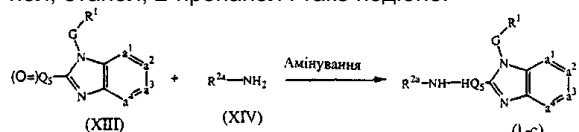
Сполуки формули (I), де Q включає $-CH_2-CHON-CH_2-NH_2$ складову, зазначений Q подано $H_2N-CH_2-CHON-CH_2-Q_4$, і зазначені сполуки подані формулою (I-a-1-3-2), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XI) з аміаком у присутності розчинника, придатного щодо реакції, такого як спирт, наприклад, метанол.



Сполуки формули (I), де, у визначенні Q, R^2 або один замісник R^6 є формілом, зазначений Q подано $H-C(=O)-Q_1$, і зазначені сполуки подані формулою (I-b), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XII) з мурашиною кислотою, формамідом та аміаком.

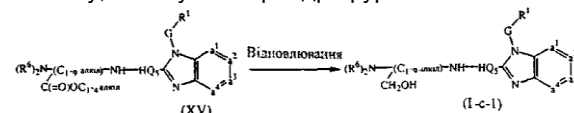


Сполуки формули (I), де, у визначенні Q, R^2 є відмінним від водню, зазначений R^2 подано R^{2a} , R^4 є воднем, і атом вуглецю, суміжний з азотом, що несе R^2 та R^4 замісників, несе також принаймні один атом водню, зазначений Q подано $R^{2a}-NH-HQ^5$, і зазначені сполуки подані формулою (I'-c), можуть бути одержані відновлювальним амінуванням проміжної сполуки формули (XIII) у присутності придатного відновлювального агента, такого як водень, і придатного каталізатора, такого як паладій на вугіллі, платина на вугіллі і таке подібне. Придатним інертним щодо реакції розчинником для вищезазначеної реакції є, наприклад, спирт, наприклад, метанол, етанол, 2-пропанол і таке подібне.



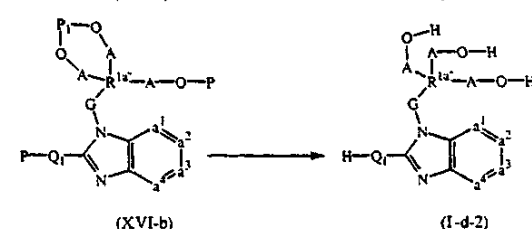
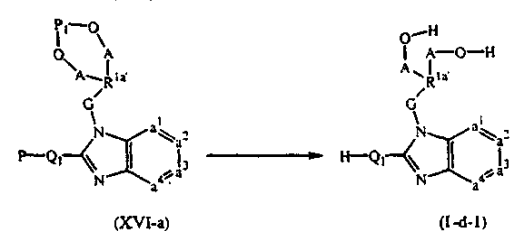
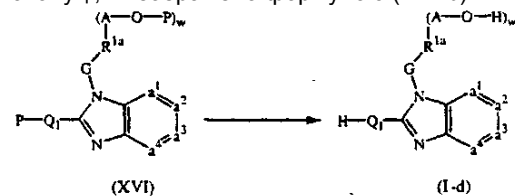
Сполуки формули (I-c), де R^{2a} репрезентує C_{1-10} алкіл, заміщений $N(R^6)_2$ та гідрокси, і вуглецевий атом, що несе гідрокси, несе також два атоми водню, зазначений R^{2a} подано $[(C_{1-9}алкіл)CH_2OH]$ -

$N(R^6)_2$, і зазначені сполуки подані формулою (I-c-1), можуть бути одержані відновленням проміжної сполуки формули (XV) у присутності придатного відновлювального агента, такого як літійалюмінію гідрид, у придатному інертному щодо реакції розчиннику, такому як тетрагідрофуран.

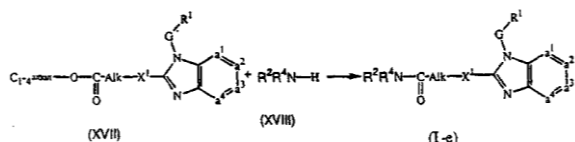


Сполуки формули (I), де, у визначенні Q, R^2 або один R^6 замісник є воднем, зазначений Q подано $H-Q_1$, і де R^1 є моноциклічним гетероциклом, заміщеним 1 або більшою кількістю замісників, що вибираються із гідрокси, гідрокси C_{1-6} алкілу, або $HO(-CH_2-CH_2-O)_n-$, зазначені замісники подані формулою A-OH, зазначений R^1 подано $R^{1a}-(A-OH)_w$, де w відповідає кількості замісників при R^{1a} , що варіює від 1 до 4, і зазначені сполуки подані формулою (I-d), можуть бути одержані шляхом депротектування проміжної сполуки формули (XVI) придатною кислотою, такою як хлористоводнева кислота тощо, при потребі, у присутності придатного розчинника, такого як спирт. Придатними спиртами є метанол, етанол, 2-пропанол тощо.

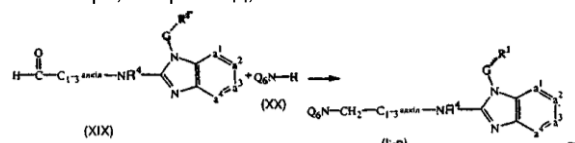
Як альтернатива, одна захисна група може також захищати більше одного замісника при R^{1a} , зазначена захисна група подана P_1 , як показано у формулі (XVI-a). Два шляхи протектування замісників R^{1a} , тобто окремо, як у формулі (XVI), або комбіновано, як у формулі (XVI-a), захисною групою можуть бути скомбіновані в одній проміжній сполуці, як зображено формулою (XVI-b).



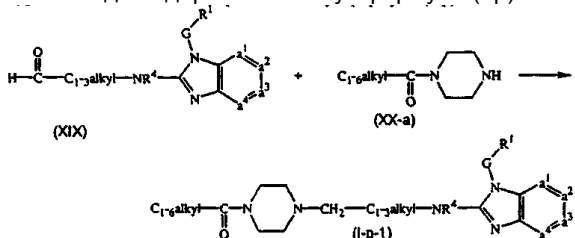
Сполуки формули (I), де Q є радикалом формули (b-2), зазначені сполуки подані формулою (I-e), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XVII) з проміжною сполукою формули (XVIII) у присутності ціаніду натрію та придатного інертного щодо реакції розчинника, такого як спирт, наприклад, метанол тощо.



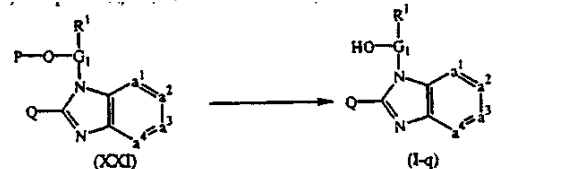
Сполуки формули (I), де, у визначенні Q, X^2 є C_{2-4} алкіл- NR^4 , зазначений Q подано $Q_6N-CH_2-C_{1-3}$ алкіл- NR^4 , і зазначені сполуки подані формулою (I-p), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XIX) з проміжною сполукою формули (XX) у присутності ізопропіл титанату (IV) та придатного відновлювального агента, такого як $NaBH_3CN$, та у присутності придатного інертного щодо реакції розчинника, такого як метиленхлорид або спирт, наприклад, етанол.



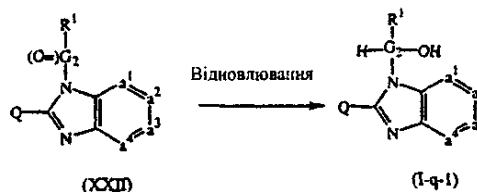
Сполуки формули (I-p), де R^2 являє собою C_{1-6} алкілкарбоніл, і Q являє собою радикал формули, (b-6), де Y^1 є NR^2 , зазначені сполуки подані формулою (I-p-1), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XIX) з проміжною сполукою формули (XX-a) згідно з процедурою, що описана для одержання сполук формули (I-p).



Сполуки формули (I), де G заміщено воднем або $HO-(CH_2-CH_2-O)_n-$, зазначений G представлено G_1-OH , і зазначені сполуки подані формулою (I-q), можуть бути одержані шляхом депротектизації проміжної сполуки формули (XXI), де P представлено придатною захисною групою, наприклад, бензилом. Зазначена реакція депротектування може здійснюватись шляхом каталітичного гідрування у присутності водню та відповідного каталізатора в інертному щодо реакції розчиннику. Придатним каталізатором у вищезазначеній реакції є, наприклад, платина на вугіллі, паладій на вугіллі тощо. Відповідним інертним розчинником для зазначеної реакції є, наприклад, спирт, наприклад, метанол, етанол, 2-пропанол тощо, складний ефір, наприклад, етилацетат тощо, кислота, наприклад, оцтова кислота тощо.



Сполуки формули (I), де G є заміщеним гідрокси, і атом вуглецю, що несе гідрокси, несе також принаймні один атом водню, зазначений G представлено $H-G_2-OH$, та зазначені сполуки що представлені формулою (I-q-1), можуть також бути виготовлені за скороченою проміжною формулою (XXII).

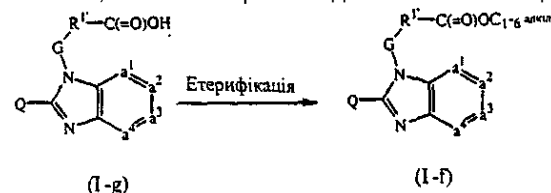


Зазначену реакцію відновлювання бажано здійснити з використанням придатних відновлювальних агентів, таких, як наприклад, натрію борогідрат, в інертному щодо реакції розчиннику, такому як спирт або тетрагідрофуран, або їх суміш. Придатними спиртами є метанол, етанол, 2-пропанол тощо.

Сполуки формули (I) можуть бути перетворені одна в одну з використанням відомих у даній галузі реакцій трансформування функціональних груп, включаючи ті реакції, що описані далі.

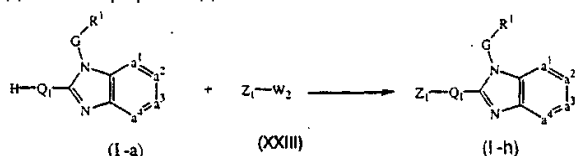
Сполуки формули (I) можуть бути перетворені у відповідні N-оксидні форми з використанням відомих у даній галузі процедур для перетворення тривалентного азоту в його N-оксидну форму. Зазначена реакція N-окислення може бути, загалом, здійснена шляхом реакції вихідного матеріалу формули (I) з відповідним органічним або неорганічним пероксидом. Відповідні неорганічні пероксиди включають, наприклад, пероксид водню, пероксиди лужних або лужноземельних металів, наприклад, пероксид натрію, пероксид калію; відповідні органічні пероксиди можуть включати перкислоти, такі як, наприклад, пербензойна кислота або гало заміщена пербензойна кислота, наприклад, 3-хлоропербензойна кислота, пералканові кислоти, наприклад, пероцтова кислота, алкілгідропероксиди, наприклад, t.бутил гідропероксид. Придатними розчинниками є, наприклад, вода, нижчі спирти, наприклад, етанол тощо, вуглеводні, наприклад, толуол, кетони, наприклад, 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад, дихлорометан, та суміші таких розчинників.

Сполуки формули (I), де R^1 є моноциклічним гетероциклом, заміщеним C_{1-6} алкілокси карбонілом, зазначений R^1 подано $R^1-C(=O)OC_{1-6}$ алкілом, і зазначені сполуки подані формулою (I-f), можуть бути одержані етерифікацією сполуки формули (I-g) у присутності придатного спирту, наприклад, метанолу, етанолу, пропанолу, бутанолу, пентанолу, гексанолу тощо, і у присутності придатної кислоти, такої як хлористоводнева кислота тощо.

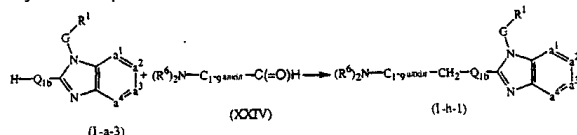


Сполуки формули (I-a) можуть бути перетворені у сполуки формули (I), де, у визначенні Q, R^2 або принаймні один замісник R^A є відмінним від водню, зазначений R^2 або R^6 подано Z_1 , зазначений Q подано Z_1-Q_1 і зазначені сполуки подані формулою (I-h), шляхом реакції реагенту формули (XXI), де W_2 є придатною групою, що відщеплюється, такою як гало атом, наприклад, атом броду, або 4-метилбензилсульфонат, у присутності придатної основи, такої як, наприклад, карбонат дина-

трію, карбонат дикалію, гідроксид натрію тощо, в інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, 3-метил-2-бутаноні, ацетонітрилі, N,N-диметилформаміді.



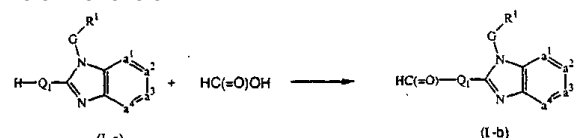
Сполуки формули (I-h), де, у визначенні Z₁, R¹ є CH₂-C₁-6алкілом, заміщеним N(R⁶)₂, зазначені сполуки подані формулою (I-h-1), можуть бути також одержані шляхом реакції сполуки формули (I-a), де, у визначенні H-Q¹, R² є воднем, зазначена H-Q¹ подана H-Q¹b, і зазначені сполуки подані формулою (I-a-3), з проміжною сполукою формули (XXIV), у присутності придатного відновлювального агента, такого як натрій ціаноборогідрид, у придатному інертному щодо реакції розчиннику, такому як спирт.



Сполуки формули (I-h), де Z₁ включає форміл, C₁-6алкілкарбоніл, або C₁-6алкілоксикарбоніл, зазначений Z₁ подано Z₁a, і зазначені сполуки подані формулою (I-h-2), можуть бути перетворені у сполуки формули (I-a) шляхом кислотного гідролізу у присутності придатної кислоти, такої як бромистоводнева, хлористоводнева, сірчана, оцтова або трифтороцтова кислота, або суміші зазначених кислот, або шляхом основного гідролізу у присутності придатної основи, такої як, наприклад, гідроксид калію, у придатному розчиннику, такому як вода, спирт, суміш вода-спирт, метиленхлорид. Придатними спиртами є метанол, етанол, 2-пропанол, 1-бутанол, втор, бутанол тощо. Для підвищення швидкості даної реакції бажано працювати при підвищених температурах.

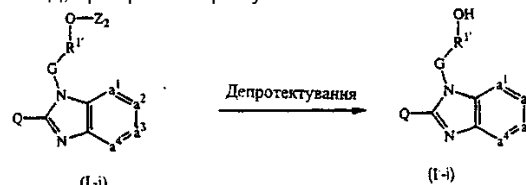


Сполуки формули (I-b) можуть бути одержані шляхом реакції сполуки формули (I-a) з мурашиною кислотою.

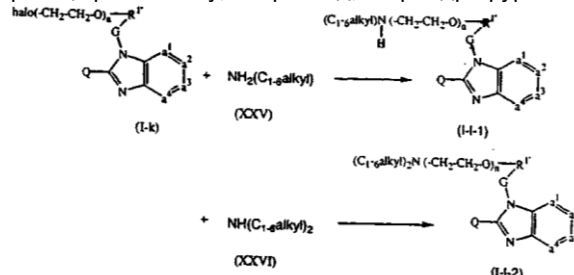


Сполуки формули (I), де R¹ є моноциклічним гетероциклом або арилом, заміщеним гідрокси, зазначений R¹ подано HO-R¹, і зазначені сполуки подані формулою (I-i), можуть бути одержані шляхом депротектування сполуки формули (I-j), де R¹ є моноциклічним гетероциклом, заміщеним C₁-6алкілокси або арилC₁-6алкілокси, зазначені C₁-6алкіл або арилC₁-6алкіл подані Z₂, і зазначений R¹ подано Z₂-O-R¹. Зазначене депротектування може проводитися в інертному щодо реакції розчиннику,

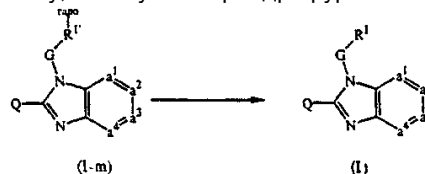
такому як, наприклад, метиленхлорид, у присутності придатного агента депротектування, наприклад, трибромоборану.



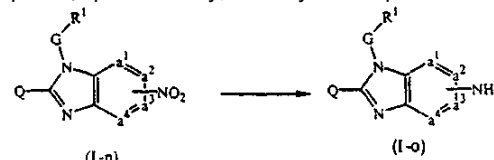
Сполуки формули (I), де R¹ є моноциклічним гетероциклом, заміщеним гало(-CH₂-CH₂-O)ₙ, зазначені сполуки подані формулою (I'-k), можуть бути перетворені у сполуку формули (I-1-1) або (I-1-2) шляхом реакції з відповідним аміном формули (XXV) або (XXVI) у придатному інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані.



Сполуки формули (I), де R є моноциклічним гетероциклом, заміщеним гало, зазначені сполуки подані формулою (I-m), можуть бути перетворені у сполуки формули (I) шляхом реакції з 1-бутантіолом у присутності паладію на вугіллі та CaO у придатному інертному щодо реакції розчиннику, такому як тетрагідрофуран.



Сполуки формули (I), де атом водню у радикалах формули (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) або (a-5) замінено на нітро, зазначені сполуки подані формулою (I-n), можуть бути відновлені до сполуки формули (I-o) у присутності придатного відновлювального агента, такого як водень, у присутності придатного каталізатора, такого як платина на вугіллі, і, при потребі, у присутності придатної каталітичної отрути, наприклад, розчину тіофену. Дана реакція може здійснюватися у придатному інертному щодо реакції розчиннику, такому як спирт.

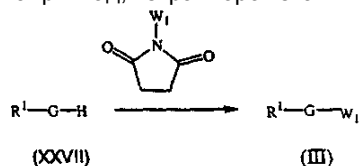


У наступних параграфах описано кілька способів одержання проміжних сполук у вищезазначених процедурах. Ряд проміжних сполук та вихідних матеріалів є у продажу або є відомими сполуками, що можуть бути одержані згідно зі звичайними реакційними процедурами і є, загалом, відомими у даній галузі або аналогічними до способів, [котрі описані у EP-A-0005318, EP-A-0099139, EP-A-0151824, EP-A-0151826, EP-A-

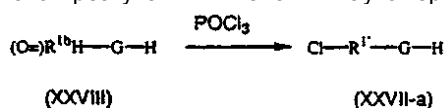
0232937, EP-A-0295742, EP-A-0297661, EP-A-0539420, EP-A-0539421, US 4634704, US 4695569).

У попередніх та наступних способах одержання реакційну суміш обробляють згідно з відомими у даній галузі способами, і реакційний продукт виділяють, і, при потребі, піддають додатковому очищенню.

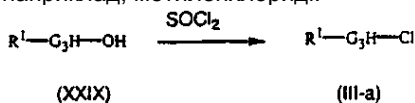
Проміжні сполуки формули (III) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXVII) з придатною групою, що відщеплюється, тобто W_1 , що вводить агент, наприклад, 1-гало-2,5-піролідиндіон, у присутності дибензоїл пероксиду, в інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, тетрахлорометані.



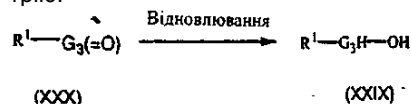
Проміжні сполуки формули (XXVII), де R^1 є моноциклічним гетероциклом або арилом, заміщеним атомом хлору, зазначений R^1 подано $Cl-R^1$, і зазначені проміжні сполуки подані формулою (XXVII-a), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXVIII), де $(O=)R^{1b}H$ визначається як карбонільна похідна R^1 , де один вуглець або азот, суміжні з даним карбонілом, несе принаймні один водень, з оксихлоридом фосфору. Проміжні сполуки формули (XXVIII) можуть також реагувати як їх енольні таутомерні форми.



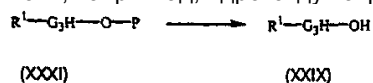
Проміжні сполуки формули (III), де W_1 є атом хлору, що приєднаний до атома вуглецю, котрий несе принаймні один водень, зазначений G подано G_1H , і зазначені проміжні сполуки подані формулою (III-a), можуть бути також одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXIX) з тіонілхлоридом у інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, метиленхлориді.



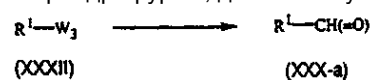
Проміжні сполуки формули (XXIX) можуть бути одержані відновленням проміжної сполуки формули (XXX) у інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, спирті, у присутності придатного відновлювального агента, наприклад, борогідриду натрію.



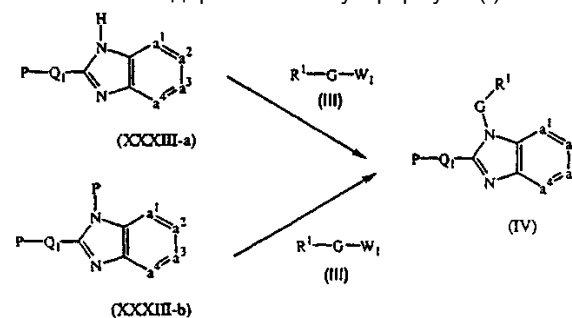
Як альтернатива проміжні сполуки формули (XXIX) можуть бути також одержані шляхом депротектування проміжної сполуки формули (XXXI), де P є придатна захисна група, наприклад, C_1 -алкілкарбоніл, у інертному щодо реакції розчиннику, такому як спирт, у присутності придатної основи, наприклад, гідроксиду натрію.



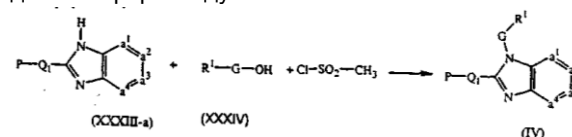
Проміжні сполуки формули (XXX), де $G_3(=O)$ є $CH(=O)$, зазначені проміжні сполуки подані формулою (XXX-a), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXXII), де W_3 є придатною групою, що відщеплюється, такою як гало атом, наприклад, атом бром, з N,N -диметилформамідом у присутності бутиллітію в інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані, діетиловому ефірі або їх суміші.



Проміжні сполуки формули (IV) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXXIII-a) або (XXXIII-b), де P репрезентує придатну захисну групу, таку як, наприклад, C_1 -алкілоксикарбоніл, з проміжною сполукою формули (III), згідно з реакцією, що описана для загальних способів одержання сполук формули (I).



Проміжні сполуки формули (IV) можуть бути також одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXXIII-a) з проміжною сполукою формули (XXXIV), що реагувала з метансульфонілхлоридом, у присутності придатної основи, такої як гідрід натрію, та у присутності придатного інертного щодо реакції розчинника, наприклад, N,N -диметилформаміду.

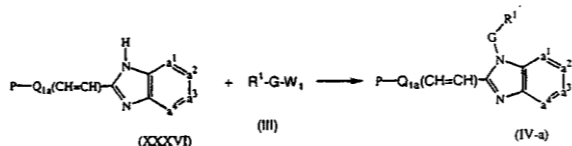


Проміжні сполуки формули (IV) можуть бути також одержані за допомогою реакції циклізації проміжної сполуки формули (XXXV) у інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, спирті або N,N -диметилформаміді, у присутності оксиду ртуті та сірки.

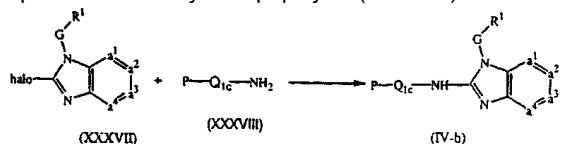


ПОВІДКА

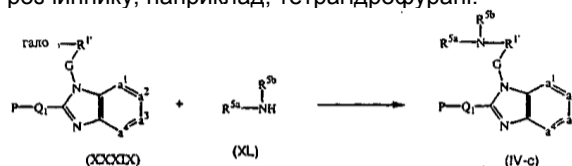
Проміжні сполуки формули (IV), де Q_1 включає ненасичений зв'язок, зазначений Q_1 подано $Q_{1a}(CH=CH)$, і зазначені проміжні сполуки формулою (IV-a), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXXVI) з проміжною сполукою формули (III) у присутності придатної основи, такої як дикалій карбонат.



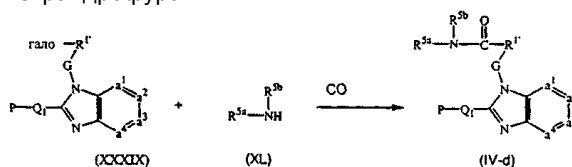
Проміжні сполуки формули (IV), де, у визначенні Q_1 , X^1 або X^2 складові у радикалах формул (b-1)-(b-8) репрезентують NH, зазначений Q_1 подано Q_{1c} -NH, і зазначені проміжні сполуки формулою (IV-b), можуть бути також одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXXVII) з проміжною сполукою формули (XXXVIII).



Проміжні сполуки формули (IV), де R^1 є собою моноциклічним гетероциклом, заміненим аміно- або моно- або ди(C_{1-6} алкіл)аміно, зазначений R^1 подано $R^{5a}R^{5b}N-R^1$, де R^{5a} та R^{5b} визначаються як описано вище, і зазначені проміжні сполуки подані формулою (IV-c), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXXIX) з відповідним аміном, що поданий формулою (XL), у присутності відповідного каталізатора, наприклад, паладію, та $(R)-(+)-2,2$ -біс(дифеніл-фосфіно)-1,1'-бінафтилу, у придатному інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані.

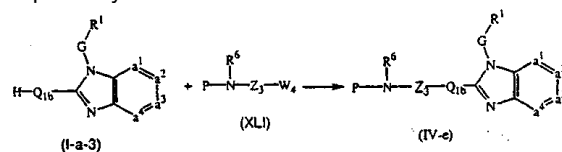


Проміжні сполуки формули (IV), де R^1 є моноциклічним гетероциклом, заміненим $C(=O)-NR^{5a}R^{5b}$, де R^{5a} та R^{5b} визначаються як описано вище, зазначений R^1 подано $R^{5a}R^{5b}N-C(=O)-R^1$, і зазначені проміжні сполуки подані формулою (IV-d), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXXIX) з відповідним аміном, що подано формулою (XL), в атмосфері монооксиду вуглецю, у присутності придатного каталізатора, наприклад, паладію (II) ацетату, та 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропану, у придатному інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані.

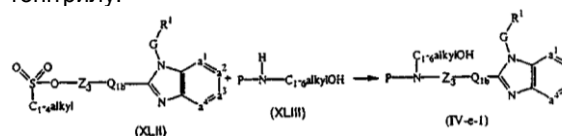


Проміжні сполуки формули (IV), де $P-Q_1$ включає C_{1-10} алкіл або C_{3-7} циклоалкіл, замінений $NR^{5a}R^{5b}$, зазначений C_{1-10} алкіл або C_{3-7} циклоалкіл поданий Z_3 , зазначена $P-Q_1$ подана $P-NR^{5a}R^{5b}-Z_3-Q_{1b}$, і зазначені проміжні сполуки подані формулою (IV-e), можуть бути одержані шляхом реакції сполуки формули (I-a-3) з проміжною сполукою формули (XLI), де W_4 репрезентує придатну групу, що відщеплюється, таку як p -толуолсульфонат. Зазначена реакція може здійснюватися в інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, ацетонітрілі, у присутності придатної основи, наприклад, дикалій

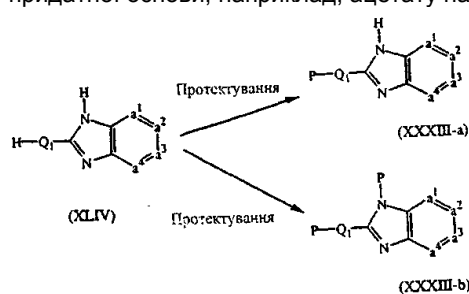
карбонату.



Проміжні сполуки формули (IV-e), де R^6 є гідроксис C_{1-6} алкілом, зазначені проміжні сполуки подані формулою (IV-e-1), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XLII) з проміжною сполукою формули (XLIII) у присутності придатної основи, наприклад, динатрію карбонату, та придатного розчинника, наприклад, ацетонітрилу.

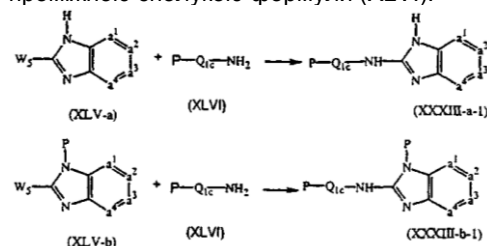


Проміжні сполуки формули (XXXIII-a) або (XXXIII-b) можуть бути одержані шляхом протектування проміжної сполуки формули (XLIV) придатною захисною групою, такою як, наприклад, C_{1-4} алкілоксикарбоніл, у інертному щодо реакції розчиннику, такому як метиленхлорид або спирт, наприклад, метанол, етанол, 2-пропанол тощо, у присутності придатного реагента, наприклад, ди C_{1-4} алкілдикарбонату, і, при потребі, у присутності придатної основи, наприклад, ацетату натрію.

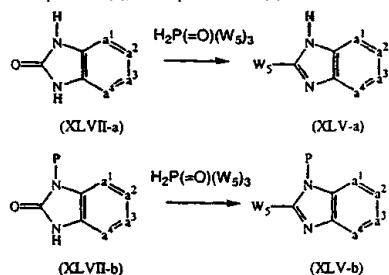


Як альтернатива, проміжні сполуки формули (XXXIII-a) або (XXXIII-b) можуть перетворюватися у проміжні сполуки формули (XLIV) за реакцією з придатною кислотою, такою як хлористоводнева кислота або бромистоводнева кислота тощо, або їх сумішами, у присутності придатного розчинника, наприклад, води.

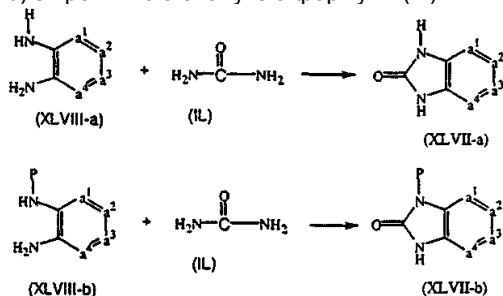
Проміжні сполуки формули (XXXIII-a) або (XXXIII-b), де, у визначенні Q_1 , X^1 або X^2 складові у радикалах формул (b-1)-(b-8) репрезентують NH, зазначений Q_1 подано Q_{1c} -NH, і зазначені проміжні сполуки формулою (XXXIII-a-1) або (XXXIII-b-1), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XLV-a) або (XLV-b), де W_3 репрезентує придатну групу, що відщеплюється, таку як, наприклад, гало атом, наприклад, атом хлору, з проміжною сполукою формули (XLVI).



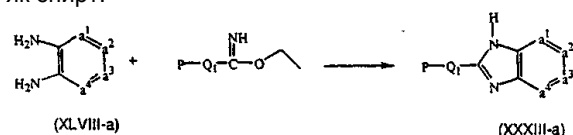
Проміжні сполуки формули (XLV-a) або (XLV-b) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XLVII-a) або (XLVII-b) з $H_2P(=O)(W_5)_3$ у присутності придатної кислоти, наприклад, хлористоводневої кислоти.



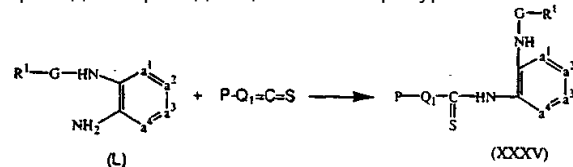
Проміжні сполуки формули (XLVII-a) або (XLVII-b) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XLVIII-a) або (XLVIII-b) з проміжною сполукою формули (IL).



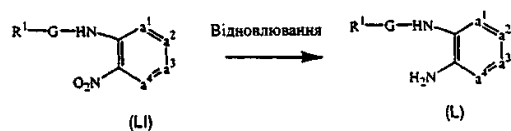
Проміжні сполуки формули (XXXIII-a) можуть також бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XLVIII-a) з $P-Q_1C(=NH)-O-CH_2-CH_3$ у інертному щодо реакції розчиннику, такому як спирт.



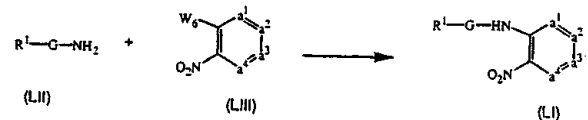
Проміжні сполуки формули (XXXV) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (L) з проміжною сполукою формули $P-Q_1C=S$, що синтезується згідно з процедурами, котрі описані [у EP 0005318], у інертному щодо реакції розчиннику, такому як спирт, наприклад, етанол. Для підвищення швидкості реакції її можна проводити при підвищених температурах.



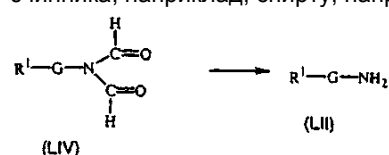
Проміжні сполуки формули (L) можуть бути одержані відновленням проміжної сполуки формули (LI) у інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, спирті, у присутності придатного відновлювального агента, наприклад, водню, та відповідного каталізатора, наприклад, нікелю Ренея.



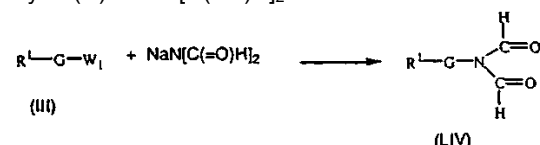
Проміжні сполуки формули (LI) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (LII) з проміжною сполукою (LIII), де W_6 репрезентує придатну групу, що відщеплюється, таку як гало атом, наприклад, атом хлору. Дана реакція може здійснюватися в інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, ацетонітрілі, у присутності придатної основи, наприклад, дикалію карбонату.



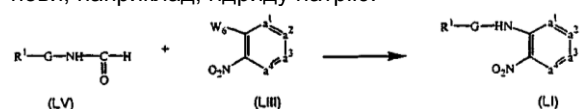
Проміжні сполуки формули (LII) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (LIV) з придатною кислотою, такою як хлористоводнева кислота, у присутності придатного розчинника, наприклад, спирту, наприклад, етанолу.



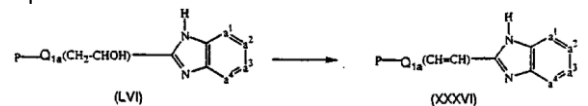
Проміжні сполуки формули (LIV) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (III) з $NaN[C(=O)H]_2$.



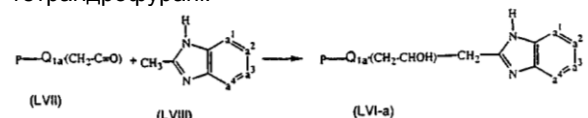
Проміжні сполуки формули (LI) можуть бути також одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (LIII) з проміжною сполукою формули (LV) [J. Org. Chem., 25, p.1138, 1960] у інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, N,N-диметилформаміді, у присутності відповідної основи, наприклад, гідриду натрію.



Проміжні сполуки формули (XXXVI) можуть бути одержані шляхом дегідратації проміжної сполуки формули (LVI) придатною кислотою, такою як сірчана кислота.

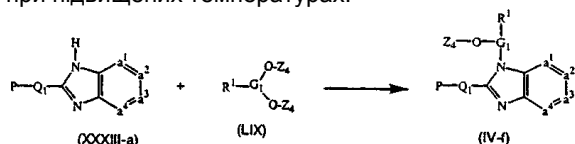


Проміжні сполуки формули (LVI), де, у визначенні Q_{1a} , X^1 та X^2 складові є CH_2 , зазначена Q_{1a} подана Q_{1b} , і зазначені проміжні сполуки подані формулою (LVI-a), можуть бути одержані шляхом реакції карбонільної складової формули (LVII) з проміжною сполукою формули (LVIII) у присутності N,N-діізопропіламіну та бутиллітію, у придатному інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані.

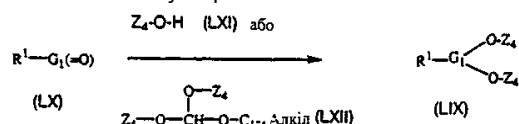


Проміжні сполуки формули (IV), де G є C_{1-10} алкаденілом заміщеним з C_{1-6} алкілокси, арил C_{1-10} .

алкілокси, $\text{HO}(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$, C_{1-6} алкілокси($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-$, чи арил C_{1-6} алкілокси($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-$, зазначена група замісників представлена $\text{O}-\text{Z}_4$, зазначений G представлено $\text{Z}_4-\text{O}-\text{G}_1$, і зазначені сполуки представлені формулою (IV-f), може також бути отримана реакцією проміжної сполуки формули (XXXIII-a) з проміжною сполукою формули (LIX), необов'язково в присутності придатної кислоти, такої як толуолсульфонова кислота тощо, і необов'язково в присутності придатного розчинника, такого як N,N-диметилацетамід. Для підвищення швидкості реакції реакція може бути проведена при підвищених температурах.



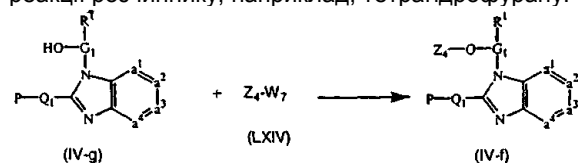
Проміжні сполуки формули (LIX), можуть бути отримані реакцією проміжної сполуки формули (LX) з реагентом формули (LXI) або (LXII) у інертному щодо реакції розчиннику, такому як спирт або толуол, в присутності кислоти, наприклад, 4-метилбензенсульфонової кислоти



Проміжні сполуки формули (LX), можуть бути отримані реакцією окислення проміжної сполуки формули (LXI) з прийнятним окислювачем, наприклад, MnO_2 у інертному щодо реакції розчиннику, такому як метилен хлориду.

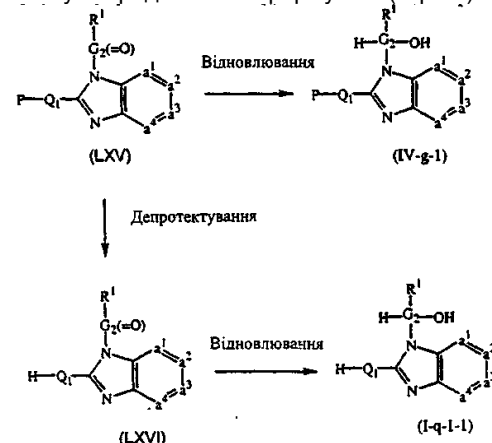


Проміжні сполуки формули (IV-f), може також бути отримана реакцією проміжної сполуки формули (IV), де G є C_{1-10} алкаденілом, заміщеним гідрокси, зазначений G представлено G_1-OH , та зазначені проміжні сполуки представлені формулою (IV-g), з проміжною сполукою формули (LXIV), де W_7 є прийнятною групою, такою як гало атом, наприклад, атом йоду, в присутності прийнятої основи, наприклад, натрію гідриду, в інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, тетрагідрофурану.

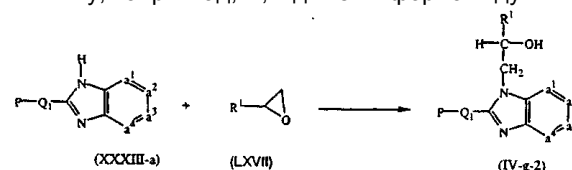


Проміжні сполуки формули (IV-g), де атом вуглецю d, що переноситься гідрокси, також переносить атом водню, зазначена G_1-OH представлена у вигляді $\text{H}-\text{G}_2-\text{OH}$, та зазначені проміжні сполуки представлені формулою (IV-g-1), можуть бути виготовлені відновленням проміжної сполуки формули (LXV) в присутності прийнятого відновлювального агента, наприклад, натрію борогідрат, у інертному щодо реакції розчиннику, такому як спирт, тетрагідрофуран або їх суміш. Проміжні сполуки формули (LXV) можуть також спочатку бути депротектовані, наприклад, в присутності прийнятої кислоти, такої як соляна кислота та подібні, з отриманих внаслідок реакції проміжних

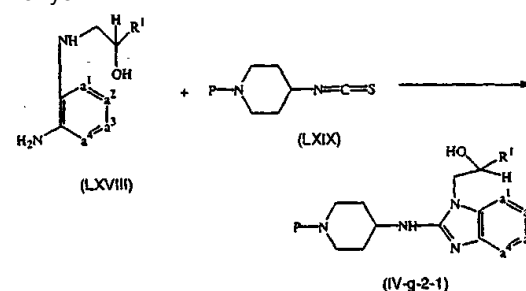
сполук формули (LXVI) отримують сполуку формули (I-q-1), де Q поєдставлено $\text{H}-\text{Q}_1$, зазначені сполуки представлені формулою (I-q-1-1).



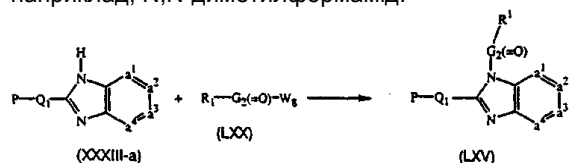
Проміжні сполуки формули (IV), де G є етилом, заміщеним гідрокси, зазначені сполуки представлені формулою (IV-g-2) може також бути отримана реакцією проміжної сполуки формули (XXXIII-a) з проміжною сполукою формули (LXVII) у присутності прийнятої основи, такої як гідрід натрію, у придатному інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, N,N-диметилформамід.



Підгрупа проміжних сполук формули (IV-g-2), що представлена формулою (IV-g-2-1), може також бути отримана реакцією проміжної сполуки формули (LXVIII) з проміжною сполукою формули (LXIX) в присутності 1,3-діциклогексилкарбодііміду у інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, толуолі.

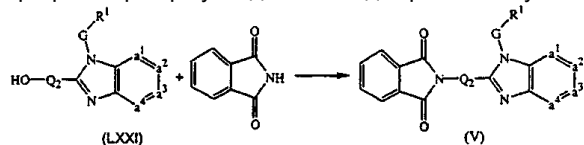


Проміжні сполуки формули (LXV) можуть бути отримані реакцією проміжної сполуки формули (XXXIII-a) з проміжною сполукою формули (LXX), де W_8 є придатною залишковою групою, такою як гало атом, наприклад, атом бром, в присутності придатної основи, наприклад, гідриду натрію, у придатному інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, N,N-диметилформамід.

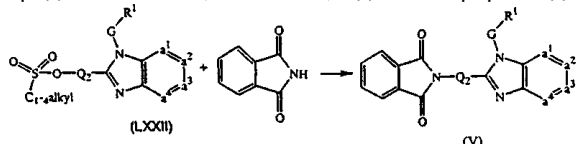


Проміжні сполуки формули (V) можуть бути

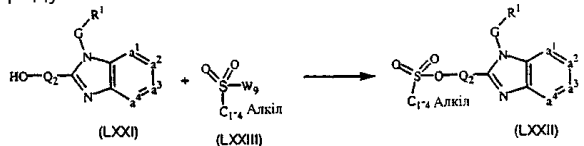
отримані реакцією проміжної сполуки формули (LXXI) з 1Н-ізоіндол-1,3 (2Н)-діон у присутності трифеніл фосфіну та діетил азодикарбоксилату.



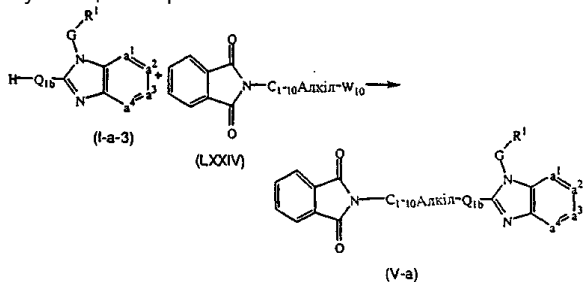
Проміжні сполуки формули (V), можуть також бути отримані реакцією проміжної сполуки формули (LXXII) з 1Н-ізоіндол-1,3 (2Н)-діон в присутності придатної основи, такої як N,N-диметилформамід.



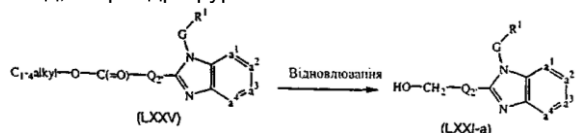
Проміжні сполуки формули (LXXII) можуть бути виготовлені реакцією проміжної сполуки формули (LXXI) з проміжною сполукою формули (LXXIII), де W₉ представлена залишковою групою, такою як гало атом, наприклад, атом хлору, в присутності придатної основи, такої як, N,N-діетилетанамін, і придатному розчиннику, такому як метилен хлориду.



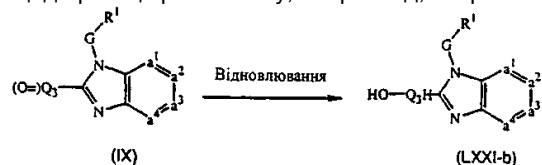
Проміжні сполуки формули (V), де, у визначенні Q₂, R² є C₁₋₁₀алкілом, зазначений Q₂ представлено C₁₋₁₀алкіл-Q_{1b}, і зазначені проміжні формули (V-a), можуть бути виготовлені за допомогою реакції сполук формули (I-a-3) з проміжною сполукою формули (LXXIV), де W₁₀ є залишковою групою, такою як гало атом, наприклад, атом хлору, в присутності придатної основи, такої як, наприклад, дикалій карбонату, і придатному розчиннику, такому як ацетонітріл.



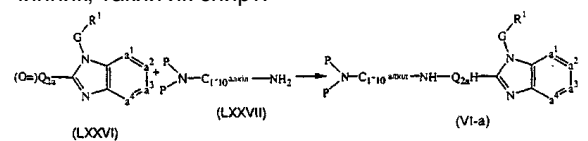
Проміжні сполуки формули (LXXI), де, у визначенні Q₂, атом вуглецю, що несе гідрокси, також несе два атоми водню, зазначена HO-Q₂ була представлена HO-CH₂-Q₂, і зазначені сполуки представлені формулою (LXXI-a), можуть бути виготовлені за відновленою проміжною формулою (LXXV) в присутності придатного відновлювального агента, такого як алюмогідрид літію, у придатному інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані.



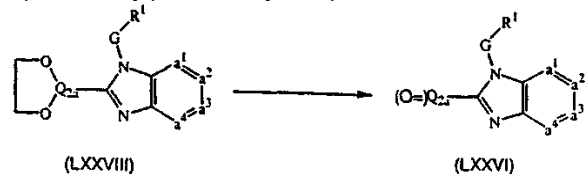
Проміжні сполуки формули (LXXI), де, у визначенні Q₂, атом вуглецю, що несе гідрокси, також несе два атоми водню, зазначена HO-Q₂ представлена HO-Q₃H, і зазначені сполуки представлені формулою (LXXI-d), можуть бути виготовлені за відновленою проміжною формулою (IX) в присутності придатного відновлювального агента, наприклад, натрію борогідрид, у придатному інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, спирті.



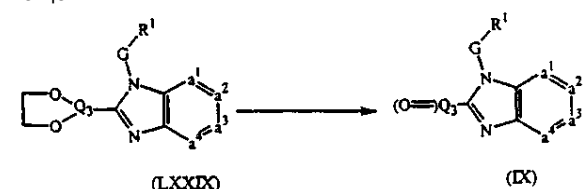
Проміжні сполуки формули (VI), де, у визначенні Q₂, R² є C₁₋₁₀алкілом, заміщеним N(P)₂, і атом вуглецю, суміжний з атомом азоту, що несе R² замісника, несе також принаймні один атом водню, зазначений Q₂ подано (P)₂-N-C₁₋₁₀алкіл-NH-O_{2a}H, і зазначені проміжні сполуки подані формулою (VI-a), можуть бути одержані відновлювальним аминуванням проміжної сполуки формули (LXXVI) проміжною сполукою формули (LXXVII) у присутності придатного відновлювального агента, такого як водень, та придатного каталізатора, такого як палладій на вугіллі, платина на вугіллі тощо, і, при потребі, у присутності придатного каталітичного отрути, такої як розчин тіофену. Придатним розчинником у даній реакції є інертний щодо неї розчинник, такий як спирт.



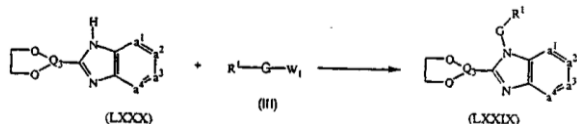
Проміжні сполуки формули (LXXVI) можуть бути одержані шляхом депротектування проміжної сполуки формули (LXXVIII) у присутності придатної кислоти, такої як хлористоводнева кислота тощо, у придатному розчиннику, наприклад, воді.



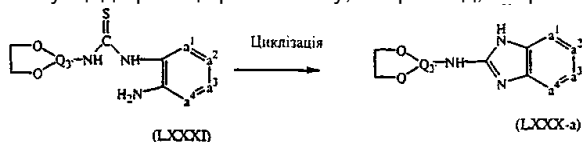
Проміжні сполуки формули (IX) можуть бути одержані шляхом депротектування проміжної сполуки формули (LXXIX) у присутності придатної кислоти, наприклад, хлористоводневої кислоти тощо.



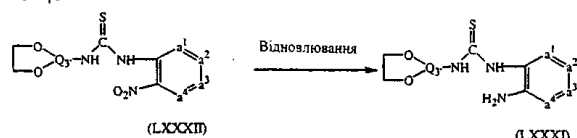
Проміжні сполуки формули (LXXIX) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (LXXX) з проміжною сполукою формули (III) у присутності придатної основи, наприклад, дикалію карбонату, у придатному інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, ацетонітрілі.



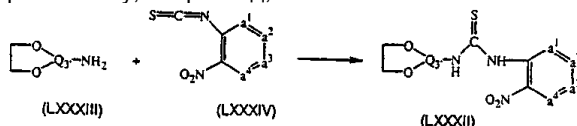
Проміжні сполуки формули (LXXX), де, у визначенні Q₃, X¹ або X² складові радикалів формул (b-1)-(b-8) репрезентують NH, зазначений Q₃ подано Q₃-NH, і зазначені проміжні сполуки подані формулою (LXXX-a), можуть бути одержані циклізацією проміжної сполуки формули (LXXXI) у присутності оксиду ртуті та сірки, у придатному інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, спирті.



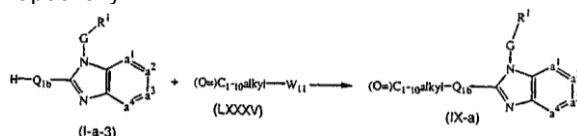
Проміжні сполуки формули (LXXXI) можуть бути одержані відновленням проміжної сполуки формули (LXXXII) у присутності придатного відновлювального агента, такого як водень, у присутності придатного каталізатора, такого як паладій на вугіллі, платина на вугіллі тощо, у придатному розчиннику, наприклад, суміші аміаку та спирту. Придатними спиртами є метанол, етанол, 2-пропанол тощо.



Проміжні сполуки формули (LXXXII) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (LXXXIII) з проміжною сполукою формули (LXXXIV) у придатному інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, етанолі.

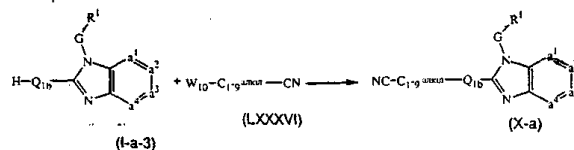


Проміжні сполуки формули (IX), де, у визначенні Q₃, R² включає C₁₋₁₀алкіл, зазначена Q₃ подана C₁₋₁₀алкіл-Q_{1b}, і зазначені проміжні сполуки подані формулою (IX-a), можуть бути одержані шляхом реакції сполуки формули (I-a-3) з реагентом формули (LXXXV), де (O=C)₁₋₁₀алкіл репрезентує карбонільну похідну C₁₋₁₀алкілу і де W₉ є придатною групою, що відщеплюється, таку як гало атом, наприклад, атом бром, у інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, ацетонітрилі, у присутності придатної основи, наприклад, дикалію карбонату.

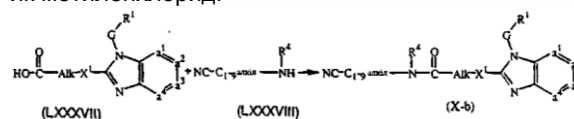


Проміжні сполуки формули (X), де Q₄ включає C₁₋₉алкіл, зазначений Q₄ подано C₁₋₉алкіл-Q_{1b}, і зазначені проміжні сполуки подані формулою (X-a), можуть бути одержані шляхом реакції сполуки формули (I-a-3) з реагентом формули (LXXXVI), де W₁₀ репрезентує придатну групу, що відщеплюється, таку як гало атом, наприклад, атом хлору, у інертному щодо реакції розчиннику, наприклад, 3-

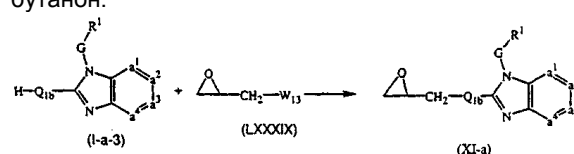
метил-2-бутаноні, у присутності придатної основи, наприклад, дикалію карбонату, бікарбонату натрію тощо.



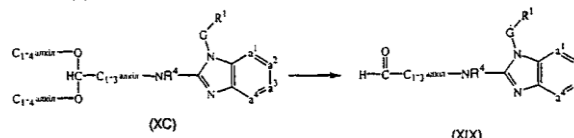
Проміжні сполуки формули (X), де NC-Q₄ репрезентує MC-(C₁₋₉алкіл)(R⁴)N-C(=O)-Alk-X¹, зазначені проміжні сполуки подані формулою (X-b), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (LXXXVII) з проміжною сполукою формули (LXXXVIII) у присутності ди-1H-імідазол-2-іл-метанону, придатної основи, такої як N,N-діетилетанамін, та придатного розчинника, такого як метиленхлорид.



Проміжні сполуки формули (XI), де Q₄, репрезентує Q_{1b}, зазначені проміжні сполуки подані формулою (XI-a), можуть бути одержані шляхом реакції сполуки формули (I-a-3) з проміжною сполукою формули (LXXXIX), де W₁₃ репрезентує придатну групу, що відщеплюється, таку як гало атом, наприклад, атом хлору, у присутності придатної основи, такої як динатрій карбонат, та у присутності придатного розчинника, такого як 3-метил-2-бутанон.



Проміжні сполуки формули (XIX) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XC) з придатною кислотою, такою як хлористоводнева кислота.



Чисті стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I) можуть бути одержані застосуванням відомих у даній галузі процедур. Діастереомери можуть бути відокремлені за допомогою фізичних методів, таких як селективна кристалізація, та хроматографічних методів, наприклад, протиточним розподілом, рідинною хроматографією тощо.

Сполуки формули (I), що одержані за допомогою описаних вище способів, є, загалом, рацемічними сумішами енантіомерів, котрі можуть бути відокремлені один від одного з використанням відомих у даній галузі процедур розщеплення. Рацемічні сполуки формули (I), що є суттєво основними або кислотними, можуть бути перетворені у відповідні діастереомерні сольові форми шляхом реакції з придатною хіральною кислотою, відповідно - хіральною основою.

Зазначені діастереомерні сольові форми потім розділяють, наприклад, селективною або фракційною кристалізацією, і енантіомери виділяють лу-

гом або кислотою. Альтернативний спосіб розділення енантіомernih форм сполук формули (I) включає рідинну хроматографію, зокрема, рідинну хроматографію з використанням хіральної стаціонарної фази. Зазначені чисті стереохімічно ізомерні форми можуть також бути виділені з відповідних чистих стереохімічно ізомерних форм відповідних вихідних матеріалів, за умови, що дана реакція здійснюється у стереоспецифічний спосіб. Якщо потрібен специфічний стереоізомер, то краще, коли зазначену сполуку синтезують стереоспецифічними методами одержання. У цих методах переважно застосовуються енантіомерно чисті вихідні матеріали.

Сполуки формул (I) виявляють антивірусні властивості. Вірусні інфекції, що піддаються лікуванню сполуками та способами даного винаходу, включають ті інфекції, що спричинені орто- та параміксовірусами і, зокрема, респіраторним синцитіальним вірусом людини та бичачим вірусом (RSV).

In vitro антивірусна активність даних сполук щодо RSV випробувалась у дослідях, що описані в експериментальній частині даного опису, і може бути також проілюстрована у пробі на зниження виходу вірусу. In vivo антивірусна активність даних сполук щодо RSV може бути продемонстрована у дослідній моделі з використанням бавовняних хом'яків, як описано [Wyde et al., Antiviral Research (1998), 38, 31-42].

Завдяки своїм антивірусним властивостям, зокрема, анти-RSV властивостям, сполуки формули (I) або будь-якої її підгрупи, їх промедикаменти, N-оксиди, солі приєднання, четвертинні аміни, металеві комплекси та стереохімічно ізомерні форми придатні для лікування індивідуумів, що потерпають від вірусної інфекції, зокрема, RSV інфекції, і для профілактики зазначених інфекцій. Загалом, сполуки даного винаходу можуть бути корисними у лікуванні теплокровних тварин, інфікованих цими вірусами, зокрема, респіраторним синцитіальним вірусом.

Тому сполуки даного винаходу або будь-якої їх підгрупи можуть застосовуватись як медикаменти. Зазначене використання як ліків або як способу лікування включає систематичне введення суб'єктам, інфікованим вірусом, або суб'єктам, які є чутливими до вірусних інфекцій, ефективної кількості ліків, що здатна протистояти станам, котрі асоціюються з даною вірусною інфекцією, зокрема, RSV інфекцією.

Даний винахід також має відношення до використання як сполуки даного винаходу або будь-якої її підгрупи у виготовленні медикаменту для лікування або попередження вірусної інфекції, зокрема, RSV інфекції.

Сполуки даного винаходу або будь-якої їх підгрупи можуть застосовуватись для складання різних фармацевтичних форм лікувального призначення. Придатними композиціями можуть бути будь-які композиції, що звичайно застосовуються для системно ліків, що призначаються. Для приготування фармацевтичних композицій даного винаходу ефективну кількість даної сполуки, при потребі, у формі солі приєднання або металічного комплексу, як активний інгредієнт комбінують в

однорідну суміш з фармацевтично прийнятним носієм, що може приймати широкий різновид форм у залежності від форми препарату, бажаної для застосування. Зазначені фармацевтичні композиції краще мати в одиничній дозовій формі, що придатна, зокрема, для перорального, ректального, кризьшкірного застосування або застосування у вигляді парентеральної ін'єкції. Наприклад, при приготуванні даних композицій в оральній дозовій формі може використовуватись будь-яке звичайне фармацевтичне середовище, таке як, наприклад, вода, гліколі, олії, спирти і таке подібне у випадку оральних рідких препаратів, таких як суспензії, сиропи, еліксири, емульсії та розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, мастила, зв'язувальні речовини, дезінтегратори тощо у випадку порошків, пілюль, капсул та таблеток. Завдяки легкості вживання, таблетки та капсули є найбільш зручними оральними одиничними дозовими формами, в яких очевидно використовуються тверді фармацевтичними носіями. 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 тощо. Включені також препарати твердих форм, котрі, як маєтсья на увазі, переводяться у препарати рідкої форми безпосередньо перед вживанням. У композиціях, придатних для кризьшкірного введення, носій включає, при потребі, агент, що поліпшує проникнення, та/або придатний змочувальний агент, при потребі, у поєднанні з придатними добавками будь-якої природи у незначних пропорціях, котрі не дають значного шкідливого впливу на шкіру.

Сполуки даного винаходу можуть також вводитись шляхом пероральної інгаляції або інсуфляції з використанням способів та препаратів, що застосовуються у даній галузі для введення за цією схемою. Загалом, сполуки даного винаходу можуть вводитись у легені в формі розчину, суспензії або сухого порошку, перевага надається розчину. Будь-яка система, що розроблена для доставки розчинів, суспензій або сухих порошків шляхом інгаляції або інсуфляції, придатна для введення сполук даного винаходу.

Таким чином, даний винахід запроваджує також фармацевтичну композицію, що адаптована до введення шляхом інгаляції або інсуфляції кризь рот, котра включає сполуку формули (I) або фармацевтично прийнятний носій. Краще, коли сполуки даного винаходу вводяться шляхом інгаляції розчину у вигляді розпиленого або аерозольного дозу.

Особлива перевага надається складанню вищезазначених фармацевтичних композицій в одиничній дозовій формі для легкості вживання та однорідності дозування. Одинична дозова форма в даному тексті стосується фізично дискретних одиниць як уніфікованих дозових форм, кожна одиниця містить попередньо визначену кількість

активного інгредієнта, що розрахована для отримання бажаного терапевтичного ефекту, сумісно з потрібним фармацевтичним носієм. Прикладами таких одиничних дозових форм є таблетки (включаючи таблетки з покриттям), капсули, пілюлі, порошкові упаковки, супозиторії, облатки, розчини для ін'єкцій або суспензії тощо, та кратні їм сегреговані порції.

Загалом, вважається, що ефективна щодо вірусу добова кількість складає від 0,01мг/кг до 500мг/кг ваги тіла, краще, від 0,1мг/кг до 50мг/кг ваги тіла. У деяких випадках доцільно потрібну дозу розділяти на дві, три, чотири або більше доз і вживати крізь відповідні інтервали часу протягом доби. Зазначені "субدوزи" можуть бути складені як одиничні дозові форми, що містять, наприклад, від 1 до 1000мг, і, зокрема, від 5 до 200мг активного інгредієнта на одиничну дозову форму.

Точне дозування та частота вживання залежать від конкретної сполуки формул (I), що застосовується, конкретного стану, що потребує лікування, тяжкості стану, що потребує лікування, віку, ваги, статі, ступеня розладу та загального фізичного стану конкретного пацієнта, як і від інших ліків, що може вживати пацієнт, як це добре відомо фахівцям у даній галузі. Крім того, зрозуміло, що зазначена ефективна добова кількість може бути знижена або підвищена у залежності від реакції суб'єкта, що потребує лікування, та/або у залежності від оцінки лікаря, котрий призначає сполуки даного винаходу. Тому зазначені вище ефективні добові кількості є лише орієнтирами.

Крім того, як ліки можуть використовуватись комбінації інших антивірусних агентів та сполук формули (I) Таким чином, даний винахід стосується також продукту, що містить (а) сполуку формули (I) та (б) іншу антивірусну сполуку, як комбінований препарат для одночасного, окремого або послідовного використання в антивірусному лікуванні. Різні ліки можуть комбінуватися в єдиний препарат разом з фармацевтично прийнятними носіями. Наприклад, сполуки даного винаходу можуть комбінуватися з інтерфероном-бета або фактором-альфа пухлинного некрозу для лікування або запобігання RSV інфекціям.

Наступні приклади мають на меті проілюструвати даний винахід.

А. Одержання проміжних сполук

Приклад А1

а) K_2CO_3 (0,129моль) суспендували у розчині етилу 4-(1Н-бензимидазолу-2-іл-аміно)-1-піперидилкарбоксилату (0,0347моль) та 2-бromo-1-(4-хлорофеніл)етанону (0,0647моль) в ацетонітри-ті (150мл). Суміш перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 8 годин, охолоджували, додавали H_2O та екстрагували з CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали осушували, фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 97.5/2.5/0.1). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Частину цієї фракції (3г) зайняв 2-пропанон та діетиловий ефір. Осад відфільтрували, висушили, вихід 2г етил 4-[[1-[2-(4-хлорофеніл)-2-оксоетил]-1Н бензимидазол-2-іл]аміно]-1-піперидинкарбоксилат (проміжна спо-

лука 1).

б) Суміш проміжної сполуки (1) (0,015моль) у HCl 12N (100мл) перемішували та нагрівали із оберненим холодильником протягом 12 годин, розчинник випарювали. Додавали етилацетат. Дану суміш підлугували з насиченим розчином $NaHCO_3$ Осад відфільтровували, промивали водою та етилацетатом та висушували. Осад (5,5г) кристалізований з етилацетату. Осад відфільтровували та висушували, вихід 4,8г 1-(4-хлорофеніл)-2-[2-(4піперинділаміно)-1Нбензимидазол-1-іл]етанон дігідрат (80%) (проміжна сполука 2)

Приклад А2

а) $NaBH_4$ (0,034моль) при $5^\circ C$ додавали порціями до суміші (+)-1,1-диметилетил 4-[[1-(2-оксо-2фенілетил)-1Н-бензимидазол-2-іл]аміно]-1-піперидинкарбоксилат (0,034моль) у тетрагідрофуран (250мл) та метанол(250мл). Дану суміш перемішували при $5^\circ C$ та гідролізували в охолодженому стані з H_2O . Розчинник випарювали та залишок розчиняли у H_2O . Залишок відфільтровували, промивали з діізопропілэфіром та висушували, вихід 11,3г (\pm)-1,1-диметил-етил 4-[[1-(2-гідрокси-2-феніл-етил)-1Н-бензимидазол-2-іл]аміно]-1-піперидинкарбоксилат (76%) (проміжна сполука 3).

б) Суміш проміжної сполуки (3) (0,0183моль) з тетрагідрофураном (50мл) охолоджували до $0^\circ C$ під течією N_2 . NaN 80% (0,0366моль) додавали порціями. Суміш доводили до кімнатної температури та перемішували протягом 30 хвилин, потім знову охолоджували до $0^\circ C$. Розчин CH_3I (0,0183моль) з тетрагідрофураном (50мл) додавали по краплях. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім охолоджували, гідролізували та екстрагували з етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, висушували, фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $CH_2O_2/CH_3OH/NH_4OH$ 98.5/1.5/0.1). Потрібні фракції збирали, і розчинник випарювали, вихід 5г (\pm)-1,1-диметилетил-4-[[1-(2-метокси-2фенілетил)-1Н-бензимидазол-2-іл]аміно]-1-піперидинкарбоксилат (проміжна сполука 4).

Приклад А3

а) $NaOCH_3$ (0,2моль) додавали до суміші N-(4-піперидиніл)-1Н-бензимидазол-2-амін дигідроброміду (0,1моль) у метанолі (389мл), дану суміш охолоджували на льодяній бані та перемішували протягом 2 годин. До охолодженої суміші на льодяній бані додавали біс(1,1-диметилетил)дикарбоноат (0,1моль) і потім перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Дану суміш випарювали та суспендували у вода/DIPE. Залишок відфільтровували, промивали сумішшю вода/DIPE та висушували. Залишок піддавали кип'ятінню у CH_3OH . Вихід: 17,46г 1,1-диметилетил 4-(1Н-бензимидазол-2-іламіно)-1-піперидинкарбоксилату (55,2%) (проміжна сполука 5).

б) Суміш 3-(бензілокси)-6-метил-2-піперидинметанол (0,0314моль) та MnO_2 (29,52г) з CH_2Cl_2 (100мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі потім очищували за допомогою силікагелю через скляний фільтр (елюент:

CH_2Cl_2 100%). Чисті фракції збирали і розчинник випарювали, вихід 6,71г 6-метил-3-(фенілметокси)-2-піридинкарбоксальдегід (94%) (проміжна сполука 6).

с) Суміш проміжної сполуки (6) (0,0385моль) та тріетилортоформіатом в присутності 4-метилбензенсульфонієвої кислоти (0,5г) в толуолі (200мл) перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником 6 годин. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли у H_2O , Na_2CO_3 та CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, висушували, фільтрували, і розчинник випарювали, вихід 9,6г 2-(діетоксиметил)-6-метил-3-(фенілметокси)піридин (83%) (проміжна сполука 7).

д) Проміжну сполуку (7) (0,03185моль) та проміжну сполуку (5) (0,03185моль) нагрівали до 150° та очищували за допомогою силікагелю через скляний фільтр (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$) 98/2). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали, вихід 10,25г (+)-1,1-диметилетил-4-[[1-[етокси-6метил-3(фенілметокси)-2-піридин]метил]-1Н-бензimidазол-2-іл[аміно]-1-піперидінкарбоксилат (56%) (проміжна сполука 8)

е) Суміш 2-(діетоксиметил)-6-бромо-піридин (0,03моль), проміжної сполуки 5 (0,03моль) та 4-метилбензенсульфонові кислоти (92г) з толуолом (700мл) перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником 20 годин використовуючи водний сепаратор. 4-метилбензенсульфонову кислоту додавали та суміш перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 48 годин. 4-метилбензенсульфонову кислоту додавали знову та суміш перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом ще 48 годин. 4-метилбензенсульфонову кислоту додавали знову. Суміш перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 24 годин, потім охолоджували та промивали з розведеним розчином NaOH . Органічний шар відокремлювали, висушували, фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 95/5). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок суспензований в петролейному ефірі. Залишок відфільтровували та висушували, вихід 1,4г (±)-1,1-диметилетил-4-[[1-[(6-бромо-2-піридиніл)етоксиметил]-1Н-бензimidазол-2-іл[аміно]-1-піперидінкарбоксилат (9%) (проміжна сполука 33).

Приклад А4

а) Суміш 2,3-піридиндіаміну (0,05моль) та етилу 4-(2-етокси-2-іміноетил)-1-піперидінкарбоксилат моногідрохлориду (0,05моль) у метанолі (150мл) перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 діб. Розчинник випарювали та осад розчиняли у CH_2Cl_2 . Органічний розчинник промивали з 10% K_2CO_3 , висушували, фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 94/6/0.1). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали, вихід 7,6г етил 4-[[1Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-іл]метил]-1-піперидінкарбоксилат (52%) (проміжна сполука 9).

б) NaN (0,028моль) додавали порціями при 0°C до суміші проміжної сполуки (9) (0,023моль) у

N,N -диметилформаїді (75мл). Додавали 2-бромофенілетанон (0,28моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали H_2O та екстрагували суміш з етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, висушували, фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97.5/2.5/0.1). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали, вихід 4,7г етил-4-[[1-(2-оксо-2-фенілетил)-1Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-іл]метил]-1-піперидінкарбоксилат (50,5%) (проміжна сполука 10)

с) NaNH_4 (0,0137моль) порціями додавали при 5°C під течією N_2 до суміші проміжної сполуки (10) (0,0137моль) та метанолу (100мл). Суміш гідролізували з H_2O та екстрагували з етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, висушували, фільтрували, і розчинник випарювали, вихід 5,6г (±)-етил 4-[[1-(2-гідрокси-2-фенілетил)-1Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-іл]метил]-1-піперидінкарбоксилат (проміжна сполука 11).

Приклад А5

Суміш (±)-1-[етокси(6-метил-2-піридиніл)метил]- N -(4-піперидиніл)-1Н-бензimidазол-2-амін (0,00205моль), 1-хлоро-2-пропанон (0,00308моль) з K_2CO_3 (0,0041моль) у ацетонитрилі (8мл) перемішували та нагрівали з обратним холодильником протягом 8 годин. Додавали воду та екстрагували суміш з етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, висушували, фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0.1). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали, вихід 0,67г (±)-1-[4-[[1-[етокси(6-метил-2-піридиніл)метил]-1Н-бензimidазол-2-іл]аміно]-1-піперидиніл]-2-пропанон (77%) (проміжна сполука 12).

Приклад А6

4-метилбензенсульфоніл хлорид (0,2222моль) додавали порціями при температурі 10°C до суміші 1,1-диметилетил [1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл]карбамоат (0,202моль) та піридину (65мл). Суміш перемішували при температурі 10°C протягом 2 годин. H_2O (75мл) доводили до 10°C . Осад відфільтровували, промивали водою та додавали до CH_2Cl_2 . Органічний розчинник промивали водою, висушували, фільтрували та розчинник випарювали, вихід 49г (+)-1,1-диметилетил[1-[[[4-метилфеніл]-сульфоніл]оксид]метил]-2-метилпропіл]карбамоат (68%) (проміжна сполука 13).

Приклад А7

а) Суміш, яка містить (±)-1,1-диметилетил 4-[[1-[(6-бромо-2-піридиніл)етоксиметил]-1Н-бензimidазол-2-іл]аміно]-1-піперидінкарбоксилат. (0,00189моль) (проміжна сполука 33), Pd (0.026г), (R)-(+)-2,2'-біс(діфеніл-фосфіно)-1,1'-бінафтіл (0,046г), та газ $\text{Na}(\text{CH}_3)_2$ (10г), тетрагідрофуран (200мл) перемішували в автоклаві при 100°C протягом 16 годин під тиском CO (30атм). Суміш фільтрували та фільтрат випарювали. Залишок пропускали через силікагель на скляному фільтрі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3\text{OH}$ 99/1). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали, вихід 0,8г

(\pm)-1,1-діметилетил4-[[1-[[6-(діметилетиламіно)-2-піридиніл]етоксиметил]-1Н-бензimidазол-2-іл]аміно]-1-піперидінкарбоксилат (86%) (проміжна сполука 14).

б) Суміш проміжної сполуки 33 (0,0032моль), Pd (0,030г), 1,3-пропанеділбіс[діфенілфосфін] (0,110г) з тетрагідрофураном (100мл) в присутності рідкого аміаку (10атм) та газу CO (30атм) перемішували протягом 16 годин при температурі 100°C. Розчинник випаровували. Залишок пропускали через силікагель на скляному фільтрі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₃OH 98/2). Чисті фракції збирали та розчинник випаровували, вихід 0,15г, проміжна сполука 41.

Приклад А8

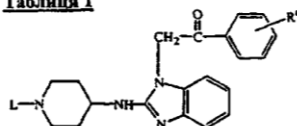
Суміш α -[[3-аміно-2-піридиніл]аміно]метил]бенземетанол (0,043моль), етил 4-ізотіоціанато-1-піперидінкарбоксилат (0,047моль) та толуолу (200мл) перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Додавали N,N'-метанететраілбісциклогексанамін (0,065моль) та суміш перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник випаровували. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0,2). Чисті фракції збирали та розчинник випаровували. Частину осаду (1,5г) кристалізували з діізопропіл ефіром. Осад відфільтровували та висушували, вихід 1,35г (\pm)-етил[4-[[1-(2-гідрокси-2-фенілетил)-1Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-іл]аміно]-1-піперидінкарбоксилат (проміжна сполука 15).

Приклад А9

Реакція проходить під течією N₂. NaH 60% (0,02моль) додавали до суміші 1,1-діметил-етил 4-(1Н-бензimidазол-2-іламіно)-1-піперидінкарбоксилат (0,02моль) та N,N-діметилформаміду (100мл). Суміш перемішували при температурі 40°C протягом 1 години. 6-(Епоксietил)-2-піколін (0,02моль) додавали до невеликої кількості N,N-діметилформаміду. Суміш перемішували при температурі 100°C протягом ночі. Розчинник випарювали. До залишку додавали воду та CP₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, висушували, фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5 та 90/10). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали, вихід 3,5г (\pm)-1,1-діметилетил4-[[1-[2-гідрокси-2-(6-метил-2-піридиніл)етил]-1Н-бензimidазол-2-іл]аміно]-1-піперидінкарбоксилат (проміжна сполука 16).

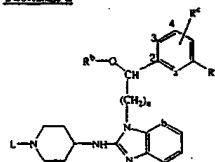
У Таблицях 1, 2 та 3 подається перелік проміжних сполук, що були одержані аналогічно з одним із наведених вище прикладів.

Таблиця 1



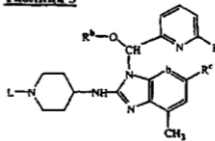
Пр.чп. No.	Прок. No.	L	R ^a	Фізичні дані
17	A1b	H	2-Cl	
18	A1b	H	4-OCH ₃	
19	A1b	H	3-Cl	H ₂ O (1:1)
20	A1b	H	3-F	H ₂ O (1:2)
2	A1b	H	4-Cl	H ₂ O (1:2)
21	A1b	H	3-CH ₃	
22	A1b	H	2-CH ₃	H ₂ O (1:1)
23	A1a	-C(=O)-O-C ₂ H ₅	4-CH ₃	
24	A1b	H	4-CH ₃	H ₂ O (1:1); Тп. 180°C
25	A1b	H	3-OCH ₃	H ₂ O (1:1), HCl (1:1); Тп. 220°C
26	A1b	H	2-F	

Таблиця 2



Пр.чп. No.	Прок. No.	L	n	a	b	R ^a	R ^b	R ^c	Фізичні дані, тп.
27	A3e	-C(=O)-O-C(CH ₃) ₃	0	N	CH	CH ₃	-C ₂ H ₅	H	
28	A3d	-C(=O)-O-C(CH ₃) ₃	0	N	CH	CH ₃		H	
29	A3d	-C(=O)-O-C(CH ₃) ₃	0	N	CH	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-C ₂ H ₅	H	
30	A3d	-C(=O)-O-C(CH ₃) ₃	0	N	CH	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-C ₂ H ₅	H	
31	A3d	-C(=O)-O-C(CH ₃) ₃	0	N	CH	Phenyl	-(CH ₂) ₂ -O-C ₂ H ₅	H	
32	A3d	-C(=O)-O-C(CH ₃) ₃	0	N	CH	-CH ₂ -O-CH ₃	-CH ₃	H	
33	A3e	-C(=O)-O-C(CH ₃) ₃	0	N	CH	Br	-C ₂ H ₅	H	
34	A3d	-CH ₂ -Phenyl	0	N	CH	H	-C ₂ H ₅	H	
35	A5	-CH ₂ -C(=O)-CH(CH ₃) ₂	0	N	CH	CH ₃	-C ₂ H ₅	H	
36	A5	-CH ₂ -C(=O)-CH(CH ₃) ₂	0	N	CH	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-C ₂ H ₅	H	
37	A5	-CH ₂ -C(=O)-CH(CH ₃) ₂	0	N	CH	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-C ₂ H ₅	H	
38	A5	-CH ₂ -C(=O)-CH(CH ₃) ₂	0	N	CH	Phenyl	-(CH ₂) ₂ -O-C ₂ H ₅	H	
40	A3d	-C(=O)-O-C(CH ₃) ₃	0	N	CH	CH ₃	-C ₂ H ₅	3-O-бензил	
41	A7b	-C(=O)-O-C(CH ₃) ₃	0	N	CH	-CO-NH ₂	-C ₂ H ₅	H	
42	A7b	-C(=O)-O-C(CH ₃) ₃	0	N	CH	-CO-N(CH ₃) ₂	-C ₂ H ₅	H	
16	A9	-C(=O)-O-C(CH ₃) ₃	1	N	CH	CH ₃	H	H	
44	A3d	-C(=O)-O-C(CH ₃) ₃	0	N	CH	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	H	
4	A2b	-C(=O)-O-C(CH ₃) ₃	1	CH	CH	H	CH ₃	H	
15	A8	-C(=O)-O-C ₂ H ₅	1	CH	N	H	H	H	85°C
47	A7a	-C(=O)-O-C(CH ₃) ₃	0	N	CH	-N(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	H	

Таблиця 3



Пр.чп. No.	Прок. No.	b	R ^a	R ^b	R ^c	L	Фізичні дані, тп.
48	A3d	CH	Br	-CH ₂ -CH ₃	H	-C(=O)-O-C(CH ₃) ₃	
49	A5	CH	CH ₃	-C ₂ H ₅ -O-CH ₃	Cl	-CH ₂ -C(=O)-CH(CH ₃) ₂	
50	A3d	CH	CH ₃	-C ₂ H ₅ -O-CH ₃	Cl	-C(=O)-O-C(CH ₃) ₃	
51	A5	N	CH ₃	-C ₂ H ₅ -O-CH ₃	H	-CH ₂ -C(=O)-CH(CH ₃) ₂	
52	A3d	N	CH ₃	-C ₂ H ₅ -O-CH ₃	H	-CH ₂ -C ₂ H ₅	

В. Приготування кінцевих сполук

Приклад В1

Суміш проміжної сполуки (4) (0,0102моль) у HCl 3N (80мл) та 2-пропанол (10мл) перемішували при температурі 40°C протягом 2 годин. Суміш доводили до кімнатної температури та виливали на лід. Додавали CH₂Cl₂. Дану суміш підлогували твердим K₂CO₃, перемішували при кімнатній

температурі та екстрагували з CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, промивали водою, висушували, фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок кристалізували з діетилового ефіру та CH_3OH . Осад відфільтровували, висушували, вихід 2,9г (+)-1-(2-метокси-2-фенілетил)-N-(4-піперидиніл)-1H-бензимидазол-2-аміно (81%) (сполука 1).

Приклад B2

Суміш проміжної сполуки (11) (0,0139моль) та KOH (0,1моль) у 2-пропанолі (200мл) перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник випарювали, залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 80/20/3). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок перетворювали в сіль етандіолової кислоти (1:2) з етандіоловою кислотою. Суміш кристалізували з 2-пропанолу. Осад відфільтровували та висушували, вихід 3,9г α -феніл-2-(4-піперидинілметил)-1H-імідазо[4,5-b]піридин-1-етанол етандіол (1:2) (сполука 2).

Приклад B3

а) Суміш проміжної сполуки (8) (0,00175моль) у фторуксусній кислоті (20мл) та CH_2Cl_2 (50мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, виливали в льодяну воду та відлугувували з розчином NaOH . Додавали CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, висушували, фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали через силікагель на скляному фільтрі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ 90/10). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок перетворювали в сіль соляної кислоти (1:3). Осад відфільтровували, висушували, вихід 0,48г (\pm)-1-[етокси[6-метил-(3-фенілметокси)-2-піридиніл]метил]-N-(4-піперидиніл)-1H-бензимидазол-2-аміно тетрагидрат 2-пропанолат (1:1) (сполука 3).

б) Суміш (\pm)-1,1-діметилетил 4-[[1-[6-бромо-2-піридиніл]етоксиметил]-1H-бензимидазол-2-іл]аміно]-1-піперидинкарбоксилат (0,0026моль) у 2-пропанолі (30мл) та $\text{HBr}/\text{CH}_3\text{COOH}$ (2мл) перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин потім охолоджували. Розчинник випарювали. Залишок додавали у воду та CH_2Cl_2 . Суміш відлугувували з розчином NaOH . Органічний шар відокремлювали, промивали H_2O , висушували, фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ 90/10). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок розчиняли у нафтовому ефірі. Осад відфільтровували та висушували. Цю фракцію рекристалізували з невеликої кількості CH_3CN . Осад відфільтровували та висушували, вихід 0,22г 1-[[6-бромо-2-піридиніл]етоксиметил]-N-(4-піперидиніл)-1H-бензимидазол-2-іл]аміно (19,6%) (сполука 4).

Приклад B4

Суміш (\pm)-1-[етокси(2-піридиніл)метил]-N-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-1H-бензимидазол-2-аміно (0,011моль) у метанолі (150мл) гідрогенізували 4 доби з Pd/C 10% (2г), в якості каталізатора. Після виділення H_2 (1 еквівалент), каталізатор відфільтрували та фільтрат випарили. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на

силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 90/10). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали, вихід 1,5г (\pm)-1-[етокси(2-піридиніл)метил]-N-4-піперидиніл]-2-бензимидазол-2-аміно (39%) (сполука 5).

Приклад B5

NaBH_4 (0,0078моль) додавали по краплях до суміші проміжної сполуки (2) (0,0078моль) у тетрагідрофурані (50мл) та метанолі (50мл), та суміш перемішували при температурі 5°C під течією N_2 протягом 2 годин. Суміш гідролізували на холоді з H_2O (3мл) та розчинник випарювали. Осад фільтрували, промивали з H_2O та висушували. Залишок (3г) кристалізували з діізопропіл ефіру. Осад відфільтровували та висушували, вихід 2,9г α -(4-хлорофеніл)-2-(4-піперидинаміно)-1H-бензимидазол-1-етанол (100%) (сполука 6).

Приклад B6

Суміш проміжної сполуки (4) (0,0035моль), 1,1-діметилетил (2-бромометил)-карбамоат (0,005моль) та Na_2CO_3 (0,01моль) у 2-бутанолі (100мл) перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Додавали H_2O . Органічний шар відокремлювали, висушували, фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ від 95/5 до 90/10). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали, вихід 1,3г -1,1-діметилетил[2-[4-[[1-[(6-бромо-2-піридиніл)етоксиметил]-1H-бензимидазол-2-іл]аміно]-1-піперидиніл]етил]карбамат (сполука 7).

Приклад B7

Суміш проміжної сполуки (4) (0,00348моль), проміжна сполука (13) (0,00348моль) та K_2CO_3 (0,01392моль) у ацетонітрилі (20мл) та N,N-діметилформамід (4мл) перемішували при температурі 60°C протягом 4 годин (1 еквівалент проміжної сполуки (13) додавали кожну годину) та потім охолоджували. Розчинник випарювали. Залишок додавали у CH_2Cl_2 . Органічний розчинник промивали з H_2O , висушували, фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96.5/3.5/0.1). Дві чисті фракції збирали та їх розчинник випарювали, вихід 1г -1,1-діметилетил [1-[[4-[[1-[(6-бромо-2-піридиніл)етоксиметил]-1H-бензимидазол-2-іл]аміно]-1-піперидиніл]метил]-2-метилпропіл]карбамат (сполука 8).

Приклад B8

Суміш проміжної сполуки (7) (0,0026моль) у 2-пропанолі (30мл) та HBr /оцетова кислота (2мл) перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин та потім охолоджували. Розчинник випарювали. Залишок додавали у CH_2Cl_2 та H_2O . Органічний розчинник відокремлювали, висушували, фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ 90/10). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок розчиняли у діізопропіл ефірі. Осад відфільтровували та висушували. Цю фракцію знов очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90/10). Чисті фракції збира-

ли та розчинник випарювали. Залишок розчиняли у діізопропіл ефірі. Осад відфільтровували та висушували, вихід 0,23г (+)-N-[1-(2-аміноетил)-4-піперидиніл]-1-[(6-бромо-2-піридиніл)етоксиметил]-1H-бензимидазол-2-аміно (сполука 9).

Приклад B9

Суміш проміжної сполуки (8) (0,00162моль) у 2-пропанол/HCl (1мл) та 2-пропанол (10мл) перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години, потім охолоджували. Розчинник випарювали. Залишок додавали у CH_2Cl_2 . Органічний розчинник промивали з K_2CO_3 10% та з H_2O , висушували фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 94/6/1). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали, вихід 0,23г (\pm)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутіл)-4-піперидиніл]-1-[(6-бромо-2-піридиніл)етоксиметил]-1H-бензимидазол-2-аміно (сполука 10).

Приклад B10

Суміш (\pm)-1,1-діметилетил[2-[4-[[1-етокси[6-метил-3(фенілметокси)-2-піридиніл]метил]-1H-бензимидазол-2-іл]аміно]-1-піперидиніл]етил]карбамат (0,0016моль) та KOH (1г) у сухому бутанолі (25мл) перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 6 годин. Розчинник випарювали. Залишок очищали через силікагель на скляному фільтрі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ від 95/5, 93/7 до 90/10). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок перетворювали на сіль соляної кислоти (1:3). Осад відфільтровували та висушували, вихід 0,5г (\pm)-N-[1-(2-аміноетил)-4-піперидиніл]-1-етокси[6-метил-3(фенілметокси)-2-піридиніл]-метил]-1H-бензимидазол-2-аміно тригідроклорид дігідрат (сполука 11).

Приклад B11

Суміш проміжної сполуки (12) (0,0016моль) та бензенеметанаміну (0,0048моль) у метанолі (7мл) гідрогенізували при 40°C під тиском 5бар протягом 8 годин з Pd/C (0,07г) в якості каталізатора. Після виділення H_2 (1 еквівалент), каталізатор фільтрували через целіт, промивали з CH_3OH та CH_2Cl_2 та фільтрат випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 93/7/0.7). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок кристалізували з діетил ефіру. Осад відфільтровували та висушували, вихід 0,4г (\pm)-N-[1-(2-амінопропіл)-4-піперидиніл]-1-етокси[6-метил-2-піридиніл]метил]-1H-бензимидазол-2-аміно (59%) (сполука 12).

Приклад B12

Суміш (+)-N-[1-(2-аміноетил)-4-піперидиніл]-1-[(6-метил-2-піридиніл)2-(фенілметокси)етокси]метил]-1H-бензимидазол-2-аміно (0,003моль) у метанолі (150мл) перемішували при кімнатній температурі з Pd/C 10% (0,5г) в якості каталізатора. Після виділення H_2 (1 еквівалент), каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 90/10). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок розчинювали у нафтовому ефірі. Осад відфільтровували та висушували, вихід 0,23г (\pm)-2-[[1-(2-аміноетил)-4-

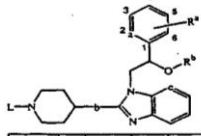
піперидиніл]-аміно]-1H-бензимидазол-2-іл](6-метил-2-піридиніл)метокси]етанол моногідрат (18%) (сполука 13).

Приклад B13

Суміш (\pm)-1-[4-[[1-(2-етоксиетокси)(6-метил-2-піридиніл)метил]-1H-бензимидазол-2-іл]аміно]-1-піперидиніл]-3-метил-2-бутанон (0,0032моль) у $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (200мл) гідрогенізували протягом 3 діб при температурі 20°C з Rh/ Al_2O_3 5% (1г) в якості каталізатора в присутності розчину тіофену (2мл). Після виділення H_2 (1 еквівалент), каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 93/5). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок кристалізували з діізопропіл ефіру, відфільтровували та висушували, вихід 0,58г (\pm)-N-[1-(2-аміно-3-метилбутіл)-4-піперидиніл]-1-[(2-етоксиетокси)(6-метил-2-піридиніл)метил]-1H-бензимидазол-2-аміно (сполука 14).

У Таблицях 4-8 подається перелік сполук формули (I), що були одержані згідно з одним із наведених вище прикладів.

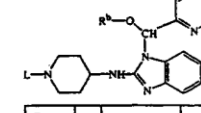
Таблиця 4



Спол. №	Пр. №	b	c	a	L	R ^a	R ^b	Фізичні дані
1	B1	NH	CH	CH	H	CH ₃	H	Tm. 146 °C
2	B2	CH ₂	N	CH	H	H	H	tm. 150 °C; enantiomer (1:2)
6	B5	NH	CH	CH	H	H	4-Cl	
31	B2	NH	N	CH	H	H	H	tm. 210 °C
32	B5	NH	CH	CH	H	H	2-Cl	
33	B5	NH	CH	CH	H	H	4-OCH ₃	
34	B5	NH	CH	CH	H	H	3-Cl	
35	B5	NH	CH	CH	H	H	2-CH ₃	
36	B5	NH	CH	CH	H	H	3-CH ₃	Tm. 145 °C
37	B5	NH	CH	CH	H	H	3-OCH ₃	Tm. 162 °C
38	B5	NH	CH	CH	H	H	3-F	Tm. >230 °C
39	B5	NH	CH	CH	H	H	2-F	Tm. 205 °C
40	B5	NH	CH	CH	H	H	4-CH ₃	Tm. 207 °C
47	B6	NH	CH	N	*	H	3-CH ₃	

* = -(CH₂)₂-NH-C(=O)-O-C(CH₃)₃

Таблиця 5



Спол. №	Пр. №	L	R ^a	R ^b	R ^c	Фізичні дані
3	B3a	H	CH ₃	-C ₃ H ₅	**	HCl (1:3); H ₂ O (1:2); 2-пропанол (1:1)
4	B3b	H	Br	-C ₃ H ₅	H	
5	B4	H	H	-C ₃ H ₅	H	
9	B8	-(CH ₂) ₂ -NH ₂	Br	-C ₃ H ₅	H	
11	B10	-(CH ₂) ₂ -NH ₂	CH ₃	-C ₃ H ₅	**	HCl (1:3); H ₂ O (1:2)
13	B12	-(CH ₂) ₂ -NH ₂	CH ₃	-C ₃ H ₅ -OH	H	H ₂ O (1:1)
15	B1	H	CH ₃	-C ₃ H ₅	H	
16	B1	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-C ₃ H ₅	H	
17	B1	H	CH ₃	-((CH ₂) ₂ -O) ₂ -CH ₃	H	
18	B1	H	CH ₃	-C ₃ H ₅	H (A)	
19	B1	H	Br	-C ₃ H ₅	H (A)	
20	B1	H	Br	-C ₃ H ₅	H (B)	
21	B1	H	CH ₃	-C ₃ H ₅	H (B)	
22	B1	H	-CH ₂ -O-CH ₃	-CH ₃	H	
23	B1	H	Phenyl	-(CH ₂) ₂ -O-C ₃ H ₅	H	
24	B1	H	-N(CH ₃) ₂	-C ₃ H ₅	H	
25	B1	H	-C(=O)-NH ₂	-C ₃ H ₅	H	
26	B1	H	-C(=O)-N(CH ₃) ₂	-C ₃ H ₅	H	

Продовження таблиці 5

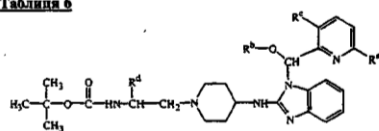
27	B1	H	CH ₃	H	H	
28	B1	H	CH ₃	H	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
29	B1	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ - феніл	H	
30	B1	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ - феніл	H	HCl (1:1)
63	B9	-(CH ₂) ₂ -NH ₂	CH ₃	-C ₂ H ₅	H	
64	B9	-(CH ₂) ₂ -NH ₂	CH ₃	-C ₂ H ₅ -O-C ₂ H ₅	H	
65	B9	-(CH ₂) ₂ -NH ₂	H	-C ₂ H ₅	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)
66	B9	-(CH ₂) ₂ -NH ₂	H	-(CH ₂) ₂ -O ₂ -CH ₃	H	
78	B9	-(CH ₂) ₂ -NH ₂	феніл	-C ₂ H ₅ -O-C ₂ H ₅	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
79	B9	-(CH ₂) ₂ -NH ₂	-N(CH ₃) ₂	-C ₂ H ₅	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:3)
80	B9	-(CH ₂) ₂ -NH ₂	CH ₃	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)
81	B9	-(CH ₂) ₂ -NH ₂	CH ₃	-C ₂ H ₅ -O-CH ₂ - феніл	H	
82	B9	-(CH ₂) ₂ -NH ₂	CH ₃	-C ₂ H ₅ -O-CH ₂ - феніл	H	

** = -O-CH₂-феніл

(A) вказує першу виділену стереоізомерну форму

(B) вказує другу виділену стереоізомерну форму

Таблиця 6

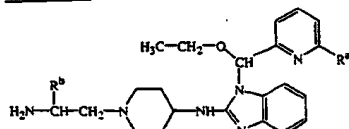


Спол. №	Пр. №	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	Фізичні дані
7	B6	Br	-C ₂ H ₅	H	H	
8	B7	Br	-C ₂ H ₅	H	-CH(CH ₃) ₂	
41	B6	CH ₃	-C ₂ H ₅	H	H	
42	B6	CH ₃	-C ₂ H ₅ -O-C ₂ H ₅	H	H	
43	B6	H	-C ₂ H ₅	H	H	
44	B6	CH ₃	-(C ₂ H ₅) ₂ -O ₂ -CH ₃	H	H	
45	B6	Феніл	-C ₂ H ₅ -O-C ₂ H ₅	H	H	
46	B6	-N(CH ₃) ₂	-C ₂ H ₅	H	H	
48	B6	CH ₃	-C ₂ H ₅ -O-CH ₂ - Феніл	H	H	
49	B6	CH ₃	-C ₂ H ₅ -O-CH ₂ - Феніл	H	H	
50	B6	CH ₃	-C ₂ H ₅	-O-CH ₂ -феніл	H	
51	B7	CH ₃	-C ₂ H ₅	H	-CH(CH ₃) ₂	[(A),(S)]
52	B7	CH ₃	-C ₂ H ₅	H	-CH(CH ₃) ₂	[(A),(R)]
53	B7	Br	-C ₂ H ₅	H	-CH(CH ₃) ₂	[(A),(S)]
54	B7	Br	-C ₂ H ₅	H	-CH(CH ₃) ₂	[(A),(R)]
55	B7	Br	-C ₂ H ₅	H	-CH(CH ₃) ₂	[(B),(R)]
56	B7	Br	-C ₂ H ₅	H	-CH(CH ₃) ₂	[(B),(S)]
57	B7	CH ₃	-C ₂ H ₅	H	-CH(CH ₃) ₂	[(B),(S)]
59	B7	CH ₃	-C ₂ H ₅	H	-CH ₃	[(A),(R)]
60	B7	CH ₃	-C ₂ H ₅	H	-CH ₃	[(A),(S)]
61	B7	CH ₃	-C ₂ H ₅	H	-CH ₃	[(B),(S)]
62	B7	CH ₃	-C ₂ H ₅	H	-CH ₃	[(B),(R)]

(A) вказує першу виділену стереоізомерну форму

(B) вказує другу виділену стереоізомерну форму

Таблиця 7



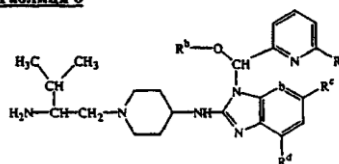
Спол. №	Пр. №	R ^a	R ^b	Фізичні дані
10	B9	Br	-CH(CH ₃) ₂	тп. 184°C
12	B11	CH ₃	-CH ₃	тп. 114°C
58	B7	CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	[(B),(R)]; H ₂ O (1:1); тп. 60°C; [α] _D ²⁰ (5,20 мг/1 мл у метанолі) = - 131,15
67	B9	CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	[(A),(S)]; H ₂ O (1:1); тп. 91°C; [α] _D ²⁰ (4,50 мг/1 мл у метанолі) = + 126,44
68	B9	CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	[(A),(R)]; H ₂ O (1:1); тп. 60°C; [α] _D ²⁰ (5,42 мг/1 мл у метанолі) = + 62,18
69	B9	Br	-CH(CH ₃) ₂	[(A),(S)]; тп. 70°C; [α] _D ²⁰ (4,78 мг/1 мл у метанолі) = + 133,26

70	B9	Br	-CH(CH ₃) ₂	[(A),(R)]; тп. 60°C; [α] _D ²⁰ (5,43 мг/1 мл у метанолі) = + 66,85
71	B9	Br	-CH(CH ₃) ₂	[(B),(R)]; H ₂ O (1:1); тп. 60°C; [α] _D ²⁰ (5,08 мг/1 мл у метанолі) = - 136,02
72	B9	Br	-CH(CH ₃) ₂	[(B),(S)]; [α] _D ²⁰ (5,00 мг/1 мл у метанолі) = - 58,00
73	B9	CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	[(B),(S)]; H ₂ O (1:1); тп. 60°C; [α] _D ²⁰ (4,37 мг/1 мл у метанолі) = - 60,18
74	B9	CH ₃	-CH ₃	[(A),(R)]; H ₂ O (1:1); тп. 70°C; [α] _D ²⁰ (5,00 мг/1 мл у метанолі) = + 73,00
75	B9	CH ₃	-CH ₃	[(A),(S)]; H ₂ O (1:1); тп. <50°C; [α] _D ²⁰ (4,60 мг/1 мл у метанолі) = + 126,52
76	B9	CH ₃	-CH ₃	[(B),(S)]; H ₂ O (1:1); тп. <50°C; [α] _D ²⁰ (4,69 мг/1 мл у метанолі) = - 57,78
77	B9	CH ₃	-CH ₃	[(B),(R)]; H ₂ O (1:2); тп. <50°C; [α] _D ²⁰ (4,74 мг/1 мл у метанолі) = - 127,64
83	B11	CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	тп. 110°C

(A) вказує першу виділену стереоізомерну форму

(B) вказує другу виділену стереоізомерну форму

Таблиця 8



Спол. №	Пр. №	b	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	Фізичні дані
14	B13	CH	CH ₃	-C ₂ H ₅ -O-C ₂ H ₅	H	H	
84	B13	CH	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O ₂ -CH ₃	H	H	
85	B13	CH	феніл	-C ₂ H ₅ -O-C ₂ H ₅	H	H	
86	B13	CH	CH ₃	-C ₂ H ₅ -O-CH ₂ - Феніл	H	H	
87	B7	CH	Br	CH ₂ -CH ₃	H	CH ₃	H ₂ O; тп. 60°C
88	B13	CH	CH ₃	-C ₂ H ₅ -O-CH ₂ - Феніл	Cl	CH ₃	HCl(1:3)/H ₂ O(1:3)
89	B13	N	CH ₃	-C ₂ H ₅ -O-CH ₂ - Феніл	H	CH ₃	

С. Фармакологічний приклад

Приклад С1: In vitro скринінг активності проти респіраторного синцитіального вірусу. Ступінь захисту у відсотках проти цитопатології, спричиненої вірусами (антивірусна активність або IC₅₀), що досягається випробуваними сполуками, та їх цитотоксичність (CC₅₀) обчислювались за кривими дозочутливості. Селективність антивірусного ефекту подається індексом селективності (SI), що обчислюється шляхом поділу CC₅₀ (цитотоксичної дози для 50% клітин) на IC₅₀ (антивірусна активність для 50% даних клітин).

Для визначення IC₅₀ та CC₅₀ випробуваних сполук застосовували автоматизовані колориметричні проби на основі тетразолію. Пластикові мікротитрувальні 96-коміркові планшети з плоским дном заповнювали 180мкл базального середовища Ігл (Eagle's Basal Medium), що було доповнене 5% FCS (сироватка плода корови) (0% для FLU) та 20мМ буфера Гепес (Hepes). Потім додавали маточні розчини (7,8х кінцевим тестовим концентраціям) сполук у 45мкл об'ємах до ряду трикратно дубльованих комірок з метою одночасної оцінки впливу даних сполук на інфіковані вірусом клітини та на клітини з імітацією інфікування. Безпосередньо у мікротитрувальних планшетах з використанням роботосистеми готували п'ять п'ятикратних розведень. У кожен дослід включали необроблені контрольні проби вірусу та контрольні клітини HeLa. До двох із трьох рядів в об'ємі 50мкл дода-

вали приблизно 100 TCID₅₀ респіраторного синцитіального вірусу. Той самий об'єм середовища додавали до третього ряду для вимірювання цитотоксичності даних сполук при тих самих концентраціях, що використовувались для вимірювання антивірусної активності. Через дві години інкубування до всіх комірок додавали суспензію (4×10^5 клітин/мл) клітин HeLa в об'ємі 50мкл. Дані культури інкубували при 37°C в атмосфері 5% CO₂. Через сім днів після інфікування цитотоксичність та антивірусну активність визначали спектрофотометричним способом. До кожної комірки мікротитрувального планшета додавали 25мкл розчину МТТ (3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолій бромід). Планшети додатково інкубували при 37°C протягом 2 годин, після чого середовище вилучали із кожної чашки. Розчинності кристалів формагану досягали шляхом уведення 100мкл 2-пропанолу. Цілковите розчинення кристалів формагану відбувалось після поміщення планшетів на планшетний шейкер на 10 хвилин. Нарешті, за допомогою восьмиканального фото-

метра з комп'ютерним контролем (Multiskan MCC, Flow Laboratories) при двох λ (540 та 690нм) вимірювали оптичну густину. Оптична густина, що вимірювалась при 690нм, автоматично віднімалась від густини при 540нм, щоб виключити ефекти неспецифічної абсорбції.

Перелік окремих значень IC₅₀, CC₅₀ та SI наведений у наступній Таблиці 9.

Таблиця 9

Спол. №	IC ₅₀ (мкМ)	CC ₅₀ (мкМ)	SI
87	0,00032	10.12	31623
10	0,0006	37.86	63096
88	0,002	20	10000
67	0,004	63.40	15849
13	0,0126	>100,08	>7943
58	0,0501	79.41	1585
11	0,1259	9.95	79
80	0,1289	>99.45	>79