



УКРАЇНА

(19) UA (11) 87845 (13) C2  
(51) МПК (2009)  
A61K 31/44  
C07D 471/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

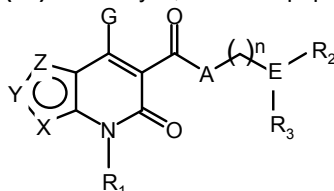
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ТІЄНОПІРИДИНОНУ І СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РОЗЛАДІВ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

1

(21) а200613298  
(22) 16.05.2005  
(24) 25.08.2009  
(86) РСТ/US2005/017121, 16.05.2005  
(31) 10/955,434  
(32) 30.09.2004  
(33) US  
(31) 60/571,852  
(32) 17.05.2004  
(33) US  
(46) 25.08.2009, Бюл.№ 16, 2009 р.  
(72) БАР-ХАІМ ШАЙ, ІЛ, БЕКЕР ОРЕН, ІЛ, ЧЕНЬ  
ДОНЛІ, ІЛ, ДАНОА ДЕЙЛ С., US, ХЕЙФЕТЦ АЛЄК-  
САНДР, ІЛ, ЛОБЕРА МЕРСЕДЕС, US, МАРАНТЦ  
ЯЕЛ, ІЛ, МОХАНТІ ПРАДІУМНА, US, НОЙМАН  
СІЛЬВІЯ, ІЛ, ШАЧЕМ ШАРОН, ІЛ, ВУ ЛОУРЕНС,  
US  
(73) ЕПІКС ДЕЛАВЕР, ІНК., US  
(56) US 5219864 (A)  
(57) 1. Сполука, яка має формулу



де

R<sub>1</sub> являє собою розгалужений або нерозгалужений (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкіл;  
R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub>, взяті разом, утворюють заміщене або не-  
заміщене піперидинове або піролідинове кільце;  
X являє собою S;  
Y і Z являють собою CH;  
A являє собою NH;  
E являє собою N;  
G являє собою H, OH, розгалужений або нерозга-  
лужений O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл або розгалужений або не-  
розгалужений O-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл;  
і n дорівнює 1, 2 або 3;  
або її фармацевтично прийнятні солі.  
2. Сполука за п. 1, де E являє собою N, і R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub>,  
взяті разом, утворюють піролідинове кільце.  
3. Сполука за п. 1, де E являє собою N, і R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub>,  
взяті разом, утворюють піперидинове кільце.  
4. Сполука за п. 1, де E являє собою N.

2

5. Сполука за п. 1, де X являє собою S, і Y і Z яв-  
ляють собою CH.  
6. Сполука за п. 1, де Z являє собою CH.  
7. Сполука за п. 1, де Y являє собою CH.  
8. Сполука за п. 1, де R<sub>1</sub> вибраний з групи, яка  
складається з метилу, етилу, ізопропілу, н-пропілу,  
н-бутилу, ізобутилу і втор-бутилу.  
9. Сполука за п. 1, де G являє собою OH.  
10. Сполука за п. 1, де A являє собою NH.  
11. Сполука за п. 1, де n дорівнює 1, 2 або 3.  
12. Сполука за п. 1, де n дорівнює 3.  
13. Сполука за п. 1, де  
R<sub>1</sub> являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкіл, вибраний з групи, яка  
складається з метилу, етилу, ізопропілу, н-пропілу,  
н-бутилу або ізобутилу;  
R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub>, взяті разом, утворюють заміщене або не-  
заміщене піперидинове або піролідинове кільце;  
X являє собою S;  
Y і Z являють собою CH;  
A являє собою NH;  
E являє собою N;  
G являє собою OH; і  
n дорівнює 1, 2 або 3.  
14. Сполука за п. 1, де  
R<sub>1</sub> являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкіл, вибраний з групи, яка  
складається з метилу, етилу, ізопропілу, н-пропілу,  
н-бутилу або ізобутилу;  
R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub>, взяті разом, утворюють заміщений або  
незаміщений піперидин (N-вмісне шестичленне  
циклічне кільце) або піролідин (N-вмісне п'яти-  
членне циклічне кільце);  
X являє собою S;  
Y і Z являють собою CH;  
A являє собою NH;  
G являє собою OH; і  
n дорівнює 3.  
15. Сполука за п. 1, де  
R<sub>1</sub> являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкіл, який є ізопропілом;  
R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub>, взяті разом, утворюють заміщений або  
незаміщений піперидин (N-вмісне шестичленне  
циклічне кільце);  
X являє собою S;  
Y і Z являють собою CH;  
A являє собою NH;  
G являє собою OH; і  
n дорівнює 3.

(13) C2

(11) 87845

(19) UA

16. Сполука за п. 1, де фармацевтично прийнятна сіль вибрана з групи, яка складається з гідрохлоридної, малеатної, цитратної, фумаратної, сукцинатної, тарtratної, мезилатної, натрієвої, калієвої, магнієвої і кальцієвої солей.

17. Сполука за п. 1, де сполука є антагоністом рецептора 5-HT<sub>4</sub>.

18. Сполука за п. 1, де сполука є агоністом рецептора 5-HT<sub>4</sub>.

19. Сполука за п. 1, де сполука є неповним агоністом рецептора 5-HT<sub>4</sub>.

20. Сполука за п. 1, де сполука є неповним агоністом рецептора h5-HT<sub>4a</sub>.

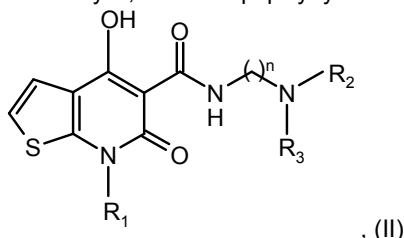
21. Сполука за п. 1, де сполука є неповним агоністом рецептора h5-HT<sub>4e</sub>.

22. Сполука за п. 1, де сполука є агоністом рецептора h5-HT<sub>4a</sub>.

23. Сполука за п. 1, де сполука є агоністом рецептора h5-HT<sub>4e</sub>.

24. Сполука за п. 1, де сполука є зворотним агоністом рецептора 5-HT<sub>4</sub>.

25. Сполука, яка має формулу



де R<sub>1</sub> являє собою розгалужений або нерозгалужений (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкіл;

R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub>, взяті разом, утворюють заміщене або незаміщене піперидинове або піролідинове кільце; і n дорівнює 1, 2 або 3;

і її фармацевтично прийнятні солі.

26. Сполука за п. 25, де

R<sub>1</sub> являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкіл, вибраний з групи, яка складається з метилу, етилу, ізопропілу, н-пропілу, н-бутилу або ізобутилу;

R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub>, взяті разом, утворюють заміщений або незаміщений піперидин (N-вмісне шестичленне циклічне кільце); і n дорівнює 3.

27. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 1 в кількості, ефективній для лікування розладу ЦНС або периферичної нервової системи.

28. Фармацевтична композиція за п. 27, де розлад ЦНС або периферичної нервової системи вибраний з групи, яка складається з хвороби Альцгеймера, розладів пізнавальної здатності, синдрому подразненої товстої кишки, нудоти, блювання, зригування, прокінезії, гастроезофагеального рефлюксу, невиразкової диспепсії, депресії, тривоги, нетримання сечі, мігрені, аритмії, фібриляції передсердь, ішемічного удару, гастриту, порушень випорожнення кишечника, розладів прийому їжі, шлунково-кишкових розладів, запору, еректильної дисфункції і пригнічення дихання.

29. Спосіб лікування розладу ЦНС або периферичної нервової системи, який включає введення пацієнту, за необхідності, фармацевтичної композиції, що містить сполуку за п. 1 в кількості, ефективній для лікування розладу ЦНС або периферичної нервової системи.

30. Спосіб за п. 29, в якому розлад ЦНС або периферичної нервової системи вибраний з групи, яка складається з хвороби Альцгеймера, розладів пізнавальної здатності, синдрому подразненої товстої кишки, нудоти, блювання, зригування, прокінезії, гастроезофагеального рефлюксу, невиразкової диспепсії, депресії, тривоги, нетримання сечі, мігрені, аритмії, фібриляції передсердь, ішемічного удару, гастриту, порушень випорожнення кишечника, розладів прийому їжі, шлунково-кишкових розладів, запору, еректильної дисфункції і пригнічення дихання.

31. Сполука, що вибрана з групи, яка включає: натрієву сіль 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду;

сукцинатну сіль 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду;

цитратну сіль 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду;

малеатну сіль 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду;

мезилатну сіль 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду;

фумарат 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду;

тарtratну сіль 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду;

магнієву сіль 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду;

кальцієву сіль 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду.

32. 6,7-Дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксамід або його фармацевтично прийнятна сіль.

33. Гідрохлорид 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду.

34. Сполука за пп. 31, 32 або 33 для застосування в лікуванні хвороби Альцгеймера.

35. Сполука за пп. 31, 32 або 33 для застосування в лікуванні розладу пізнавальної здатності.

36. Фармацевтична композиція, яка включає сполуку за п. 32 і фармацевтично прийнятний носій.

Винахід відноситься загалом до галузі модуляторів серотонінового (5-гідрокситриптамінового або 5-HT) рецептора, наприклад, до агоністів, не-

повних агоністів, зворотних агоністів, антагоністів і, зокрема, - до нових похідних тієнопіридинону, їх синтезу і застосування вказаних сполук і їх фар-

мацевтичних композицій у лікуванні, модуляції і/або профілактиці фізіологічних станів, пов'язаних з дією серотоніну, як, наприклад, при лікуванні хвороби Альцгеймера, розладів пізнавальної здатності, синдрому подразненої товстої кишки, нудоти, блювоти, зригування, прокінезії, гастроезофагеального рефлюксу, невиразкової диспепсії, депресії, тривоги, нетримання сечі, мігрень, аритмії, фібриляції передсердь, ішемічного удару, гастриту, порушень випорожнення кишечника, розладів прийому їжі, шлунково-кишкових розладів, запору, еректильної дисфункції і пригнічення дихання.

Показано, що серотонінергічна нервова система головного мозку впливає на множину фізіологічних функцій, які самі виявляються у множині розладів, таких як хвороба Альцгеймера, розлади пізнавальної здатності, синдром подразненої товстої кишки, нудота, блювота, зригування, прокінезія, гастроезофагеальний рефлюкс, невиразкова диспепсія, депресія, тривога, нетримання сечі, мігрень, аритмія, фібриляція передсердь, ішемічний удар, гастрит, порушення випорожнення кишечника, розлади прийому їжі, шлунково-кишкові розлади, запор, еректильна дисфункція і пригнічення дихання.

Модулятори рецептора 5-HT, наприклад агоністи, неповні агоністи, зворотні агоністи і антагоністи і/або вибірково діючі інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRI), такі як флуоксетин, пароксетин, флувоксамін, сертралін, лоразепам, іміпрамін, циталопрам і нортриптилін, можуть бути використані для лікування вищезгаданих станів, а також для вазодилатації, скорочення гладкого м'язу, бронхостенозу, захворювань головного мозку, таких як судинні розлади, такі як стенокардія і мігрень, і невропатологічних порушень, таких як хвороба Паркінсона і хвороба Альцгеймера. Вони також втручаються в регуляцію мозкового кровообігу і тому являють собою ефективні засоби для боротьби з мігренню. Вони є також придатними для профілактики і лікування наслідків інсульту (Aporplexia cerebri), таких як «удар» або церебральна ішемія. Вони є також придатними для регуляції розладів кишечника, які характеризуються порушеннями серотонінергічної системи, а також порушеннями вуглеводного обміну. Вони є придатними для терапії шлунково-кишкових захворювань, включаючи синдром подразненої товстої кишки.

Тразодон регулює дії 5-HT, і флуоксетин і флувоксамін сприяють серотонінергічній нейротрансмісії через дійове і вибіркоче інгібування зворотного захоплення серотоніну в пресинаптичні нейрони. 3-Хлоріміпрамін інгібує як 5-HT, так і зворотне захоплення норепінефрину. Інші сполуки, що являють собою в наш час інтерес як антидепресанти, включають цимельдин, бупропіон і номіфензин.

Тегазерод, карбазімідамід індазолу, який діє як агоніст 5-HT<sub>4</sub>, був схвалений як засіб для терапії синдрому подразненої товстої кишки [Buchheit et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 2331-2338; Buchheit et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 2326-2330].

Рецептори 5-HT<sub>4</sub> являють собою члени сімейства рецепторів з сьома трансмембранними (7TM)

доменами, пов'язаними з G-білком, який зв'язується з аденілатциклазою. Рецептори 5-HT<sub>4</sub> експресовані в широкій множині тканин, включаючи головний мозок людини і головний мозок гризунів, шлунково-кишковий тракт людини, собаки, свині і гризунів і серце свині і людини. Рецептори 5-HT<sub>4</sub> в головному мозку ссавців сприяють секреції допаміну і регулюють пізнавальну здатність і довготривалу пам'ять через модифікацію вивільнення ацетилхоліну. Доведено, що рецептори 5-HT<sub>4</sub> регулюють в периферичних тканинах перистальтику шлунково-кишкового тракту, кишкову секрецію електроліту, надниркову секрецію кортикостероїдів, скорочення сечового міхура і скоротність передсердь.

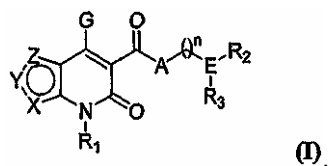
Рецептори 5-HT<sub>4</sub> залучені до широкої множини розладів центральної і периферичної нервової системи, що включають серцеві аритмії і нейродегенеративні розлади, і особливо хворобу Альцгеймера, розлади пізнавальної здатності, синдром подразненої товстої кишки, нудоту, блювоту, зригування, прокінезію, гастроезофагеальний рефлюкс, невиразкову диспепсію, депресію, тривогу, нетримання сечі, мігрень, аритмію, фібриляцію передсердь, ішемічний удар, гастрит, порушення випорожнення кишечника, розлади прийому їжі, шлунково-кишкові розлади, запор, еректильну дисфункцію і пригнічення дихання.

Створення модуляторів рецептора 5-HT<sub>4</sub>, наприклад, агоністів, неповних агоністів, зворотних агоністів і антагоністів, може знайти терапевтичні застосування в центральній нервовій системі для лікування нейропсихіатричних розладів, пов'язаних з дисфункцією центральної допамінергічної системи, таких як хвороба Паркінсона, або для лікування втрати пам'яті, яка присутня у хворих, страждаючих хворобою Альцгеймера. Такі лікарські засоби можуть бути також корисні для лікування захворювань периферичної системи, таких як синдром подразненої товстої кишки, гастропарез, нетримання сечі і серцева аритмія. Бажані вибірково діючі високоафінні, метаболічно стійкі модулятори рецептора 5-HT<sub>4</sub>, що володіють хорошою біодоступністю, проникненням в ЦНС і високими фармакокінетичними властивостями, наприклад *in vivo*.

Даний винахід відноситься до виявлення нових сполук, які являють собою модулятори 5-HT<sub>4</sub>, наприклад, агоністи, неповні агоністи, зворотні агоністи і антагоністи і/або SSRI, які можуть бути використані для терапії, профілактики або лікування станів, пов'язаних з 5-HT, таких як хвороба Альцгеймера, розлади пізнавальної здатності, синдром подразненої товстої кишки, нудота, блювота, зригування, прокінезія, гастроезофагеальний рефлюкс, невиразкова диспепсія, депресія, тривога, нетримання сечі, мігрень, аритмія, фібриляція передсердь, ішемічний удар, гастрит, порушення випорожнення кишечника, розлади прийому їжі, шлунково-кишкові розлади, запор, еректильна дисфункція і пригнічення дихання.

Зокрема, було знайдено, що деякі похідні тієнопіридинону є ефективними неповними агоністами рецептора 5-HT<sub>4</sub> і/або повними агоністами і діють як антагоністи і/або SSRI. В одному варіанті

здійснення такі сполуки включають сполуки, які мають формулу



де

R<sub>1</sub> може являти собою розгалужений або нерозгалужений (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкіл або алкеніл (наприклад, ізопропеніл); заміщене або незаміщене (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)карбоциклічне кільце; заміщене або незаміщене арильне або гетероарильне кільце, розгалужений або нерозгалужений галогеналкіл (наприклад, CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>-CF<sub>2</sub>-); або заміщене або незаміщене (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-арильне, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-гетероарильне кільце, де p дорівнює 1, 2, 3 або 4;

R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> можуть незалежно являти собою H; розгалужений або нерозгалужений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; заміщене або незаміщене (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)карбоциклічне кільце; заміщений або незаміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілгідрокси, заміщений або незаміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілалкокси, заміщений або незаміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, заміщений або незаміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіноацил або заміщений або незаміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіноарил; або R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub>, взяті разом, утворюють заміщений або незаміщений піперидин (N-вмісне шестичленне циклічне кільце), піролідін (N-вмісне п'ятичленне циклічне кільце), азепан (N-вмісне семичленне циклічне кільце), азиридин (N-вмісне трьохчленне циклічне кільце) або азетидин (N-вмісне чотирьохчленне циклічне кільце);

X, Y, Z можуть незалежно являти собою S, C, N або O;

A може являти собою NH, N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл або N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)карбоциклічне кільце; CH<sub>2</sub>; CH(алкіл) або O;

E може являти собою N, CH, O, N-CO- або N-(CO)<sub>2</sub>;

G може являти собою H; OH; розгалужений або нерозгалужений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; розгалужений або нерозгалужений O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; заміщене або незаміщене (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)карбоциклічне кільце; розгалужений або нерозгалужений OC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; заміщене або незаміщене O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)карбоциклічне кільце; NH<sub>2</sub>, розгалужений або нерозгалужений NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; заміщене або незаміщене NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)карбоциклічне кільце; N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]<sub>2</sub>; заміщений або незаміщений N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)карбоцикліл]<sub>2</sub>; розгалужений або нерозгалужений NH-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; заміщене або незаміщене NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)карбоциклічне кільце, розгалужений або нерозгалужений NH-C(O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; або заміщене або незаміщене NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-карбоциклічне кільце;

i n може дорівнювати 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

i їх фармацевтично прийнятні солі.

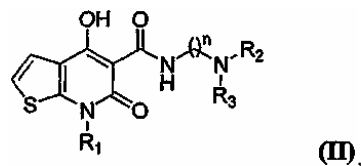
В одному варіанті здійснення E може являти собою N і R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub>, взяті разом, можуть утворювати п'ятичленне (піролідін) або шестичленне кільце (піперидин).

E може являти собою N, X може бути S, Y може бути CH, Z може бути CH, R<sub>1</sub> може являти со-

бою метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> або CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; G може являти собою OH, A може являти собою NH, CH<sub>2</sub> або O, i n може дорівнювати 1, 2 або 3.

В іншому варіанті здійснення R<sub>1</sub> являє собою метил, етил, ізопропіл, н-пропіл, аліл, н-бутил або ізобутил; R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub>, взяті разом, утворюють заміщене або незаміщене піперидинове або піролідинове кільце; X являє собою S; Y і Z являють собою C; A являє собою NH, CH<sub>2</sub> або O; E являє собою N; G являє собою OH; i n дорівнює 1, 2, 3 або 4. В іншому варіанті здійснення R<sub>1</sub> являє собою метил, етил, ізопропіл, н-пропіл, аліл, н-бутил або ізобутил; R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub>, взяті разом, утворюють заміщений або незаміщений піперидин (N-вмісне шестичленне циклічне кільце), піролідін (N-вмісне п'ятичленне циклічне кільце) або азепан (N-вмісне семичленне циклічне кільце); X являє собою S; Y і Z являють собою C; A являє собою NH; G являє собою OH; i n дорівнює 3. В іншому варіанті здійснення R<sub>1</sub> являє собою ізопропіл; R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub>, взяті разом, утворюють заміщений або незаміщений піперидин (N-вмісне шестичленне циклічне кільце); X являє собою S; Y і Z являють собою C; A являє собою NH; G являє собою OH; i n дорівнює 3.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу включають такі сполуки, що мають формулу



де

R<sub>1</sub> може являти собою розгалужений або нерозгалужений (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкіл або алкеніл; заміщене або незаміщене (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)карбоциклічне кільце; заміщене або незаміщене арильне або гетероарильне кільце; розгалужений або нерозгалужений галогеналкіл (наприклад, CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>-CF<sub>2</sub>-); або заміщене або незаміщене (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-арильне або (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-гетероарильне кільце, де p дорівнює 1, 2, 3 або 4;

R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub>, взяті разом, утворюють заміщений або незаміщений піперидин (N-вмісне шестичленне циклічне кільце), піролідін (N-вмісне п'ятичленне циклічне кільце), азепан (N-вмісне семичленне циклічне кільце), азиридин (N-вмісне трьохчленне кільце) або азетидин (N-вмісне чотирьохчленне циклічне кільце); i

n може дорівнювати 1, 2, 3, 4, 5 або 6; i їх фармацевтично прийнятні солі.

Сполуки винаходу можуть бути також модуляторами рецептора 5-НТ, наприклад, агоністами, неповними агоністами, зворотними агоністами i/або антагоністами рецептора 5-НТ<sub>4</sub>.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу можуть бути також агоністами рецептора 5-НТ, наприклад, агоністами рецептора 5-НТ<sub>4</sub>.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу можуть бути також неповними агоністами рецептора 5-НТ, наприклад, неповними агоністами рецептора 5-НТ<sub>4</sub>.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу можуть бути також зворотними агоністами рецептора 5-HT, наприклад, зворотними агоністами рецептора 5-HT<sub>4</sub>.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу можуть бути також антагоністами рецептора 5-HT, наприклад, антагоністами рецептора 5-HT<sub>4</sub>.

Інший аспект винаходу включає фармацевтичну композицію, що містить сполуку відповідно до формули I в кількості, ефективній для лікування захворювань, таких як хвороба Альцгеймера, розлади пізнавальної здатності, синдром подразненої товстої кишки, нудота, блювота, зригування, прокінезія, гастроезофагеальний рефлюкс, невиразкова диспепсія, депресія, тривога, нетримання сечі, мігрень, аритмія, фібриляція передсердь, ішемічний удар, гастрит, порушення випорожнення кишечника, розлади прийому їжі, шлунково-кишкові розлади, запор, еректильна дисфункція або пригнічення дихання, і фармацевтично прийнятний носій.

Інший аспект винаходу включає спосіб лікування захворювань, таких як хвороба Альцгеймера, розлади пізнавальної здатності, синдром подразненої товстої кишки, нудота, блювота, зригування, прокінезія, гастроезофагеальний рефлюкс, невиразкова диспепсія, депресія, тривога, нетримання сечі, мігрень, аритмія, фібриляція передсердь, ішемічний удар, гастрит, порушення випорожнення кишечника, розлади прийому їжі, шлунково-кишкові розлади, запор, еректильна дисфункція або пригнічення дихання, ссавця, такого як людина, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до формули I.

Інший аспект винаходу включає фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули I в кількості, ефективній для лікування хвороби Альцгеймера ссавця, страждаючого таким захворюванням, і фармацевтично прийнятний носій.

Інший аспект винаходу включає спосіб лікування хвороби Альцгеймера у ссавця, такого як людина, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до формули I.

Інший аспект винаходу включає фармацевтичну композицію, що містить сполуку відповідно до формули I в кількості, ефективній для поліпшення пам'яті ссавця, за необхідності, і фармацевтично прийнятний носій.

Інший аспект винаходу включає спосіб поліпшення пам'яті у ссавця, такого як людина, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до формули I.

Інший аспект винаходу включає фармацевтичну композицію, що містить сполуку відповідно до формули I в кількості, ефективній для лікування синдрому подразненої товстої кишки (IBS); і фармацевтично прийнятний носій.

Інший аспект винаходу включає спосіб лікування синдрому подразненої товстої кишки (IBS), що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до формули I.

У винахід включені також способи одержання сполук і нових проміжних продуктів.

Відмітні особливості та інші деталі винаходу будуть тепер описані більш детально з посилан-

ням на наведені в описі креслення і вказані у формулі винаходу. Зрозуміло, що представлені в описі окремі варіанти здійснення показані тільки з метою ілюстрації, а не для обмеження винаходу. Основні відмітні особливості винаходу можуть бути використані в різних варіантах здійснення без відхилення від об'єму винаходу. Всі частини і процентні вмісти представлені по масі, якщо не вказане інше.

#### Визначення

Для зручності нижче представлені деякі терміни, що використовуються в описі, прикладах і прикладеній формулі винаходу.

Термін «модулятор рецептора 5-HT» або «модулятор 5-HT» включає сполуки, що мають дію на рецептори 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> або 5-HT<sub>7</sub>, включаючи підтипи кожного типу рецептора, такі як 5-HT<sub>1A</sub>; B, C, D, E або F; 5-HT<sub>2A</sub>; B або C; 5-HT<sub>4a</sub>, b, c, d або e; і 5-HT<sub>5A</sub> або B. Модулятори 5-HT можуть бути агоністами, неповними агоністами, зворотними агоністами або антагоністами.

Термін «лікування» включає будь-який ефект, наприклад ослаблення, зменшення, модуляцію або усунення, які приводять до поліпшення стану, позитивної динаміки захворювання, розладу і т.п.

Термін «алкіл» включає насичені аліфатичні групи, включаючи алкільні групи з прямим ланцюгом (наприклад, метил, етил, пропіл, бутіл, пентил, гексил, гептил, октил, ноніл, децил), алкільні групи з розгалуженим ланцюгом (наприклад, ізопропіл, трет-бутил, ізобутіл), циклоалкільні (наприклад, аліциклічні) групи (наприклад, циклопропіл, циклопентан, циклогексил, циклогептил, циклооктил), алкілзаміщені циклоалкільні групи і циклоалкілзаміщені алкільні групи. Термін «алкіл» додатково включає алкільні групи, що мають атоми кисню, азоту, сірки або фосфору, які замінюють один або більше атомів вуглецю у вуглеводневому ланцюгу. У деяких варіантах здійснення алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом має шість або менше атомів вуглецю в його ланцюгу (наприклад, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> для прямого ланцюга, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> для розгалуженого ланцюга) і більш переважно чотири або менше. Аналогічно, переважні циклоалкіли мають від трьох до восьми атомів вуглецю в їх кільцевій структурі і більш переважно мають п'ять або шість атомів вуглецю в кільцевій структурі. «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>» включає алкільні групи, що містять від одного до шести атомів вуглецю.

Термін «алкіл» включає як «незаміщені алкіли», так і «заміщені алкіли», останні з яких відносяться до алкільних груп, що мають замісники, які замінюють водень у одного або більше атомів вуглецю вуглеводневого ланцюга. Такі замісники можуть включати, наприклад, алкіл, алкеніл, алкініл, галоген, гідроксил, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, алкоксикарбонілокси, арилоксикарбонілокси, карбоксилат, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкілтіокарбоніл, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфінато, ціано, аміно (включаючи алкіламіно, діалкіламіно, ариламіно, діариламіно і алкілариламіно), ациламіно (включаючи алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, карбамоїл і уреїдо), амідино, іміно, сульфгідрил, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоксилат, сульфати, алкіл-

сульфініл, сульфонато, сульфамоїл, сульфонамідо, нітро, трифторметил, ціано, азидо, гетероцикліл, алкіларил або ароматичну або гетероароматичну групу. Циклоалкіли можуть бути додатково заміщені, наприклад, вищезгаданими замісниками. Термін «алкіларильна» або «аралкільна» група означає алкіл, заміщений арилом (наприклад, фенілметил (бензил)). Термін «алкіл» включає також бічні ланцюги природних і синтетичних амінокислот.

Термін «арил» включає групи з ароматичністю, які включають 5- і 6-членні «незв'язані» або однокільцеві ароматичні групи, які можуть включати від нуля до чотирьох гетероатомів, а також «зв'язані» або поліциклічні системи з щонайменше одним ароматичним кільцем. Приклади арильних груп включають бензол, феніл, пірол, фуран, тіофен, тіазол, ізотіазол, імідазол, триазол, тетразол, піразол, оксазол, ізооксазол, піридин, піразин, піридазин і піримідин, і подібні групи. Крім того, термін «арил» включає поліциклічні арильні групи, наприклад, трициклічні, біциклічні, наприклад, нафталін, бензоксазол, бензодіоксазол, бензотіазол, бензоімідазол, бензотіофен, метилендіоксифеніл, хінолін, ізохінолін, нафтиридин, індол, бензофуран, пурин, деазапурин або індолізін. Такі арильні групи, що мають гетероатоми в кільцевій структурі, можуть бути також віднесені до «арилгетероциклів», «гетероциклів», «гетероарилів» або «гетероароматичних» сполук. Ароматичне кільце може бути заміщене в одному або більше положеннях кільця вищезгаданими замісниками, що включають, наприклад, галоген, гідроксил, алкокси, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, алкоксикарбонілокси, арилоксикарбонілокси, карбоксилат, алкілкарбоніл, алкіламінокарбоніл, аралкіламінокарбоніл, алкеніламінокарбоніл, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, аралкілкарбоніл, алкенілкарбоніл, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкілтіокарбоніл, фосфат, фосфонато, фосфінато, ціано, аміно (включаючи алкіламіно, діалкіламіно, ариламіно, діариламіно і алкілариламіно), ациламіно (включаючи алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, карбамоїл і уреїдо), амідино, іміно, сульфгідрил, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоксилат, сульфати, алкілсульфініл, сульфонато, сульфамоїл, сульфонамідо, нітро, трифторметил, ціано, азидо, гетероцикліл, алкіларил або ароматичну або гетероароматичну групу. Арильні групи можуть бути також конденсовані або зв'язані містчковим зв'язком з аліциклічними або гетероциклічними кільцями, які не є ароматичними, з утворенням поліциклічної системи (наприклад, тетралін, метилендіоксифеніл).

Термін «алкеніл» включає ненасичені аліфатичні групи, аналогічні по довжині і можливому заміщенню вищезгаданим алкілам, але що містять щонайменше один подвійний зв'язок. Так, наприклад, термін «алкеніл» включає алкенільні групи з прямим ланцюгом (наприклад, етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл, гексеніл, гептеніл, октеніл, ноненіл, деценіл), алкенільні групи з розгалуженим ланцюгом, циклоалкенільні (наприклад, аліциклічні) групи (наприклад, циклопропеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл, циклооктеніл), алкіл- або алкенілзаміщені циклоалкенільні групи і

циклоалкіл- або циклоалкенілзаміщені алкенільні групи. Термін «алкеніл» додатково включає алкенільні групи, що включають атоми кисню, азоту, сірки або фосфору, що замінюють один або декілька атомів вуглецю вуглеводного ланцюга. У деяких варіантах здійснення алкенільна група з прямим ланцюгом або розгалуженим ланцюгом має шість або менше атомів вуглецю в її ланцюгу (наприклад,  $C_2-C_6$  для прямого ланцюга,  $C_3-C_6$  для розгалуженого ланцюга). Аналогічно, циклоалкенільні групи можуть мати від трьох до восьми атомів вуглецю в їх кільцевій структурі, і більш переважно вони мають п'ять або шість атомів вуглецю в кільцевій структурі. Термін « $C_2-C_6$ » включає алкенільні групи, що містять від двох до шести атомів вуглецю.

Термін «алкеніл» додатково включає як «незаміщені алкеніли», так і «заміщені алкеніли», останні з яких відносяться до алкенільних груп, що мають замісники, які замінюють водень у одного або більше атомів вуглецю вуглеводного ланцюга. Такі замісники можуть включати, наприклад, алкільні групи, алкінільні групи, галогени, гідроксил, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, алкоксикарбонілокси, арилоксикарбонілокси, карбоксилат, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкілтіокарбоніл, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфінато, ціано, аміно (включаючи алкіламіно, діалкіламіно, ариламіно, діариламіно і алкілариламіно), ациламіно (включаючи алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, карбамоїл і уреїдо), амідино, іміно, сульфгідрил, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоксилат, сульфати, алкілсульфініл, сульфонато, сульфамоїл, сульфонамідо, нітро, трифторметил, ціано, азидо, гетероцикліл, алкіларил або ароматичну або гетероароматичну групу.

Термін «алкініл» включає ненасичені аліфатичні групи, аналогічні по довжині і можливому заміщенню вищезгаданим алкілом, але що містять щонайменше один потрійний зв'язок. Так, наприклад, термін «алкініл» включає алкінільні групи з прямим ланцюгом (наприклад, етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл, гексиніл, гептиніл, октиніл, нонініл, дециніл), алкінільні групи з розгалуженим ланцюгом і циклоалкіл- або циклоалкенілзаміщені алкінільні групи. Термін «алкініл» додатково включає алкінільні групи, що мають атоми кисню, азоту, сірки або фосфору, що замінюють один або більше атомів вуглецю вуглеводного ланцюга. У деяких варіантах здійснення алкінільна група з прямим ланцюгом або розгалуженим ланцюгом має шість або менше атомів вуглецю в її ланцюгу (наприклад,  $C_2-C_6$  для прямого ланцюга,  $C_3-C_6$  для розгалуженого ланцюга). Термін « $C_2-C_6$ » включає алкінільні групи, що містять від двох до шести атомів вуглецю.

Термін «алкініл» включає також як «незаміщені алкініли», так і «заміщені алкініли», останні з яких відносяться до алкінільних груп, що мають замісники, які замінюють водень у одного або більше атомів вуглецю вуглеводного ланцюга. Такі замісники можуть включати, наприклад, алкільні групи, алкінільні групи, галоген, гідроксил, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, алкоксикарбонілокси, арилоксикарбонілокси, карбоксилат,

алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкілтіокарбоніл, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфінато, ціано, аміно (включаючи алкіламіно, діалкіламіно, ариламіно, діариламіно і алкілариламіно), ациламіно (включаючи алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, карбамоїл і уреїдо), амідино, іміно, сульфгідрил, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоксилат, сульфати, алкілсульфініл, сульфонато, сульфамойл, сульфонамідо, нітро, трифторметил, ціано, азидо, гетероцикліл, алкіларил або ароматичну або гетероароматичну групу.

Якщо число атомів вуглецю спеціально не вказане, термін «нижчий алкіл» включає визначену вище алкілну групу, але що має від одного до десяти, більш переважно від одного до шести атомів вуглецю в структурі її ланцюга. «Нижчий алкеніл» і «нижчий алкініл» мають довжину ланцюга, що включає, наприклад, 2-5 атомів вуглецю.

Термін «ацил» включає сполуки і групи, що містять ацильний радикал ( $\text{CH}_3\text{CO}-$ ) або карбонільну групу. «Заміщений ацил» включає ацильні групи, в яких один або більше атомів водню заміщені, наприклад, алкільними групами, алкінільними групами, галогенами, гідроксилом, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, алкоксикарбонілокси, арилоксикарбонілокси, карбоксилатом, алкілкарбонілом, арилкарбонілом, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, алкіламінокарбонілом, діалкіламінокарбонілом, алкілтіокарбонілом, алкоксилом, фосфатом, фосфонато, фосфінато, ціано, аміно (включаючи алкіламіно, діалкіламіно, ариламіно, діариламіно і алкілариламіно), ациламіно (включаючи алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, карбамоїл і уреїдо), амідино, іміно, сульфгідрилом, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоксилатом, сульфатами, алкілсульфінілом, сульфонато, сульфамойлом, сульфонамідо, нітро, трифторметилом, ціано, азидо, гетероциклілом, алкіларилом або ароматичною або гетероароматичною групою.

Термін «ациламіно» включає фрагменти, в яких ацильна група пов'язана з аміногрупою. Термін включає, наприклад, алкілкарбоніламіно-, арилкарбоніламіно-, карбамоїлну і уреїдогрупи.

Терміни «алкоксіалкіл», «алкіламіноалкіл» і «тіоалкоксіалкіл» включають вищезгадані алкільні групи, які додатково включають атоми кисню, азоту або сірки, що замінюють один або більше атомів вуглецю у вуглеводневому ланцюгу, наприклад, атоми кисню, азоту або сірки.

Термін «алкокси» включає заміщені і незаміщені алкільні, алкенільні і алкінільні групи, ковалентно пов'язані з атомом кисню. Приклади алкоксигруп включають метокси, етокси, ізопропілокси, пропокси, бутокси і пентоксигрупи. Приклади заміщених алкоксигруп включають галогеновані алкоксигрупи. Алкоксигрупи можуть бути заміщені такими групами, як алкеніл, алкініл, галоген, гідроксил, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, алкоксикарбонілокси, арилоксикарбонілокси, карбоксилат, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкілтіокарбоніл, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфінато, ціано, аміно (включаючи алкіламіно, діалкіламіно, ариламіно, діариламіно і алкілариламіно), ациламіно (включаючи алкілкар-

боніламіно, арилкарбоніламіно, карбамоїл і уреїдо), амідино, іміно, сульфгідрил, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоксилат, сульфати, алкілсульфініл, сульфонато, сульфамойл, сульфонамідо, нітро, трифторметил, ціано, азидо, гетероцикліл, алкіларил або ароматична або гетероароматична група. Приклади галогензаміщених алкоксигруп включають, але без обмеження, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, хлорметокси, дихлорметокси і трихлорметокси.

Терміни «гетероцикліл» або «гетероциклічна група» включають структури із замкненим кільцем, наприклад, (3-10)- або (4-7)-членні кільця, що включають один або більше гетероатомів. Гетероциклільні групи можуть бути насиченими або ненасиченими і включають піролідін, оксолан, тіолан, піперидин, піперизин, морфолін, лактони, лактами, такі як азетидинони і піролідинони, сультами, сультони і подібні. Гетероциклічне кільце може бути заміщене в одному або більше положеннях такими вищезгаданими замісниками, як, наприклад, галоген, гідроксил, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, алкоксикарбонілокси, арилоксикарбонілокси, карбоксилат, алкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкілтіокарбоніл, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфінато, ціано, аміно (включаючи алкіламіно, діалкіламіно, ариламіно, діариламіно і алкілариламіно), ациламіно (включаючи алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, карбамоїл і уреїдо), амідино, іміно, сульфгідрил, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоксилат, сульфати, сульфонато, сульфамойл, сульфонамідо, нітро, трифторметил, ціано, азидо, гетероцикліл або ароматична або гетероароматична група.

Термін «тіокарбоніл» або «тіокарбокси» включає сполуки і групи, що містять атом вуглецю, з'єднаний подвійним зв'язком з атомом сірки.

Термін «простий ефір» включає сполуки або групи, що містять атом кисню, пов'язаний з двома різними атомами вуглецю або гетероатомами. Термін включає, наприклад, алкоксіалкіл, який відноситься до алкільної, алкенільної або алкінільної групи, ковалентно пов'язаної з атомом кисню, який ковалентно пов'язаний з іншою алкільною групою.

Термін «складний ефір» включає сполуки і групи, що містять атом вуглецю або гетероатом, пов'язаний з атомом кисню, який пов'язаний з атомом вуглецю карбонільної групи. Термін «складний ефір» включає алкоксикарбоксигрупи, такі як метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, бутоксикарбоніл, пентоксикарбоніл і т.д. Алкільні, алкенільні або алкінільні групи є такими, як визначено вище.

Термін «простий тіоефір» включає сполуки і групи, що містять атом сірки, пов'язаний з двома різними атомами вуглецю або гетероатомами. Приклади простих тіоефірів включають, але без обмеження, алкілтіоалкілі, алкілтіоалкенілі і алкілтіоалкінілі. Термін «алкілтіоалкілі» включає сполуки з алкільною, алкенільною або алкінільною групою, пов'язаною з атомом сірки, який пов'язаний з алкільною групою. Аналогічно, терміни «алкілтіоалкенілі» і «алкілтіоалкінілі» відносяться до сполук або груп, в яких алкільна, алкенільна або

алкінільна група пов'язана з атомом сірки, який ковалентно пов'язаний з алкінільною групою.

Термін «гідроксид» або «гідроксил» включає групи з -ОН або -О<sup>-</sup>.

Термін «галоген» включає фтор, бром, хлор, йод і т.д. Термін «пергалогенований» звичайно відноситься до групи, в якій всі атоми водню замінчені атомами галогену.

Термін «гетероатом» включає атоми будь-якого елемента, який відрізняється від вуглецю або водню. Приклади гетероатомів включають азот, кисень, сірку і фосфор.

Потрібно зазначити, що структура деяких сполук винаходу включає асиметричні атоми вуглецю. Відповідно зрозуміло, що в об'єм винаходу включені всі ізомери, що є результатом такої асиметрії (наприклад, всі енантіомери і діастереомери), якщо не вказане інше. Такі ізомери можуть бути одержані по суті в чистій формі класичними методами розділення і стереохімічно регульованим синтезом. Крім того, структури та інші сполуки і групи, розкриті в даному описі, включають всі їх таутомери. Алкени можуть включати відповідно або E- або Z-геометрію.

Термін «комбінована терапія» (або «ко-терапія») включає введення модулятора 5-НТ винаходу і щонайменше другого засобу у вигляді частини специфічної схеми лікування, призначеної для забезпечення сприятливого ефекту від спільної дії вказаних лікарських засобів. Сприятливий ефект комбінації включає, але без обмеження, фармакокінетичну або фармакодинамічну спільну дію внаслідок використання комбінації лікарських засобів. Введення таких лікарських засобів в комбінації звичайно здійснюють протягом певного періоду часу (звичайно хвилини, години, дні або тижні в залежності від вибраної комбінації). Термін «комбінована терапія» може призначатись, але звичайно не призначений, для включення введення двох або більше таких лікарських засобів як частини окремих лікувальних схем монотерапії, які випадково і довільно приводять до одержання комбінацій даного винаходу. «Комбінована терапія» призначена для включення послідовного введення вказаних лікарських засобів, тобто коли кожний лікарський засіб вводять в різний час, а також по суті одночасного введення таких лікарських засобів, або щонайменше двох лікарських засобів. По суті одночасне введення може бути здійснене, наприклад, введенням суб'єкту однієї капсули, що має фіксований вміст кожної лікарської речовини, або декількох капсул, кожна з яких містить один з лікарських засобів. Послідовне або по суті одночасне введення кожної лікарської речовини може бути здійснено відповідним способом, що включає, але без обмеження, пероральне введення, внутрішньовенне введення, внутрішньом'язове введення і пряме всмоктування через тканини слизових оболонок. Лікарські засоби можуть бути введені однакоовими або різними способами. Так, наприклад, перший лікарський засіб вибраної комбінації може бути введений внутрішньовенно, тоді як інші лікарські засоби комбінації можуть бути введені перорально. Альтернативно, всі лікарські засоби можуть бути введені, наприклад, перорально, або всі лікарські засоби можуть

бути введені внутрішньовенно. Послідовність, в якій вводять лікарські засоби, не є критичною у вузькому значенні. «Комбінована терапія» може також включати введення вищезгаданих лікарських засобів в додатковій комбінації з іншими біологічно активними інгредієнтами і нелікарськими терапіями (наприклад, хірургічне лікування або променева терапія). Коли комбінована терапія додатково включає нелікарську терапію, нелікарська терапія може бути проведена в будь-який відповідний час доти, доки не досягнуть сприятливого ефекту від спільної дії комбінації лікарських засобів і нелікарської терапії. У відповідних випадках сприятливого ефекту все ж досягають, наприклад, коли нелікарську терапію тимчасово усувають, можливо на декілька днів або навіть тижнів, і проводять тільки введення лікарських засобів.

Термін «аніонна група», що використовується в даному описі, відноситься до групи, яка заряджена негативно при фізіологічному значенні рН. Переважні аніонні групи включають карбоксилат, сульфат, сульфонат, сульфінат, сульфамат, тетразоліл, фосфат, фосфонат, фосфінат або фосфоротіоат, або їх функціональні еквіваленти. Термін «функціональні еквіваленти» аніонних груп призначений для включення біоізоoster, наприклад біоізоoster карбоксилатної групи. Біоізоостери містять в собі як класичні біоізоостеричні еквіваленти, так і некласичні біоізоостеричні еквіваленти. Класичні і некласичні біоізоостери відомі в даній галузі [див., наприклад, Silveiman, R.B. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc.: San Diego, Calif., 1992, pp. 19-23]. Особливо переважна аніонна група являє собою карбоксилат.

Термін «гетероциклічна група» призначений для включення структур із замкненим кільцем, в яких один або більше атомів в кільці являють собою елемент, який відрізняється від вуглецю, наприклад, азот або кисень, або сірку. Гетероциклічні групи можуть бути насиченими або ненасиченими, і гетероциклічні групи, такі як пірол і фуран, можуть мати ароматичний характер. Вони включають конденсовані кільцеві структури, такі як хінолін та ізохінолін. Інші приклади гетероциклічних груп включають піридин і пурин. Гетероциклічні групи можуть бути також заміщені в одному або декількох складових атомах, наприклад, галогеном, нижчим алкілом, нижчим алкенілом, нижчим алкокси, нижчим алкілтіо, нижчим алкіламіно, нижчим алкілкарбоксілом, нітро, гідроксілом, -CF<sub>3</sub>, -CN або подібними групами.

Сполуки винаходу можуть бути звичайно використані в лікуванні або профілактиці шлунково-кишкових розладів, серцево-судинних розладів і захворювань ЦНС. Вони представляють потенційний інтерес у лікуванні синдрому подразненої товстої кишки (IBS), особливо відносно діареї, оскільки дані сполуки блокують здатність 5-НТ стимулювати перистальтику кишки через активацію нейронів тонкої кишки. На тваринних моделях IBS це може бути зручно виміряне у вигляді зменшення швидкості дефекації. Вони можуть бути також потенційно використані при нетриманні сечі, яке часто пов'язане з IBS. Вони можуть бути також потенційно використані при інших шлунково-



кишкових розладів, таких, які пов'язані зі скорочувальною здатністю верхньої частини кишки, і як протиблювотні кошти. Особливо вони можуть бути потенційно використані при нудоті і шлункових симптомах гастроєзофагеального рефлюксу і диспепсії. Протиблювотна активність визначена на відомих тваринних моделях блювоти, викликаній цитотоксичним засобом/опроміненням.

Очікується також, що серцеві специфічні антагоністи рецептора 5-HT<sub>4</sub>, які запобігають фібриляції передсердь та іншим передсердним аритміям, пов'язані з 5-HT, зменшують імовірність виникнення «удару» [див. A.J. Kaumann 1990, Naumyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 342, 619-622, відповідний метод випробування на тваринах].

У винаході також пропонується спосіб лікування синдрому подразненої товстої кишки, гастроєзофагеального рефлюксу, диспепсії, передсердної аритмії, «удару» та ішемічного удару, тривоги, мігрені, хвороби Альцгеймера, розладів пізнавальної здатності, нудоти, блювоти, зригування, прокінезії, гастроєзофагеального рефлюксу, невиразкової диспепсії, депресії, тривоги, нетримання сечі, фібриляції передсердь, гастриту, порушень випорожнення кишечника, розладів прийому їжі, шлунково-кишкових розладів, запору, еректильної дисфункції і/або пригнічення дихання у ссавців, таких як люди, що включає введення ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. Особливо спосіб включає лікування IBS або передсердної аритмії і удару.

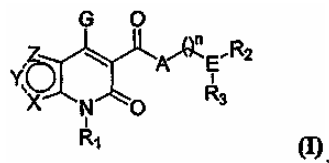
Сполуки винаходу володіють високою афінністю і специфічністю відносно серотонінергічних рецепторів 5-HT<sub>4</sub>. Вони здатні стимулювати або інгібувати вказані ефекти, опосередковані активацією даного підтипу рецепторів або на центральному, або периферичному рівні. Тому сполуки винаходу можуть бути визначені як нові агоністи або неповні агоністи, антагоністи або зворотні агоністи рецепторів 5-HT<sub>4</sub> in vitro та in vivo. Рецептори 5-HT<sub>4</sub> належать до сімейства серотонінергічних рецепторів, і відноситься до числа тих рецепторів, які виявлені, фармакологічно охарактеризовані і клоновані зовсім нещодавно. Після першої ідентифікації на дискретних ділянках ЦНС морської свинки серотонінергічні рецептори 5-HT<sub>4</sub> були локалізовані також на інших ділянках, або центральних або периферичних (клубова кишка, передсердя, стравохід, товста кишка, сечовий міхур і надниркова залоза), різних видів ссавців, включаючи людину. Присутність таких рецепторів в різних органах і тканинах, що дає можливість сполукам блокувати ефекти їх гіперстимуляції, може бути вигідно використана у лікуванні і профілактиці різних патологічних станів.

Тому, оскільки стимуляція передсердно-серцевих рецепторів 5-HT<sub>4</sub> крім виклику, наприклад, інотропних і хронотропних позитивних ефектів, відповідальна за аритмії, що спостерігаються в деяких експериментальних умовах, антагоністи даних рецепторів можуть бути використані у специфічній терапії порушень серцевого ритму, таких як фібриляція передсердь, та інших типів аритмії. Оскільки рецептори 5-HT<sub>4</sub> опосередковують в шлунково-кишковому тракті прокінетичну і секреторну дію серотоніну, можна передбачити викори-

стання антагоністів 5-HT<sub>4</sub> у лікуванні розладів, пов'язаних зі зміненою перистальтикою кишечника або секрецією, таких як IBS, особливо у формах IBS, об'єднаних зі станами, що викликають пронос. Присутність рецепторів 5-HT<sub>4</sub> в центральній нервовій системі або щурів, або людей може бути обмежена певними ділянками, такими як гіпокамп, фронтальна кора, базальне ядро і лімбічні структури. Сполуки, здатні регулювати змінену стимуляцію рецепторів 5-HT<sub>4</sub> в ЦНС, можуть бути тому використані у лікуванні психіатричних і неврологічних порушень, таких як хвороба Альцгеймера, розлади пізнавальної здатності, синдром подразненої товстої кишки, нудота, блювота, зригування, прокінезія, гастроєзофагеальний рефлюкс, невиразкова диспепсія, депресія, тривога, нетримання сечі, мігрень, аритмія, фібриляція передсердь, ішемічний удар, гастрит, порушення випорожнення кишечника, розлади прийому їжі, шлунково-кишкові розлади, запор, еректильні дисфункції або пригнічення дихання. Крім того, оскільки описано, що рецептори 5-HT<sub>4</sub> частково опосередковують дію 5-HT при регулюванні захоплення етанолу, антагоністи 5-HT<sub>4</sub> можуть бути корисні при зловживанні алкоголем. Рецептори 5-HT<sub>4</sub> залучені також до регулювання інших функцій сечостатевої системи і надниркової залози, де вони, як передбачається, опосередковують вивільнення стероїдних гормонів. Отже, патології, що характеризуються зміненою секрецією гормонів або нетриманням сечі, можна також лікувати сполуками, здатними блокувати рецептори 5-HT<sub>4</sub>.

Даний винахід відноситься до виявлення нових сполук, які являють собою модулятори 5-HT<sub>4</sub>, наприклад агоністи, неповні агоністи, антагоністи і/або SSRI, які можуть бути використані для терапії, профілактики або лікування станів, пов'язаних з 5-HT. Зокрема, було знайдено, що деякі похідні тієнопіридину є ефективними модуляторами рецептора 5-HT, більш конкретно, модуляторами рецепторів 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>4a</sub> і 5-HT<sub>4e</sub> і/або SSRI.

В одному варіанті здійснення такі сполуки включають сполуки, що мають формулу



де

R<sub>1</sub> може являти собою розгалужений або нерозгалужений (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкіл; заміщене або незаміщене (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)карбоциклічне кільце; заміщене або незаміщене арильне або гетероарильне кільце і заміщене або незаміщене (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-арильне, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-гетероарильне кільце, де p дорівнює 1, 2, 3 або 4;

R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> можуть незалежно являти собою H; розгалужений або нерозгалужений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; заміщене або незаміщене (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)карбоциклічне кільце; заміщений або незаміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілгідрокси, заміщений або незаміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілалкокси, заміщений або незаміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, заміщений або незаміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіноацил або заміщений або незаміще-

ний (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіноарил; або R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub>, взяті разом, утворюють заміщений або незаміщений піперидин (N-вмісне шестичленне циклічне кільце), піролідин (N-вмісне п'ятичленне циклічне кільце), азепан (N-вмісне семичленне циклічне кільце), азиридин (N-вмісне трьохчленне циклічне кільце) або азетидин (N-вмісне чотирихчленне циклічне кільце);

X, Y, Z можуть незалежно являти собою S, C, N або O;

A може являти собою NH, N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл або N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)карбоциклічне кільце; CH<sub>2</sub>; CH(алкіл) або O;

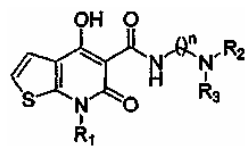
E може являти собою N, CH, O, N-CO- або N-(CO)<sub>2</sub>-;

G може являти собою H; OH; розгалужений або нерозгалужений (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; розгалужений або нерозгалужений O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; заміщене або незаміщене (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)карбоциклічне кільце; розгалужений або нерозгалужений OC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; заміщене або незаміщене O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)карбоциклічне кільце; NH<sub>2</sub>, розгалужений або нерозгалужений NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; заміщене або незаміщене NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)карбоциклічне кільце; N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл]<sub>2</sub>; заміщений або незаміщений N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)карбоцикліл]<sub>2</sub>; розгалужений або нерозгалужений NH-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; заміщене або незаміщене NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)карбоциклічне кільце, розгалужений або нерозгалужений NH-C(O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; або заміщене або незаміщене NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-карбоциклічне кільце; і

n може дорівнювати 1, 2, 3, 4, 5 або 6; і їх фармацевтично прийнятні солі.

В одному варіанті здійснення E може являти собою N і R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub>, взяті разом, можуть утворювати п'ятичленне (піролідин) або шестичленне кільце (піперидин). E може являти собою N, X може бути S, Y може бути CH, Z може бути CH, R<sub>1</sub> може являти собою етил, ізопропіл, пропіл, бутіл або ізобутіл, G може являти собою OH, A може являти собою NH або O, і n може дорівнювати 1, 2 або 3.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу включають такі сполуки, які мають формулу



(III)

де

R<sub>1</sub> може являти собою розгалужений або нерозгалужений (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкіл або алкеніл (наприклад, ізопропеніл); заміщене або незаміщене (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)карбоциклічне кільце; заміщене або незаміщене арильне або гетероарильне кільце; розгалужений або нерозгалужений галогеналкіл (наприклад, CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>-CF<sub>2</sub>-); або заміщене або незаміщене (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-арильне, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-гетероарильне кільце, де p дорівнює 1, 2, 3 або 4;

R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub>, взяті разом, утворюють заміщений або незаміщений піперидин (N-вмісне шестичленне циклічне кільце), піролідин (N-вмісне п'ятичленне циклічне кільце), азепан (N-вмісне семичленне циклічне кільце), азиридин (N-вмісне трьохчленне

циклічне кільце) або азетидин (N-вмісне чотирихчленне циклічне кільце); і

n може дорівнювати 1, 2, 3, 4, 5 або 6; і їх фармацевтично прийнятні солі.

Сполуки винаходу можуть бути також антагоністами рецептора 5-HT, наприклад, антагоністами рецептора 5-HT<sub>4</sub>.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу можуть бути також неповними агоністами рецептора 5-HT, наприклад, неповними агоністами рецептора 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>4a</sub>, 5-HT<sub>4e</sub>.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу можуть бути також агоністами рецептора 5-HT, наприклад, агоністами рецептора 5-HT<sub>4</sub>.

В іншому варіанті здійснення сполуки винаходу можуть бути також зворотними агоністами рецептора 5-HT, наприклад, зворотними агоністами рецептора 5-HT<sub>4</sub>.

Інший аспект винаходу включає фармацевтичну композицію, що містить сполуку відповідно до формули I в кількості, ефективній для лікування захворювань центральної нервової системи у ссавця, страждаючого таким захворюванням, і фармацевтично прийнятний носій.

Інший аспект винаходу включає спосіб лікування захворювань центральної нервової системи у ссавця, такого як людина, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до формули I.

Інший аспект винаходу включає фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули I в кількості, ефективній для лікування хвороби Альцгеймера у ссавця, страждаючого таким захворюванням, і фармацевтично прийнятний носій.

Інший аспект винаходу включає спосіб лікування хвороби Альцгеймера у ссавця, такого як людина, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до формули I.

Інший аспект винаходу включає фармацевтичну композицію, що містить сполуку відповідно до формули I в кількості, ефективній для поліпшення пам'яті у ссавця, за необхідності, і фармацевтично прийнятний носій.

Інший аспект винаходу включає спосіб поліпшення пам'яті у ссавця, такого як людина, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до формули I.

Інший аспект винаходу включає фармацевтичну композицію, що містить сполуку відповідно до формули I в кількості, ефективній для лікування синдрому подразненої товстої кишки (IBS); і фармацевтично прийнятний носій.

Інший аспект винаходу включає спосіб лікування синдрому подразненої товстої кишки (IBS), що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до формули I.

У винахід включені також способи одержання сполук і нових проміжних продуктів.

Сполуки винаходу є корисними для лікування широкої множини клінічних станів, що характеризуються надлишком або відсутністю серотоніну, наприклад, серотонінергічною гіпофункцією або гіперфункцією. Такі стани включають шизофренію та інші психотичні розлади, наприклад шизофренічні розлади, шизоафективні розлади, маревні розлади, недовгі психотичні розлади, частково психо-

тичні розлади і психотичні розлади з маренням або галюцинаціями; шлунково-кишкові розлади, подібні хворобі Крона, розлади прийому їжі, невралгію і шкідливі звикання; obsесивно-компульсивні розлади, приступи паніки, сексуальні дисфункції, викликані порушеннями центральної нервової системи і розладами сну і прийому їжі, алкоголізм, біль, втрату пам'яті, монополярну депресію, дистимію, біполярну депресію, стійку до лікування депресію, депресію у соматичних хворих, паніку, obsесивно-компульсивний розлад, розлади прийому їжі, соціальну фобію, передменструальну дисфорию, розлади настрою, такі як депресія, або особливо депресивні розлади, наприклад, одиночні епізодичні або рецидивуючі депресивні розлади і дистимічні розлади або біполярні розлади, наприклад, біполярний розлад I типу, біполярний розлад II типу і циклотимічний розлад; тривожні розлади, такі як панічний розлад з агорафобією або без такої, агорафобія з ананезом панічного розладу, специфічні фобії, наприклад, боязнь тварин, соціальні фобії, стресові розлади, що включають посттравматичний стресовий розлад і гострий стресовий розлад, і генералізовану тривогу; делірій, недоумство і амнестичні та інші когнітивні або нейродегенеративні розлади, такі як хвороба Альцгеймера, старече недоумство, недоумство по типу хвороби Альцгеймера, судинна деменція та інші деменції, зумовлені, наприклад, захворюванням, викликаним ВІЛ, травмою голови, хворобою Паркінсона, хворобою Гентінгтона, хворобою Піка, хворобою Крейтцфельда-Якоба або численною етіологією; хвороба Паркінсона та інші порушення екстрапірамідального руху, такі як порушення руху, викликані лікарською терапією, наприклад паркінсонізм, викликаний нейролептиками, синдром злякисного новоутворення, викликаний нейролептиками, гостра дистонія, викликана нейролептиками, гостра акатизія, викликана нейролептиками, пізня дискінезія, викликана нейролептиками, і постуральне тремтіння, викликане лікарською терапією; розлади від зловживання речовинами, виникаючі внаслідок прийому алкоголю, амфетамінів (або амфетаміноподібних речовин), кофеїну, конопель, кокаїну, галюциногенних речовин, легких препаратів і аерозолів, нікотину, опіуму, похідних фенілгліцидину, седативних засобів, снодійних засобів і ансіолітиків, при цьому розлади від зловживання речовинами включають залежність і зловживання, інтоксикацію, абстиненцію, делірій, зумовлений інтоксикацією, делірій, зумовлений абстиненцією, стійке недоумство, психотичні розлади, порушення настрою, тривожні розлади, сексуальні дисфункції і порушення сну; епілепсію; синдром Дауна; демієлінізуючі захворювання, такі як РС (MS) і БАТС (бічний аміотрофічний склероз) (ALS), та інші невропатологічні порушення, такі як периферична невропатія, наприклад, діабетична невропатія і невропатія, викликана хіміотерапією, і постгерпетична невралгія, тригемінальна невралгія, сегментна або міжреберна невралгія, та інші невралгії; і церебрально-судинні розлади, зумовлені гострим або хронічним церебросудинним порушенням, такі як церебральний інфаркт, субарахноїдальний кроволив або набряк мозку.

Сполуки винаходу можуть бути використані для лікування вищезгаданих станів, а також для вазодилатації, скорочення гладкого м'яза, бронхостенозу, захворювань головного мозку, таких як судинні розлади, наприклад, порушення кровотоку, викликані вазодилатацією, і ангіоспастичних захворювань, таких як стенокардія, васкулярний головний біль, мігрень і хвороба Рейно; легеневої гіпертензії і системної гіпертензії; і невропатологічних порушень, що включають хворобу Паркінсона і хворобу Альцгеймера; модуляції серцево-судинної системи; профілактики і лікування наслідків інсульту (Aporplexia cerebri), таких як «удар» або церебральна ішемія; і для регуляції розладів кишечника, що характеризуються порушеннями серотонінергічної системи, а також порушеннями вуглеводного обміну.

Сполуки можуть бути також корисні у лікуванні множини інших станів, що включають: пов'язані зі стресом соматичні розлади; зумовлену рефлексом симпатичну дистрофію, таку як синдром плеча; порушення функції сечового міхура, такі як цистит, гіперрефлексія стискувача сечового міхура і нетримання сечі; і біль або ноцицептивність, властивий або пов'язаний з будь-яким з вищезгаданих станів, особливо трансмісію болю в мігрень.

Для лікування деяких станів може бути бажаним застосування сполук винаходу разом з іншим фармакологічно активним засобом. Сполуки винаходу можуть бути представлені разом з іншим лікарським засобом у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування. Такі комбіновані препарати можуть бути, наприклад, у формі упаковки, що складається з двох частин.

Додатковий аспект винаходу включає сполуки винаходу в комбінації з або іншим антагоністом 5-HT і/або SSRI, наприклад, антагоністом 5-HT<sub>3</sub>, таким як ондансетрон, гранісетрон, тропісетрон або затисетрон. Сполуки винаходу можуть бути також введені в комбінації з протизапалювальним кортикостероїдом, таким як дексаметазон. Сполуки винаходу можуть бути також введені в комбінації з хіміотерапевтичним засобом, таким як алкілюючий агент, антиметаболіт, мітотичний інгібітор або цитотоксичний антибіотик, які розкриті вище. У такій комбінації придатними будуть загальнорозповсюджені доступні дозовані форми відомих лікарських засобів.

Відповідно до іншого або альтернативного аспекту у винаході пропонуються сполуки винаходу для використання у виробництві лікарського препарату для лікування або профілактики фізіологічних розладів, пов'язаних з надлишком або відсутністю серотоніну, наприклад, серотонінергічною гіпофункцією або гіперфункцією.

У винаході також пропонуються способи лікування або профілактики фізіологічних розладів, пов'язаних з надлишком або відсутністю серотоніну, наприклад, серотонінергічною гіпофункцією або гіперфункцією, при цьому спосіб включає введення пацієнту, за необхідності, ефективної кількості сполуки винаходу або композиції, що містить сполуку винаходу.

Для лікування і профілактики мігрені сполуки винаходу можуть бути використані разом з іншими

засобами проти мігрені, такими як ерготаміни або агоністи 5-HT<sub>1</sub>, особливо суматриптан або ризатриптан. Подібним чином, для лікування поведінкової гіпералгезії сполуки винаходу можуть бути використані разом з антагоністом N-метил D-аспартату (NMDA), таким як дизоцилпін.

Потрібно також брати до уваги, що для лікування або профілактики депресії і/або тривоги сполуки винаходу можуть бути використані в комбінації з антидепресантом або засобом проти тривоги. Відповідні класи антидепресантів для використання у винаході включають: інгібітори зворотного захоплення норепінефрину, вибірково діючі інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інгібітори моноаміноксидази, оборотно діючі інгібітори моноаміноксидази, інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну, антагоністи кортикотропін вивільняючого фактора (CRF) (КВФ), антагоністи і атипічні антидепресанти β-адренорецептора. Інший клас антидепресантів для використання в даному винаході включає норадренергічні і специфічні серотонінергічні антидепресанти, такі як міртазапін. Відповідні приклади інгібіторів зворотного захоплення норепінефрину включають амітриптилін, кломіпрамін, докsepін, іміпрамін, триміпрамін, амоксапін, дезипрамін, мапротилін, нортриптилін, ребоксетин і протриптилін, і їх фармацевтично прийнятні солі. Відповідні приклади вибірково діючих інгібіторів зворотного захоплення серотоніну включають флуоксетин, флувоксамін, пароксетин і сертралін і їх фармацевтично прийнятні солі. Відповідні приклади інгібіторів моноаміноксидази включають ізокарбоксамід, фенелзин, транілципромаїн і селегін, і їх фармацевтично прийнятні солі. Відповідні приклади оборотно діючих інгібіторів моноаміноксидази включають моклобемід і його фармацевтично прийнятні солі. Відповідні приклади інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну включають венлафаксин і його фармацевтично прийнятні солі. Відповідні приклади антагоністів кортикотропін вивільняючого фактора (КВФ) включають сполуки, розкриті в описі міжнародних патентів: WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676 і WO 94/13677. Відповідні приклади атипічних антидепресантів включають бупропіон, літій, нефазедон, сибутрамін, тразодон і вілоксазин і їх фармацевтично прийнятні солі. Інші антидепресанти для використання у винаході включають адинозолам, алапроклат, амінептин, комбінацію амітриптилін/хлордіазепоксид, атипабезол, азаміансерин, базинаприн, фефуралін, біфемелан, бінодалін, біпенамол, брофаромін, бупропіон, карбоксазон, церикламін, ціанопрамін, цимоксатон, циталопрам, клемепрол, кловоксамін, дазепініл, деанол, демексиптилін, дибензепін, дотіепін, дроксидопа, енефексин, сетазолам, етоперидон, фемоксетин, фенгабін, фезоламін, флуотрацен, ідазоксан, індалпін, інделоксазин, іприндол, левопротилін, літоксетин, лофепрамін, медифоксамін, метапрамін, метраліндол, міансерин, мілнаципран, мінаприн, міртазапін, монтирелін, небрацетам, нефопам, ніаламід, номіфензин, норфлуоксетин, оротирелін, оксафлоран, піназепам, піриндол, пізотилін, ритасерин, роліпрам, серклоремін, сетиптилін, сибутрамін, сульбутиамін,

сульприд, тенілоксазин, тозалінон, тимоліберин, тіанептин, тифлукарбін, тофенацин, тофізопам, толоксатон, томоксетин, вераліприд, віквалін, зимелідін і зометапін, і їх фармацевтично прийнятні солі, і трав'яний настій St. John або Hypericum perforatum або їх екстракти. Переважні антидепресанти включають вибірково діючі інгібітори зворотного захоплення серотоніну, особливо флуоксетин, флувоксамін, пароксетин і сертралін і їх фармацевтично прийнятні солі.

Придатні для використання у винаході класи лікарських засобів проти тривоги включають бензодіазепіни та агоністи або антагоністи 5-HT<sub>1A</sub>, особливо неповні агоністи 5-HT<sub>1A</sub> і антагоністи кортикотропін вивільняючого фактора (КВФ). Крім бензодіазепінів, інші відповідні класи лікарських засобів проти тривоги являють собою небензодіазепінові седативно-гіпнотичні засоби, такі як золпідем; лікарські засоби, що стабілізують настрій, такі як клобазам, габапентин, ламотригін, лореклезол, окскарбамазепін, стирипентол і вігабатрин; і барбітурати. Придатні для використання у винаході бензодіазепіни включають алпразолам, хлордизепоксид, клоназепам, хлоразепат, діазепам, галазепам, лорезепам, оксазепам і празепам, і їх фармацевтично прийнятні солі. Відповідні приклади агоністів або антагоністів 5-HT<sub>1A</sub> для використання в даному винаході включають особливо неповні агоністи 5-HT<sub>1A</sub>: бупірон, флезіноксан, гепірон, іпсапірон і піндолол, і їх фармацевтично прийнятні солі. Інший клас лікарських засобів проти тривоги, призначених для використання в даному винаході, являють собою сполуки, що мають мускариново-холінергічну активність. Придатні в даному класі сполуки включають антагоністи m1 мускариново-холінергічного рецептора, такі як сполуки, розкриті в описі Європейських патентів №№ 0709093, 0709094 і 0773021, і в описі міжнародного патенту № WO 96/12711. Інший клас лікарських засобів проти тривоги, призначених для використання в даному винаході, являють собою сполуки, діючі на канали. Придатні в такому класі сполуки включають карбамазепін, ламотригін і валпроат і їх фармацевтично прийнятні солі.

Тому відповідно до додаткового аспекту винаходу запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку винаходу і антидепресант або лікарський засіб проти тривоги разом зонайменше з одним фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом.

Придатні для застосування антипсихотичні засоби в комбінації зі сполуками винаходу включають фенотіазини, наприклад, хлорпромазин, мезоридазин, тіоридазин, ацетофеназин, флуфеназин, перфеназин і трифлуоперазин; тіоксантени, наприклад, хлорпротиксен або тіотиксен; гетероциклічні дибензазепіни, наприклад, клозапін і оланзапін; бутирофенони, наприклад, галоперидол; дифенілбутилпиперидини, наприклад, пімозид; та індолони, наприклад, моліндолен. Інші антипсихотичні засоби включають локсапін, сульприд і рисперідон. Потрібно мати на увазі, що антипсихотичні засоби при застосуванні в комбінації зі сполуками винаходу можуть бути у формі фармацевтично прийнятної солі, наприклад, такої як хлорпромазину гідрохлорид, мезоридазину безилат,

тіоридазину гідрохлорид, ацетопфеназину малеат, флуфеназину гідрохлорид, флурфеназину енатат, флуфеназину, трифлуоперазину гідрохлорид, тіотиксену гідрохлорид, галоперидолу деканоат, локсапіну сукцинат і моліндону гідрохлорид. Перфеназин, хлорпротиксен, клозапін, оланзапін, галоперидол, пімозид і рісперидон звичайно використовують в несольовій формі.

Інші класи антипсихотичних засобів, що застосовуються в комбінації зі сполуками винаходу, включають антагоністи дофамінергічних рецепторів, особливо антагоністи дофамінергічних рецепторів D2, D3 і D4 і агоністи m1 мускаринового рецептора. Прикладом антагоніста дофамінергічного рецептора D3 є сполука PNU-99194A. Прикладом антагоніста дофамінергічного рецептора D4 є PNU-101387. Прикладом агоніста m1 мускаринового рецептора є ксаномелін.

Інший клас антипсихотичних засобів, що використовуються в комбінації зі сполуками винаходу, являють собою антагоністи рецептора 5-HT<sub>2A</sub>, приклади яких включають MDL 100907 і фанансерин. У комбінації зі сполукою винаходу використовуються також антагоністи серотоніну і дофаміну (SDA), які, як передбачається, володіють комбінованою антагоністичною активністю відносно рецептора 5-HT<sub>2A</sub> і дофамінергічного рецептора, їх приклади включають оланзапін і зиперазидон.

Тому відповідно до додаткового аспекту винаходу запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку винаходу і антипсихотичний засіб разом щонайменше з одним фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом.

Сполуки винаходу та інші фармацевтично активні засіб можуть бути введені пацієнту одночасно, послідовно або в комбінації. Потрібно враховувати, що при застосуванні комбінації винаходу сполука винаходу та інша фармацевтично активна речовина можуть бути в одному і тому ж фармацевтично прийнятному носії і тому вводяться одночасно. Вони можуть бути в окремих фармацевтичних носіях у вигляді традиційних дозованих форм для перорального введення, які вводять одночасно. Термін «комбінація» додатково відноситься до випадку, коли сполуки знаходяться в окремих дозованих формах і вводяться послідовно.

Сполуки винаходу можуть бути введені пацієнтам (тваринам і людям), за необхідності такого лікування, в дозах, що забезпечують оптимальну фармацевтичну ефективність. Потрібно враховувати, що необхідна для використання доза в будь-якому окремому застосуванні буде змінюватись від пацієнта до пацієнта і залежати не тільки від конкретно вибраної сполуки або композиції, але також і від способу введення, природи захворювання, що піддається лікуванню, віку і стану пацієнта, супутньої лікарської терапії або особливостей харчування пацієнта та інших факторів, визнаних фахівцями в даній галузі, причому відповідна доза зрештою знаходиться на розсуді лікуючого лікаря.

У лікуванні стану, пов'язаного з надлишком або відсутністю серотоніну, наприклад, серотонінергічною гіпофункцією або гіперфункцією, відповідний рівень дози буде звичайно складати на день приблизно від 0,001 до 50мг/кг маси тіла па-

цієнта, при цьому її можна вводити у вигляді одноразової дози або багаторазовими дозами. Рівень дози переважно буде складати приблизно від 0,01 до приблизно 25мг/кг на день; більш переважно приблизно від 0,05 до приблизно 10мг/кг на день. У лікуванні або профілактиці порушення центральної нервової системи відповідний рівень дози складає, наприклад, приблизно від 0,001 до 10мг/кг на день, переважно приблизно від 0,005 до 5мг/кг на день і особливо приблизно від 0,01 до 1мг/кг на день. Сполуки можуть бути введені по схемі від 1 до 4 разів на день, переважно один або два рази на день.

Потрібно враховувати, що кількість сполуки винаходу, необхідна для застосування в будь-якій терапії, буде змінюватись і залежати не тільки від конкретно вибраних сполук або композиції, але також від способу введення, природи захворювання, і, зрештою, буде знаходитись на розсуді лікуючого лікаря.

Композиції і комбіновані лікарські засоби винаходу можуть бути введені в комбінації з різними фармацевтичними ексципієнтами, що включають стабілізатори, носії, і/або у вигляді розкритих в даному описі препаратів, включених в желатинові капсули.

Водні композиції даного винаходу включають ефективну кількість пептидів винаходу, розчинених або диспергованих у фармацевтично прийнятному носії або водному середовищі.

Термін «фармацевтично або фармакологічно прийнятний» включає молекулярні частинки і композиції, які не дають оборотну, алергічну або іншу несприятливу реакцію при введенні тварині або людині, коли воно є необхідним. Термін «фармацевтично прийнятний носій» включає будь-який і всі розчинники, дисперсійне середовище, покриття, бактерицидні і протигрибкові засоби, ізотонічні засоби і речовини, що уповільнюють всмоктування лікарського засобу, і т.д. Використання такого середовища і засобів для фармацевтичних активних речовин добре відоме в даній галузі. В тому випадку, коли традиційне середовище або засіб несумісні з активним інгредієнтом, його використання в лікарських композиціях підлягає розгляду. У композиції можуть бути також включені додаткові активні інгредієнти.

Препарати для введення людині повинні задовольняти стандартам стерильності, пірогенності, загальної безпеки і чистоти, які відповідають біологічним стандартам Відомства з харчових продуктів і лікарських препаратів (FDA).

Композиції і композиції для комбінованої терапії за винаходом потім звичайно готують у вигляді препаратів для парентерального введення, наприклад для ін'єкцій, що проводяться внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно, в осередкове ураження або навіть внутрішньочеревинно. Препарат водної композиції, що містить композицію винаходу або активний компонент, або інгредієнт, буде добре відомий фахівцям в даній галузі в світі даного опису. Такі композиції можуть бути звичайно одержані у формі ін'єкційних препаратів, якими можуть бути або рідкі розчини, або суспензії; можуть бути також одержані тверді форми,

придатні для приготування розчинів або суспензій додаванням рідини перед ін'єкцією; і препарати можуть бути також емульговані.

Придатні для ін'єкцій фармацевтичні форми включають стерильні водні розчини або дисперсії; препарати, що включають кунжутну олію, арахісову олію або водний розчин пропіленгліколю; і стерильні порошки для екстемпорального приготування стерильних ін'єкційних розчинів або дисперсій. Форма повинна бути стерильною у всіх випадках і повинна бути текучою до такої міри, щоб вона легко поступала в шприц. Вона повинна бути стійкою в умовах виробництва і зберігання і повинна бути застережена від забруднюючої дії мікроорганізмів, таких як бактерії і гриби.

Розчини активних сполук у вигляді вільної основи або фармакологічно прийнятних солей можуть бути одержані у воді, відповідним чином змішані з поверхнево-активною речовиною, такою як гідроксипропілцелюлоза. Можуть бути також приготовані дисперсії в гліцерині, рідких поліетиленгліколях і їх сумішах і в оліях. Вказані препарати у звичайних умовах зберігання і застосування містять консервант, що запобігає зростанню мікроорганізмів.

Лікарські або фармакологічні композиції даного винаходу будуть звичайно містити ефективну кількість компонента(ів) комбінованої лікарської терапії, розчиненого(их) або диспергованого(их) у фармацевтично прийнятному середовищі. Фармацевтично прийнятне середовище або носії включають будь-який і всі розчинники, дисперсійне середовище, покриття, бактерицидні і протигрибкові засоби, ізотонічні засоби і речовини, що уповільнюють всмоктування, і т.д. Використання такого середовища і засобів для фармацевтичних активних речовин добре відомо в даній галузі. У терапевтичні композиції даного винаходу можуть бути також включені додаткові активні інгредієнти.

Препарат фармацевтичних або фармакологічних композицій відомий фахівцям в даній галузі в світлі даного опису. Звичайно такі композиції можуть бути приготовані у вигляді ін'єкційних препаратів, якими можуть бути або рідкі розчини або суспензії; твердих форм, придатних для приготування розчину, або суспензії в рідині перед ін'єкцією; у вигляді таблеток або інших твердих речовин для перорального введення; у вигляді капсул з відстроченим вивільненням; або в будь-якій іншій формі, що звичайно використовується, яка включає креми, лосьйони, полоскання для рота, леткі препарати і т.д.

Стерильні ін'єкційні розчини приготують включенням активних сполук в необхідній кількості у відповідний розчинник з різними іншими вищепереліченими інгредієнтами, якщо вони необхідні, і подальшою стерилізацією фільтруванням. Дисперсії звичайно готують включенням різних стерилізованих активних інгредієнтів в стерильний носій, що містить основне дисперсійне середовище і необхідні інші інгредієнти з вищеперелічених. У випадку використання стерильних порошоків для приготування стерильних ін'єкційних розчинів, переважні методи приготування являють собою вакуумне сушіння і сушіння виморожуванням, які дають порошок активного інгредієнта і додаткового

необхідного інгредієнта з їх заздалегідь одержаного фільтруванням стерильного розчину.

Розглядається також препарат більш або сильно концентрованих розчинів для внутрішньом'язового введення. У цьому випадку переважне використання як розчинника ДМСО, оскільки він забезпечує швидке проникнення, що доставляє високі концентрації активної(их) сполук(и) або засобу(ів) до невеликої ділянки.

Стерильні препарати, такі як промивні рідини на основі фізіологічних розчинів, можуть бути також корисні, для очищення певної поверхні ділянки тіла, що оперується хірургами, лікуючими лікарями або медико-санітарними працівниками. Лікарські препарати відповідно до даного винаходу можуть бути також реконститутовані у форму рідини для полоскання рота разом з протигрибковими засобами. Розглянуті також дозовані форми для інгаляції. Лікарські препарати винаходу можуть бути також приготовані у формах, придатних для місцевого введення, таких як креми і лосьйони.

Придатні для використання в такому розчині консерванти включають бензалконійхлорид, бензетонійхлорид, хлорбутанол, тимерозаль і подібні сполуки. Відповідні буфери включають борну кислоту, бікарбонат натрію і калію, борати натрію і калію, карбонат натрію і калію, ацетат натрію, біфосфат натрію і подібні сполуки в кількості, достатній для підтримання рН при значенні приблизно від 6 до 8 і переважно приблизно від 7 до 7,5. Відповідні тонізуючі засоби являють собою декстран 40, декстран 70, декстразу, гліцерин, хлорид калію, пропіленгліколь, хлорид натрію і подібні сполуки з тим, щоб еквівалент хлориду натрію в оптимальному розчині знаходився в діапазоні 0,9 плюс або мінус 0,2%. Відповідні антиоксиданти і стабілізатори включають бісульфіт натрію, метабісульфіт натрію, тіосульфат натрію, тіосечовину і подібні сполуки. Відповідні зволожуючі і освітлювальні засоби включають полісорбат 80, полісорбат 20, полксамер 282 і тилоксапол. Відповідні засоби для підвищення в'язкості включають декстран 40, декстран 70, желатин, гліцерин, гідроксіетилцелюлозу, гідроксиметилпропілцелюлозу, ланолін, метилцелюлозу, вазелін, поліетиленгліколь, полівініловий спирт, полівінілпіролідон, карбоксиметилцелюлозу і подібні сполуки.

Після приготування лікарські засоби потрібно вводити способом, сумісним з дозованою формою, і в такій кількості, яка є фармакологічно ефективною. Препарати легко вводяться у вигляді множини дозованих форм, описаних вище, таких як тип вищезгаданих ін'єкційних розчинів, але можуть бути також використані капсули, що вивільняють лікарський засіб, і подібні.

У даному контексті кількість активного інгредієнта і об'єм підлягаючої введенню композиції залежать від тварини-хазяїна, що піддається лікуванню. Точні кількості активної сполуки, необхідні для введення, залежать від оцінки практикуючого лікаря і є властивими виключно кожному індивідууму.

Звичайно використовується мінімальний об'єм композиції, необхідний для диспергування активної сполуки. Відповідні схеми введення лікарського засобу будуть змінюватись, але звичайно спочатку

повинні бути охарактеризовані введенням сполуки і контролем результатів і потім введенням додаткових контрольних доз з подальшими проміжками. Для парентерального введення потрібно приготувати, наприклад, відповідним чином забуферений і, якщо необхідно, ізотонічний водний розчин, і використати його для внутрішньовенного, внутрішньом'язового, підшкірного або навіть внутрішньочеревинного введення. Одна доза може бути розчинена в 1 мл ізотонічного розчину NaCl і/або додана до 1000мл рідини для гіподермолізу або введена парентерально в передбачувану ділянку інфузії [див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences 15th Edition, pages 1035-1038 і 1570-1580].

У деяких варіантах здійснення активні сполуки можуть бути введені перорально. Таке введення передбачається для засобів, які звичайно є резистентними або ним надана резистентність до протеолізу гідролітичними травними ферментами. Передбачається, що такі сполуки включають хімічно модельовані або модифіковані засоби; декстрообертаючі пептиди; і пептидні і ліпосомні препарати у вигляді капсул з відстроченим вивільненням для уникнення розщеплення пептидази і ліпази.

Фармацевтично прийнятні солі включають адитивні солі кислоти, утворені з неорганічними кислотами, такими як, наприклад, хлористоводнева, бромистоводнева, борна, фосфорна, сірчана кислота або фосфорні кислоти, або з такими органічними кислотами як, наприклад, оцтова, щавлева, винна, малеїнова, фумарова, лимонна, янтарна, мезильна, мигдалева, бензойна, аскорбінова, метансульфонова,  $\alpha$ -кетоглутарова,  $\alpha$ -гліцерофосфорна, глюкозо-1-фосфорна кислота і подібні. Солі, утворені з вільними карбоксильними групами, можуть бути також одержані з неорганічних основ, таких як, наприклад, гідроксиди натрію, калію, амонію, кальцію, магнію або заліза (III), і з таких органічних основ, як ізопропіламін, триметиламін, гістидин, прокаїн і подібних. Інші приклади фармацевтично прийнятних солей включають четвертинні похідні сполук формули (I), такі як, наприклад, сполуки, кватернізовані сполуками  $R_x-T$ , де  $R_x$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, феніл- $C_{1-6}$ алкіл або  $C_{5-7}$ циклоалкіл і T являє собою радикал, відповідний аніону кислоти. Відповідні приклади  $R_x$  включають метил, етил і n- та ізопропіл; і бензил і фенетил. Відповідні приклади T включають галогенід, наприклад, хлорид, бромід або йодид. Ще інші приклади фармацевтично прийнятних солей включають також внутрішні солі, такі як N-оксиди.

Носій може також являти собою розчинник або дисперсійне середовище, що містить, наприклад, воду, етанол, поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь і рідкий поліетиленгліколь і подібні речовини), їх відповідні суміші і рослинні олії. Належна текучість може бути підтримана, наприклад, за рахунок використання покриття, такого як лецитинове, підтримання необхідного розміру частинок у випадку дисперсії або за рахунок використання поверхнево-активних речовин. Запобігання впливу мікроорганізмів може бути здійснене за рахунок використання різних бактерицидних і протигрибкових засобів, наприклад, парабенів, хлорбутанолу,

фенолу, сорбінової кислоти, тимерозалу і подібних речовин. У багатьох випадках буде переважним включення ізотонічних засобів, наприклад, цукру або хлориду натрію. Пролонговане всмоктування ін'єкційних композицій може бути досягнуте використанням в композиціях засобів, що уповільнюють всмоктування, наприклад, моностеарату алюмінію і желатину.

Стерильні ін'єкційні розчини приготують включенням активних сполук у необхідній кількості у відповідний розчинник з різними іншими вищепереліченими інгредієнтами, якщо вони необхідні, і подальшою стерилізацією фільтруванням. Дисперсії звичайно приготують включенням різних стерилізованих активних інгредієнтів в стерильний носій, що містить основне дисперсійне середовище і необхідні інші інгредієнти з вищеперелічених. У випадку використання стерильних порошків для приготування стерильних ін'єкційних розчинів, переважні методи одержання являють собою вакуумне сушіння і сушіння виморожуванням, які дають порошок активного інгредієнта і додаткового необхідного інгредієнта з їх заздалегідь приготованого фільтруванням стерильного розчину.

Розглядається також препарат більш або сильно концентрованих розчинів для прямої ін'єкції, де розглядається використання як розчинник ДМСО, оскільки він забезпечує дуже швидке проникнення, що доставляє високі концентрації активних сполук до невеликої ділянки.

Після приготування розчини потрібно вводити способом, сумісним з дозованою формою, і в такій кількості, яка є терапевтично ефективною. Препарати легко вводяться у вигляді множини дозованих форм, таких як тип вищезгаданих ін'єкційних розчинів, але можуть бути також використані капсули, що вивільняють лікарський засіб, і подібні дозовані форми.

Для парентерального введення у водному розчині, у разі необхідності, розчин повинен бути, наприклад, відповідним чином забуферений, і рідкий розріджувач спочатку роблять ізотонічним з використанням достатньої кількості фізіологічного розчину або глюкози. Такі спеціальні водні розчини є особливо придатними для внутрішньовенного, внутрішньом'язового, підшкірного і внутрішньочеревинного введення. У цьому випадку стерильне водне середовище, яке може бути використане, відоме фахівцям в даній галузі в світлі даного опису.

Крім сполук, приготованих для парентерального введення, такого як внутрішньовенне або внутрішньом'язове введення, інші фармацевтично прийнятні форми включають, наприклад, таблетки або інші тверді речовини для перорального введення; ліпосомні препарати; капсули з відстроченим вивільненням; і будь-яку іншу форму, що традиційно використовується, включаючи креми.

Додаткові препарати, придатні для інших способів введення, включають супозиторії. Традиційні зв'язувальні речовини і носії для супозиторіїв можуть включати, наприклад, поліалкіленгліколи або тригліцериди; такі супозиторії можуть бути утворені з сумішей, що містять активний інгредієнт в діапазоні від 0,5% до 10%, переважно 1%-2%.

Препарати для перорального введення включають такі ексципієнти, що звичайно використовуються, як, наприклад, фармацевтично чисті маніт, лактоза, крохмаль, стеарат магнію, натрійсахарин, целюлоза, карбонат магнію і подібні речовини. Такі композиції приймають форму розчинів, суспензій, таблеток, пілюль, капсул, препаратів з уповільненим вивільненням або порошків.

У деяких певних варіантах здійснення фармацевтичних композицій для перорального введення будуть включати інертний розріджувач або засвоюваний істивний носій, або вони можуть бути взяті в тверду або м'яку желатинову капсулу, або вони можуть бути пресовані в таблетки, або вони можуть бути включені безпосередньо в їжу харчового раціону. Для перорального терапевтичного введення активні сполуки можуть бути включені з ексципієнтами і використані у формі таблеток, що проковтуються, щічних таблеток, пастилок, капсул, еліксирів, суспензій, сиропів, облаток і подібних форм. Такі композиції і препарати повинні містити щонайменше 0,1% активної сполуки. Процентний вміст активної сполуки в композиціях і препаратах може, звичайно, змінюватись і може звичайно складати приблизно від 2 до приблизно 75% від маси одичинної форми препарату або переважно 25-60%. Кількість активних сполук в таких терапевтично корисних композиціях є такою, щоб було одержане відповідне дозування.

Таблетки, пастилки, пілюлі, капсули і подібні дозовані форми можуть також містити наступні компоненти: зв'язувальна речовина, така як трагакантова камедь, гуміарабік, кукурудзяний крохмаль або желатин; ексципієнти, такі як дикальційфосфат; дезінтегрант, такий як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, альгінова кислота і подібна речовина; лубрикант, такий як стеарат магнію; і може бути доданий підсолоджувач, такий як сахароза, лактоза або сахарин, або коригент, такий як м'ята перцева, масло грушанки або вишневий коригент. Коли одичинна дозована форма являє собою капсулу, вона може містити, в доповнення до речовин вищезгаданого типу, рідкий носій. Різні інші речовини можуть бути присутніми у вигляді покриттів або для модифікації іншим чином фізичної форми дозованої одичини. Так, наприклад, таблетки, пілюлі або капсули можуть бути покриті шелаком, цукром або обома з вказаних речовин. Сироп еліксиру може містити активні сполуки, сахарозу як підсолоджувач, метил- і пропілпарабени як консерванти, барвник і коригент, такий як вишневий або апельсиновий.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть бути використані у формі фармацевтичного препарату, наприклад в твердій, напівтвердій або рідкій формі, що містить одну або більше сполук винаходу як активний інгредієнт в суміші з органічним або неорганічним носієм або ексципієнтом, придатним для зовнішнього, внутрішнього або парентерального застосування. Активний інгредієнт може бути змішаний, наприклад, зі звичайними нетоксичними фармацевтично прийнятними носіями таблеток, гранул, капсул, супозиторіїв, розчинів, емульсій, суспензій і будь-якої іншої придатної для використання форми. Як носії можуть бути використані вода, глюкоза, лак-

тоза, аравійська камедь, желатин, маніт, паста на основі крохмалю, трисилікат магнію, тальк, кукурудзяний крохмаль, кератин, колоїдний кремнезем, картопляний крохмаль, сечовина та інші носії, придатні для використання у виробництві препаратів в твердій, напівтвердій або рідкій формі, і можуть бути додатково використані допоміжні засоби, стабілізатори, загусники і забарвлюючі речовини і віддушки. Активну цільову сполуку включають у фармацевтичну композицію в кількості, достатній для одержання необхідної дії на хід розвитку або стан захворювання.

Для приготування твердих композицій, таких як таблетки, основний активний інгредієнт змішують з фармацевтичним носієм, наприклад, традиційними таблетуючими інгредієнтами, такими як кукурудзяний крохмаль, лактоза, сахароза, сорбіт, тальк, стеаринова кислота, стеарат магнію, дикальційфосфат або камедь, та іншими фармацевтичними розріджувачами, наприклад, водою, з утворенням твердої, заздалегідь приготованої композиції, що містить однорідну суміш сполуки винаходу або її нетоксичної фармацевтично прийнятної солі. Посилання на заздалегідь приготовану однорідну композицію означає, що активний інгредієнт рівномірно диспергований в композиції з тим, щоб композиція могла бути легко поділена на рівні ефективні одичинні дозовані форми, такі як таблетки, пілюлі і капсули. Потім тверду, заздалегідь приготовану композицію поділяють на одичинні дозовані форми вищезгаданого типу, що містять від 0,1 до приблизно 500мг активного інгредієнта винаходу. Таблетки або пілюлі нової композиції можуть бути покриті або іншим чином складені з одержанням дозованої форми, що дає вигоду пролонгованої дії. Таблетка або пілюля може містити, наприклад, внутрішній дозований і зовнішній дозований компонент, при цьому останній з вказаних компонентів знаходиться у формі оболонки над основою. Два компоненти можуть бути розділені ентросолюбільною оболонкою, яка служить для опору дезінтеграції в шлунку і дозволяє внутрішньому компоненту поступати у незмінену вигляді в дванадцятипалу кишку або вивільнятись уповільнено. Для таких ентросолюбільних оболонок або покриттів може бути використана множина безліч речовин, що включають ряд полімерних кислот і суміші полімерних кислот з такими речовинами, як шелак, цетиловий спирт і ацетат целюлози.

Рідкі форми, в які можуть бути включені композиції винаходу для перорального введення або ін'єкцій, включають водний розчин, сиропи, яким наданий відповідний смак, водні або масляні суспензії і емульсії з прийнятними оліями, такими як бавовняна олія, кунжутна олія, кокосова олія або арахісова олія, або з солубілізуючим або емульгуючим засобом, придатним для внутрішньовенного застосування, а також еліксири і подібні фармацевтичні наповнювачі. Придатні диспергуючі або суспендуєчі засоби для водних суспензій включають синтетичні і природні смоли, такі як трагакант, гуміарабік, альгінат, декстран, натрійкарбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, полівінілпіролідон або желатин.



Композиції для інгаляції або інсуфляції включають розчини і суспензії у фармацевтично прийнятних водних або органічних розчинниках, або їх суміші, і порошки. Рідкі або тверді композиції можуть містити придатні вищезгадані фармацевтично прийнятні ексципієнти. Композиції переважно вводять перорально або назально для місцевої або системної дії. Композиції у переважно стерильних фармацевтично прийнятних розчинниках можуть бути розпилені за допомогою інертних газів. Розпилені розчини можна вдихати безпосередньо з аерозольного інгалятора, або аерозольний інгалятор може бути прикріплений до маски на обличчі, з тампону або дихального апарату з переривистим надмірним тиском. Композиції розчину, суспензії або порошку можуть бути переважно введені перорально або назально з пристосувань, що доставляють препарат відповідним шляхом.

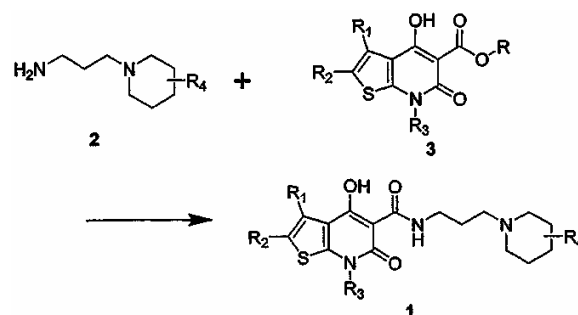
Для лікування вищезгаданих клінічних станів і захворювань сполука даного винаходу може бути введена перорально, місцево, парентерально, інгаляцією або ректально в дозованих одиницях препаратів, що містять традиційні нетоксичні фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти і наповнювачі. Термін «парентеральний», що використовується в даному описі, включає підшкірні ін'єкції, внутрішньовенне, внутрішньом'язове, внутрішньогрудинне введення або методики вливання.

На подальших схемах синтезу і в прикладі(ах) показані способи одержання сполук даного винаходу. Наступні схеми, приклади і біологічні дані

надані тільки з метою ілюстрації винаходу, а не для обмеження об'єму або суті винаходу.

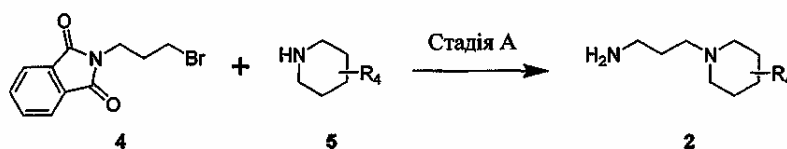
Синтез нових сполук тієнопіридинону

Нові похідні тієнопіридинону загальної структури 1, розкритої в даному описі, синтезували показаною нижче реакцією поєднання між 3-(піперидин-1-іл)пропан-1-аміном (2) і складним ефіром (3).



Одержання заміщеного або незаміщеного 3-(піперидин-1-іл)пропан-1-аміну (2) може бути здійснено через стадію А, показану на схемі 1. Взаємодією N-(3-бромпропіл)фталіміду (4) із заміщеним або незаміщеним піперидином (5) і подальшим видаленням фталімідної групи з використанням гідрату гідрозину одержують сполуку 2 з високим виходом.

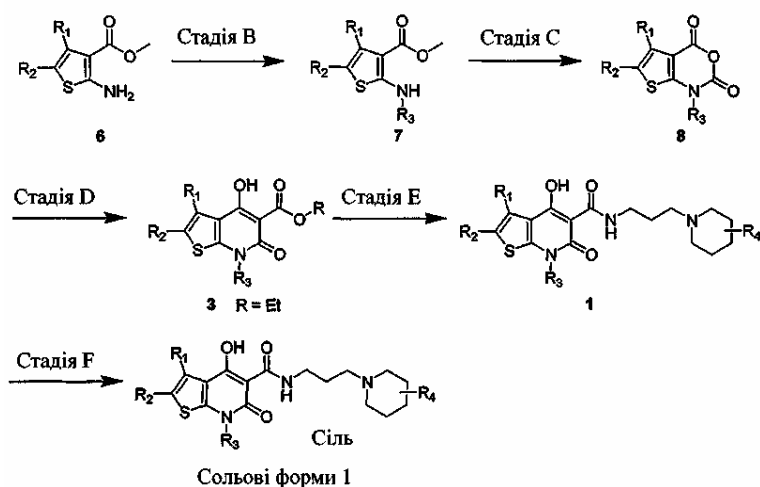
Схема 1



Синтез нових похідних тієнопіридинону і його солей показаний на схемі 2. Відновлювальним алкілюванням заміщеного або незаміщеного 2-амінотіофен-3-карбоксилату (6) альдегідом або кетоном на стадії В одержували алкілований продукт 7. Гідроліз продукту 7 і подальша взаємодія з трифосгеном на стадії С приводили до утворення ангідриду 8 з високою хімічною активністю. Термічна реакція ангідриду 8 з діетилмалонатом в лужному середовищі на стадії D приводила до утворення складного ефіру (3, R=Et), який при нагріванні у присутності сполуки 2 з то-

луолом як розчинником на стадії Е забезпечував одержання сполуки 1 у формі його вільної основи. Утворення сольових форм сполуки 1 на стадії F з використанням неорганічних кислот (таких як хлористоводнева кислота), органічних кислот (таких як малеїнова кислота, лимонна кислота і янтарна кислота) або металевих основ (таких як гідрид натрію і трет-бутоксид калію) передбачало одержання солей відповідної неорганічної кислоти (гідрохлорид), органічної кислоти (малеат, цитрат і сукцинат) або металевих солей (натрію і калію).

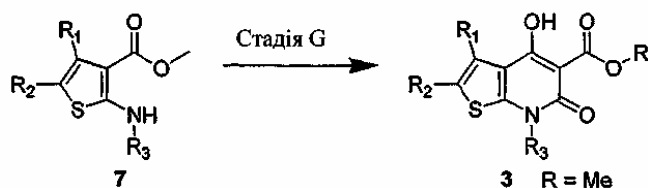
Схема 2



Одержання основного проміжного продукту (3, R=Me) може бути альтернативно здійснене на стадії G схеми 3. В результаті утворення амиду сполуки 7 з використанням етил-3-хлор-3-

оксопропіонату і триетиламіну і подальшої внутрішньомолекулярної реакції конденсації у присутності метоксиду натрію відбувалось перетворення у сполуку 3 з більш високими виходами.

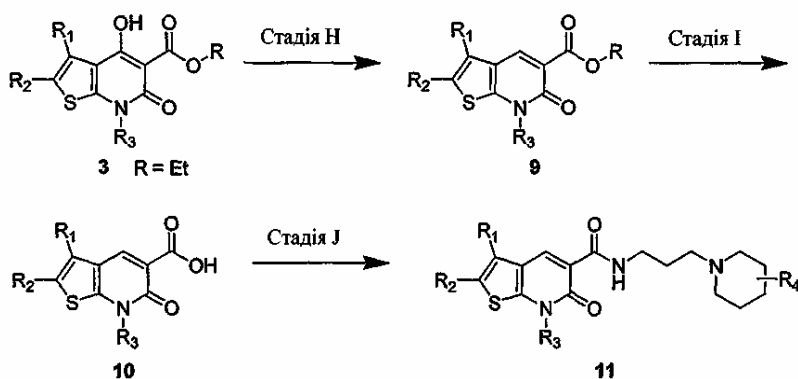
Схема 3



На схемі 4 показане одержання дезоксипохідного 11. На стадії H складний ефір 3 спочатку перетворювали в його метансульфонатне похідне, яке піддавали відновлювальному розщепленню з використанням цинкового пилю і крижаної оцтової кислоти при кип'ятінні зі зворотним холо-

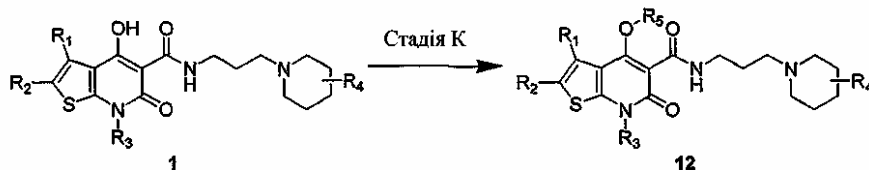
дильником, одержуючи складний ефір 9. Гідролізом сполуки 9 на стадії I і подальшим утворенням амиду на стадії J з використанням сполуки 2 одержували дезоксіаналог 11 з прийнятними виходами.

Схема 4



Дериватизація гідроксильної групи сполуки 1 може бути здійснена на стадії До схеми 5. Обробка сполуки 1н-бутиллітєм при низькій температурі і потім електрофілом (таким як метилйодид,

етилхлорформіат і піваліновий ангідрид) приводила до утворення відповідного похідного (простий метиловий ефір, етилкарбонат і півалат).



## Приклад 1

Гідрохлоридна сіль 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізобутил-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-б]піридин-5-карбоксаміду

Стадія А: Одержання 3-(піперидин-1-іл)пропан-1-аміну

Суміш N-(3-бромпропіл)фталіміду (5,40г, 20,1ммоль) і піперидину (10мл) нагрівали при 80°C; через 15хв. реакційна суміш затвердівала. Одержану тверду речовину охолоджували до кімнатної температури, розчиняли у воді і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з одержанням злегка жовтої в'язкої олії (4,12г). До розчину одержаної олії в етанолі (20мл) додавали гідрат гідазину (4мл); суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 18 годин з одержанням великої кількості твердого осаду. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали діетиловий ефір (50мл). Одержану суспензію фільтрували і фільтрат концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді злегка жовтої олії (2,12г, вихід: 74%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,74 (т, 2H), 2,37-2,33 (м, 6H), 1,67-1,55 (м, 6H), 1,43 (м, 2H).

Стадія В: Одержання метил-2-(ізобутиламіно)тіофен-3-карбоксилату

До розчину метил-2-амінотіофен-3-карбоксилату (2,0г, 12,7ммоль) в дихлорметані (40мл) і крижаній оцтовій кислоті (0,72мл) додавали ізомасляний альдегід (0,87г, 12,1ммоль) і триацетоксиборгідрід натрію (4,0г, 18,9ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі і концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті, промивали водним розчином бікарбонату натрію і водою, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Олію, що залишилась, очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 5% етилацетат-гексан, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді злегка жовтої олії (2,19г, вихід: 81%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,00 (д, 1H), 6,18 (д, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,20 (м, 2H), 1,68 (м, 1H), 1,00 (д, 6H).

Стадія С: Одержання 1-ізобутил-1H-тієно[2,3-д][1,3]оксазин-2,4-діону

Суміш метил-2-(ізобутиламіно)тіофен-3-карбоксилату (2,1, 9,9ммоль), гідроксида натрію (0,39г, 9,8ммоль), води (20мл) і метанола (10мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин і охолоджували до кімнатної температури. Видаляли метанол при зниженому тиску; залишок розбавляли дихлорметаном (10мл) і охолоджували до 0°C. Додавали порціями трифосген (5,85г, 19,7ммоль); реакційну суміш перемішували протя-

гом 18 годин і розбавляли дихлорметаном. Органічний шар відділяли, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували з одержанням неочищеного продукту у вигляді світло-коричневої твердої речовини (2,0г). Одержану речовину використали на наступній стадії (стадія D) без очищення.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,25 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 3,79 (д, 2H), 2,40-2,36 (м, 1H), 1,02 (д, 6H).

Стадія D: Одержання етил-6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізобутил-6-оксотієно[2,3-б]піридин-5-карбоксилату

До розчину неочищеного 1-ізобутил-1H-тієно[2,3-д][1,3]оксазин-2,4-діону (2,0г) в N,N-диметилацетаміді (30мл) додавали діетилмалонат (2,13г, 13,3ммоль) і гідрид натрію (0,32г, 13,3ммоль). Одержану суміш нагрівали при 110° протягом 4 годин, охолоджували до кімнатної температури, концентрували досуха і розчиняли у воді. Одержаний водний розчин промивали етилацетатом, підкисляли концентрованою хлористоводневою кислотою і екстрагували дихлорметаном. Екстракт сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 10% етилацетат-гексан, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді злегка жовтої олії (1,95г, загальний вихід для стадій С і D становив 74%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,32 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 4,49 (кв, 2H), 3,90 (д, 2H), 2,49 (м, 1H), 1,46 (т, 3H), 0,98 (д, 6H); МС: m/e 296 (M+H<sup>+</sup>).

Стадія Е: Одержання 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізобутил-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-б]піридин-5-карбоксаміду

Суміш етил-6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізобутил-6-оксотієно[2,3-б]піридин-5-карбоксилату (0,1г, 0,34ммоль), 3-(піперидин-1-іл)пропан-1-аміну (96мг, 0,68ммоль) і толуолу (15мл) нагрівали при 100°C протягом 2 годин і охолоджували до кімнатної температури. Видаляли розчинник при зниженому тиску; залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 3% метанол-дихлорметан, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії (0,11г, вихід: 83%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,20 (шир.с, 1H), 7,38 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 3,92 (д, 2H), 3,49-3,44 (м, 2H), 2,90-2,78 (м, 6H), 2,40 (м, 1H), 2,20-1,38 (м, 8H), 1,00 (д, 6H); МС: m/e 392 (M+H<sup>+</sup>).

Стадія F: Одержання гідрохлоридної солі 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізобутил-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-б]піридин-5-карбоксаміду

До розчину 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізобутил-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-б]піридин-5-карбоксаміду (0,11г, 0,28ммоль) в дих-

лорметані (0,2мл) додавали хлористий водень (0,6мл, 0,6ммоль, 1,0М розчин в діетиловому ефірі). Реакційна суміш відразу ж ставала мутною. Додавали додаткову кількість діетилового ефіру, щоб викликати додаткове осадження твердої речовини. Одержані осадки збирали вакуумним фільтруванням, промивали діетиловим ефіром і сушили з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,11г, вихід: 92%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,39 (д, 1H), 7,11 (д, 1H), 3,96 (д, 2H), 3,60-2,25 (м, 8H), 2,19-1,79 (м, 8H), 0,99 (д, 6H); МС: m/e 392 (M+H<sup>+</sup>).

#### Приклад 2

Гідрохлоридна сіль 6,7-дигідро-4-гідрокси-N-(3-(4-метилпіперидин-1-іл)пропіл)-6-оксо-7-пропілтієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

Вказану в заголовку сполуку синтезували, слідуючи методиці прикладу 1, за винятком того, що на стадії В ізомасляний альдегід замінювали пропіоновим альдегідом і на стадії Е 3-(піперидин-1-іл)пропан-1-амін замінювали 3-(4-метилпіперидин-1-іл)пропан-1-аміном.

Стадія В: Одержання метил-2-(пропіламіно)тіофен-3-карбоксилату

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,00 (д, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,20 (м, 2H), 1,75 (м, 2H), 1,00 (т, 3H).

Стадія С: Одержання 1-пропіл-1H-тієно[2,3-g][1,3]оксазин-2,4-діону

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,32 (д, 1H), 6,92 (д, 1H), 3,90 (т, 2H), 1,90 (м, 2H), 1,01 (т, 3H).

Стадія D: Одержання етил-6,7-дигідро-4-гідрокси-6-оксо-7-пропілтієно[2,3-b]піридин-5-карбоксилату

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,33 (д, 1H), 6,91 (д, 1H), 4,49 (кв, 2H), 4,01 (т, 2H), 1,85 (м, 2H), 1,45 (т, 3H), 1,01 (т, 3H); МС: m/e 304 (M+Na<sup>+</sup>).

Стадія Е: Одержання 6,7-дигідро-4-гідрокси-N-(3-(4-метилпіперидин-1-іл)пропіл)-6-оксо-7-пропілтієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,20 (шир.с, 1H), 7,38 (д, 1H), 6,97 (д, 1H), 4,00 (кв, 2H), 3,50 (кв, 2H), 2,92 (м, 2H), 2,41-2,39 (м, 2H), 1,99-1,20 (м, 9H), 1,01 (т, 3H), 0,90 (д, 3H); МС: m/e 392 (M+H<sup>+</sup>).

Стадія F: Одержання гідрохлоридної солі 6,7-дигідро-4-гідрокси-N-(3-(4-метилпіперидин-1-іл)пропіл)-6-оксо-7-пропілтієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,39 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,60-3,50 (м, 2H), 3,59-3,00 (м, 2H), 2,69-2,59 (м, 2H), 2,30-1,50 (м, 9H), 1,02 (т, 3H), 1,01 (д, 3H); МС: m/e 392 (M+H<sup>+</sup>).

#### Приклад 3

Гідрохлоридна сіль 6,7-дигідро-7-етил-4-гідрокси-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

Вказане в заголовку сполуку синтезували, слідуючи методиці прикладу 1, за винятком того, що на стадії В ізомасляний альдегід замінювали ацетальдегідом.

Стадія В: Одержання метил-2-(етиламіно)тіофен-3-карбоксилату

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,01 (д, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,28 (кв, 2H), 1,39 (т, 3H).

Стадія С: Одержання 1-етил-1H-тієно[2,3-d][1,3]оксазин-2,4-діону

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,32 (д, 1H), 6,93 (д, 1H), 4,01 (кв, 2H), 1,42 (т, 3H).

Стадія D: Одержання етил-6,7-дигідро-7-етил-4-гідрокси-6-оксотієно[2,3-b]піридин-5-карбоксилату

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,34 (д, 1H); 6,92 (д, 1H), 4,47 (кв, 2H), 4,14 (кв, 2H), 1,47 (т, 3H), 1,40 (т, 3H); МС: m/e 290 (M+Na<sup>+</sup>).

Стадія Е: Одержання 6,7-дигідро-7-етил-4-гідрокси-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,20 (шир.с, 1H), 7,40 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 4,19 (кв, 2H), 3,45 (кв, 2H), 2,40-2,29 (м, 6H), 1,90-1,31 (м, 8H), 1,40 (т, 3H); МС: m/e 364 (M+H<sup>+</sup>).

Стадія F: Одержання гідрохлоридної солі 6,7-дигідро-7-етил-4-гідрокси-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,41 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 4,19 (кв, 2H), 3,49-3,32 (м, 2H), 2,41-2,31 (м, 6H), 2,00-1,40 (м, 8H), 1,39 (т, 3H); МС: m/e 364 (M+H<sup>+</sup>).

#### Приклад 4

Гідрохлоридна сіль 6,7-дигідро-7-етил-4-гідрокси-N-(3-(4-метилпіперидин-1-іл)пропіл)-6-оксотієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

Вказану в заголовку сполуку синтезували, слідуючи методиці прикладу 3, за винятком того, що на стадії Е 3-(піперидин-1-іл)пропан-1-амін замінювали 3-(4-метилпіперидин-1-іл)пропан-1-аміном.

Стадія Е: Одержання 6,7-дигідро-7-етил-4-гідрокси-N-(3-(4-метилпіперидин-1-іл)пропіл)-6-оксотієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,20 (шир.с, 1H), 7,37 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 4,17 (кв, 2H), 3,47 (кв, 2H), 2,91 (м, 2H), 2,42 (м, 2H), 1,92-1,20 (м, 9H), 1,39 (т, 3H), 0,92 (д, 3H); МС: m/e 378 (M+H<sup>+</sup>).

Стадія F: Одержання гідрохлоридної солі 6,7-дигідро-7-етил-4-гідрокси-N-(3-(4-метилпіперидин-1-іл)пропіл)-6-оксотієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,39 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 4,20 (кв, 2H), 3,49 (м, 2H), 2,98 (м, 2H), 2,45 (м, 2H), 1,98-1,25 (м, 7H), 1,40 (т, 3H), 1,00 (д, 3H); МС: m/e 378 (M+H<sup>+</sup>).

#### Приклад 5

Гідрохлоридна сіль 6,7-дигідро-7-етил-N-(3-(4-етилпіперидин-1-іл)пропіл)-4-гідрокси-6-оксотієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

Вказану в заголовку сполуку синтезували, слідуючи методиці прикладу 3, за винятком того, що на стадії А піперидин замінювали 4-етилпіперидином.

Стадія А: Одержання 3-(4-етилпіперидин-1-іл)пропан-1-аміну

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,93-2,89 (м, 2H), 2,73 (т, 2H), 2,37-2,33 (м, 2H), 1,89-1,83 (м, 2H), 1,69-1,61 (м, 4H), 1,27-1,15 (м, 5H), 0,88 (т, 3H); МС: m/e 171 (M+H<sup>+</sup>).

Стадія Е: Одержання 6,7-дигідро-7-етил-N-(3-(4-етилпіперидин-1-іл)пропіл)-4-гідрокси-6-оксотієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,20 (шир.с, 1H), 7,37 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 4,15 (кв, 2H), 3,48 (м, 2H),

3,00 (м, 2Н), 2,50 (м, 2Н), 2,00-1,20 (м, 9Н), 1,39 (т, 3Н), 0,89 (т, 3Н); МС: m/e 392 (M+H<sup>+</sup>).

Стадія F: Одержання гідрохлоридної солі 6,7-дигідро-7-етил->і-(3-(4-етилпіперидин-1-іл)пропіл)-4-гідроксі-6-оксотієно[2,3-б]піридин-5-карбоксаміду  
<sup>1</sup>Н-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,39 (д, 1Н), 6,96 (д, 1Н), 4,18 (кв, 2Н), 3,50 (м, 2Н), 3,05 (м, 2Н), 2,52 (м, 2Н), 2,02-1,24 (м, 9Н), 1,41 (т, 3Н), 0,95 (т, 3Н); МС: m/e 392 (M+H<sup>+</sup>).

#### Приклад 6

Гідрохлоридна сіль 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піролідин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-б]піридин-5-карбоксаміду

Вказану в заголовку сполуку синтезували, слідуючи методиці прикладу 1, за винятком того, що на стадії В ізомасляний альдегід замінювали ацетоном і на стадії Е 3-(піперидин-1-іл)пропан-1-амін замінювали 3-(піролідин-1-іл)пропан-1-аміном.

Стадія В: Одержання метил-2-(ізопропіламіно)тіофен-3-карбоксилату

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,00 (д, 1Н), 6,15 (д, 1Н), 3,80 (с, 3Н), 3,51 (м, 1Н), 1,30 (д, 6Н).

Стадія С: Одержання 1-ізопропіл-1Н-тієно[2,3-д][1,3]оксазин-2,4-діону

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,29 (д, 1Н), 6,98 (д, 1Н), 4,45 (м, 1Н), 1,61 (д, 6Н).

Стадія D: Одержання етил-6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксотієно-[2,3-б]піридин-5-карбоксилату

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,38 (д, 1Н), 6,91 (д, 1Н), 4,44 (кв, 2Н), 1,60 (д, 6Н), 1,42 (т, 3Н); МС: m/e 282 (M+H<sup>+</sup>).

Стадія Е: Одержання 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піролідин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-б]піридин-5-карбоксаміду

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,30 (шир.с, 1Н), 7,40 (д, 1Н), 6,96 (д, 1Н), 4,10 (шир., 1Н), 3,50 (кв, 2Н), 2,65-2,58 (м, 6Н), 1,98-1,80 (м, 6Н), 1,61 (д, 6Н); МС: m/e 364 (M+H<sup>+</sup>).

Стадія F: Одержання гідрохлоридної солі 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піролідин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-б]піридин-5-карбоксаміду

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,40 (шир.с, 1Н), 7,40 (д, 1Н), 6,98 (д, 1Н), 3,90 (шир., 1Н), 3,50 (м, 1Н), 2,40-2,15 (м, 4Н), 1,97-1,45 (м, 10Н), 1,62 (д, 6Н); МС: m/e 378 (M+H<sup>+</sup>).

#### Приклад 7

Гідрохлоридна сіль 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-б]піридин-5-карбоксаміду

Вказану в заголовку сполуку синтезували, слідуючи методиці прикладу 1, за винятком того, що на стадії В ізомасляний альдегід замінювали ацетоном і стадії С і D замінювали стадією G.

Стадія G: Одержання метил-6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксотієно-[2,3-б]піридин-5-карбоксилату

До розчину метил-2-(ізопропіламіно)тіофен-3-карбоксилату (3,50г, 17,6ммоль) в дихлорметані (50мл) при 0°C додавали триетиламін (5,33г, 52,8ммоль) і потім етил-3-хлор-3-оксопропіонат (3,96г, 26,3ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, перемішували протягом 2 годин, концентрували і розчиняли в етилацетаті. Одержаний розчин промивали водою, сушили над

безводним сульфатом натрію і концентрували з одержанням темно-червоного маслянистого залишку (3,50г). До розчину вказаного залишку в метанолі (40мл) при кімнатній температурі додавали порціями свіжонарізані шматочки металевого натрію (0,77г, 33,5ммоль) так, щоб забезпечувалось слабе кипіння зі зворотним холодильником. Після завершення додавання реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 18 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Залишок розчиняли у воді; одержаний розчин промивали дихлорметаном, підкисляли концентрованою хлористоводневою кислотою і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Тверду речовину, що залишилась, перекристалізовували з діетилового ефіру з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини (1,92г, вихід: 41%).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 13,84 (с, 1Н), 7,33 (д, 1Н), 6,91 (д, 1Н), 4,83 (шир., 1Н), 4,01 (с, 3Н), 1,63 (д, 6Н).

Стадія Е: Одержання 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-б]піридин-5-карбоксаміду

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,21 (шир.с, 1Н), 7,40 (д, 1Н), 6,90 (д, 1Н), 3,48 (м, 2Н), 2,45 (м, 6Н), 1,40-1,90 (м, 8Н), 1,41 (д, 6Н); МС: m/e 378 (M+H<sup>+</sup>).

Стадія F: Одержання гідрохлоридної солі 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-б]піридин-5-карбоксаміду

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,40 (д, 1Н), 7,20 (д, 1Н), 3,60-2,95 (м, 8Н), 2,18-1,40 (м, 8Н), 1,61 (д, 6Н); МС: m/e 378 (M+H<sup>+</sup>).

#### Приклад 8

Гідрохлоридна сіль 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-N-(3-(4-метилпіперидин-1-іл)пропіл)-6-оксотієно[2,3-б]піридин-5-карбоксаміду

Вказану в заголовку сполуку синтезували, слідуючи методиці прикладу 7, за винятком того, що на стадії Е 3-(піперидин-1-іл)пропан-1-амін замінювали 3-(4-метилпіперидин-1-іл)пропан-1-аміном.

Стадія Е: Одержання 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-N-(3-(4-метилпіперидин-1-іл)пропіл)-6-оксотієно[2,3-б]піридин-5-карбоксаміду

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,26 (шир.с, 1Н), 7,36 (д, 1Н), 6,93 (д, 1Н), 4,50 (шир., 1Н), 3,49-3,44 (м, 2Н), 2,91 (д, 2Н), 2,43 (т, 2Н), 1,96-1,81 (м, 4Н), 1,64-1,62 (м, 8Н), 1,39-1,26 (м, 5Н), 0,91 (д, 3Н); МС: m/e 392 (M+H<sup>+</sup>).

Стадія F: Одержання гідрохлоридної солі 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-N-(3-(4-метилпіперидин-1-іл)пропіл)-6-оксотієно[2,3-б]піридин-5-карбоксаміду

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,16 (шир.с, 1Н), 10,39 (шир.с, 1Н), 7,36 (д, 1Н), 6,96 (д, 1Н), 4,50 (шир., 1Н), 3,55-3,47 (м, 4Н), 3,06-2,97 (м, 2Н), 2,66-2,60 (м, 2Н), 2,35-2,25 (м, 2Н), 2,10-1,97 (м, 2Н), 1,80 (д, 2Н), 1,64 (д, 6Н), 1,04 (д, 3Н); МС: m/e 392 (M+H<sup>+</sup>).

#### Приклад 9

Гідрохлоридна сіль 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(4-(трифторметил)піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-б]піридин-5-карбоксаміду

Вказану в заголовку сполуку синтезували, слідуючи методиці прикладу 7, за винятком того, що на стадії А піперидин замінювали 4-(трифторметил)піперидином.

Стадія А: Одержання 3-(4-(трифторметил)піперидин-1-іл)пропан-1-аміну  
<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,75-3,69 (м, 2H), 3,04-3,00 (м, 2H), 2,77-2,73 (м, 2H), 2,42-2,38 (м, 2H), 2,02-1,97 (м, 1H), 1,89-1,78 (м, 4H), 1,67-1,60 (м, 2H), 1,27-1,21 (м, 2H).

Стадія Е: Одержання 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-N-(3-(4-трифтор-метил)піперидин-1-іл)пропіл)-6-оксотієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду  
<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,30 (шир.с, 1H), 7,37 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 3,48 (дд, 2H), 3,03 (д, 2H), 2,44 (т, 2H), 2,05-1,78 (м, 7H), 1,73-1,63 (м, 2H), 1,63 (д, 6H); МС: m/e 446 (M+H<sup>+</sup>).

Стадія F: Одержання гідрохлоридної солі 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(4-трифторметил)піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,35 (д, 1H), 7,21 (д, 1H), 3,71 (д, 2H), 3,55 (т, 2H), 3,04 (т, 2H), 2,60 (шир., 1H), 2,21-2,07 (м, 6H), 1,86-1,75 (м, 2H), 1,63 (д, 6H); МС: m/e 446 (M+H<sup>+</sup>).

#### Приклад 10

Гідрохлоридна сіль 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(4-метоксикарбоніл)піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

Вказану в заголовку сполуку синтезували, слідуючи методиці прикладу 7, за винятком того, що використали видозмінену методику стадії А, в якій піперидин замінювали метилпіперидин-4-карбоксилатом.

Стадія А: Одержання метил-1-(3-амінопропіл)піперидин-4-карбоксилату  
<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,68 (с, 3H), 2,93-2,85 (м, 2H), 2,73 (т, 2H), 2,39-2,35 (м, 2H), 2,32-2,27 (м, 1H), 2,01-1,88 (м, 4H), 1,80-1,60 (м, 4H), 1,34 (шир.с, 2H); МС: m/e 201 (M+H<sup>+</sup>).

Стадія Е: Одержання 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-N-(3-(4-метокси-карбоніл)піперидин-1-іл)пропіл)-6-оксотієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду  
<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,28 (шир.с, 1H), 7,35 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 4,50 (шир., 1H), 3,67 (с, 3H), 3,50-3,45 (м, 2H), 2,94-2,87 (м, 2H), 2,43 (т, 2H), 2,32-2,26 (м, 1H), 2,04-1,96 (м, 2H), 1,92-1,77 (м, 6H), 1,62 (д, 6H); МС: m/e 436 (M+H<sup>+</sup>).

Стадія F: Одержання гідрохлоридної солі 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(4-метоксикарбоніл)піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,42 (шир.с, 1H), 10,39 (шир.с, 1H), 7,36 (д, 1H), 6,96 (д, 1H), 4,50 (шир., 1H), 3,73-3,45 (м, 7H), 3,05-2,89 (м, 4H), 2,63-2,54 (м, 3H), 2,32-2,20 (м, 4H), 1,64 (д, 6H); МС: m/e 436 (M+H<sup>+</sup>).

#### Приклад 11

Гідрохлоридна сіль N-(3-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)пропіл)-6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксотієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

Вказану в заголовку сполуку синтезували, слідуючи методиці прикладу 7, за винятком того, що

на стадії А піперидин замінювали 4,4-дифторпіперидином.

Стадія А: Одержання 3-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)пропан-1-аміну  
<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,76 (т, 2H), 2,56-2,52 (м, 4H), 2,47-2,43 (м, 2H), 2,04-1,94 (м, 6H), 1,67-1,60 (м, 2H).

Стадія Е: Одержання N-(3-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)пропіл)-6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксотієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,36 (шир.с, 1H), 7,37 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 4,75 (шир., 1H), 3,50 (кв, 2H), 2,57-2,51 (м, 4H), 2,51 (т, 2H), 2,09-1,99 (м, 4H), 1,85-1,78 (м, 2H), 1,63 (д, 6H); МС: m/e 414 (M+H<sup>+</sup>).

Стадія F: Одержання гідрохлоридної солі N-(3-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)пропіл)-6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксотієно[2,3-b]піридин-5-карбокс-аміду

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 13,27 (шир.с, 1H), 10,42 (шир.с, 1H), 7,37 (д, 1H), 6,97 (д, 1H), 4,85 (шир., 1H), 3,63-3,49 (м, 4H), 3,12-2,90 (м, 6H), 2,32-2,25 (м, 4H), 1,64 (д, 6H); МС: m/e 414 (M+H<sup>+</sup>).

#### Приклад 12

Гідрохлоридна сіль 6,7-дигідро-N-(3-(4,4-диметилпіперидин-1-іл)пропіл)-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксотієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

Вказану в заголовку сполуку синтезували, слідуючи методиці прикладу 7, за винятком того, що на стадії А піперидин замінювали 4,4-диметилпіперидином.

Стадія А: Одержання 3-(4,4-диметилпіперидин-1-іл)пропан-1-аміну  
<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,73 (т, 2H), 2,40-2,37 (м, 6H), 1,68-1,61 (м, 2H), 1,41-1,38 (м, 4H), 0,91 (с, 6H); МС: m/e 171 (M+H<sup>+</sup>).

Стадія Е: Одержання 6,7-дигідро-N-(3-(4,4-диметилпіперидин-1-іл)пропіл)-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксотієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду  
<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,26 (шир.с, 1H), 7,37 (д, 1H), 6,93 (д, 1H), 4,50 (шир., 1H), 3,49-3,44 (м, 2H), 2,46-2,40 (м, 6H), 1,87-1,80 (м, 2H), 1,63 (д, 6H), 1,42-1,40 (м, 4H), 0,91 (с, 6H); МС: m/e 406 (M+H<sup>+</sup>).

Стадія F: Одержання гідрохлоридної солі 6,7-дигідро-N-(3-(4,4-диметилпіперидин-1-іл)пропіл)-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксотієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,16 (шир.с, 1H), 10,39 (шир.с, 1H), 7,37 (д, 1H), 6,96 (д, 1H), 4,50 (шир., 1H), 3,56-3,52 (м, 2H), 3,45-3,40 (м, 2H), 3,09-3,00 (м, 2H), 2,84-2,76 (м, 2H), 2,35-2,15 (м, 4H), 1,63 (д, 6H), 1,52-1,48 (м, 2H), 1,08 (с, 3H), 1,02 (с, 3H); МС: m/e 406 (M+H<sup>+</sup>).

#### Приклад 13

Гідрохлоридна сіль 6,7-дигідро-N-(3-((2R,6S)-2,6-диметилпіперидин-1-іл)пропіл)-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксотієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

Вказану в заголовку сполуку синтезували, слідуючи методиці прикладу 7, за винятком того, що на стадії А піперидин замінювали (2R,6S)-2,6-диметилпіперидином.

Стадія А: Одержання 3-((2R,6S)-2,6-диметилпіперидин-1-іл)пропан-1-аміну

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,75-3,71 (м, 2H), 2,82-2,78 (м, 2H), 2,65 (т, 2H), 2,44 (м, 2H), 1,65-1,54 (м, 4H), 1,32-1,23 (м, 4H), 1,12 (д, 6H).

Стадія Е: Одержання 6,7-дигідро-N-(3-((2R,6S)-2,6-диметилпіперидин-1-іл)пропіл)-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксотієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,34 (д, 1H), 7,19 (д, 1H), 3,53 (т, 2H), 2,10-1,94 (м, 6H), 1,84-1,76 (м, 2H), 1,66-1,50 (м, 10H), 1,37 (д, 6H); МС: m/e 406 (M+H<sup>+</sup>).

Стадія F: Одержання гідрохлоридної солі 6,7-дигідро-N-(3-((2R,6S)-2,6-диметилпіперидин-1-іл)пропіл)-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксотієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,34 (д, 1H), 7,19 (д, 1H), 3,53 (т, 2H), 2,10-1,94 (м, 6H), 1,84-1,76 (м, 2H), 1,66-1,50 (м, 10H), 1,37 (д, 6H); МС: m/e 406 (M+H<sup>+</sup>).

#### Приклад 14

Гідрохлоридна сіль 6,7-дигідро-2,3-диметил-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

Вказану в заголовку сполуку синтезували, слідуючи методиці прикладу 7, за винятком того, що на стадії В метил-2-амінотієфен-3-карбоксилат замінювали етил-2-аміно-4,5-диметилтієфен-3-карбоксилатом.

Стадія В: Одержання етил-4,5-диметил-2-ізопропіламінотієфен-3-карбоксилату

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,22 (кв, 2H), 3,50 (м, 1H), 2,20 (с, 6H), 1,39 (т, 3H), 1,29 (д, 6H).

Стадія G: Одержання метил-6,7-дигідро-2,3-диметил-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксотієно[2,3-b]піридин-5-карбоксилату

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,10 (шир., 1H), 4,00 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 1,60 (д, 6H); МС: m/e 318 (M+Na<sup>+</sup>).

Стадія Е: Одержання 6,7-дигідро-2,3-диметил-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,40 (шир.с, 1H), 4,00 (шир., 1H), 3,50-3,40 (м, 2H), 2,41-2,39 (м, 6H), 2,42 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,85-1,79 (м, 2H), 1,70-1,60 (м, 4H), 1,61 (д, 6H), 1,50-1,40 (м, 2H); МС: m/e 406 (M+H<sup>+</sup>).

Стадія F: Одержання гідрохлоридної солі 6,7-дигідро-2,3-диметил-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,20 (шир.с, 1H), 10,59 (шир.с, 1H), 4,05 (шир., 1H), 3,60-3,50 (м, 4H), 3,15-3,10 (м, 2H), 2,70-2,60 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,35-2,28 (м, 4H), 1,98-1,80 (м, 4H), 1,60 (д, 6H), 1,48-1,39 (м, 2H); МС: m/e 406 (M+H<sup>+</sup>).

#### Приклад 15

Гідрохлоридна сіль 6,7-дигідро-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

Стадія Н: Одержання етил-6,7-дигідро-7-ізопропіл-6-оксотієно[2,3-b]піридин-5-карбоксилату

До розчину етил-6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксотієно[2,3-b]піридин-5-карбоксилату (1,41г, 5,0ммоль) і триетиламіну (0,61г, 6,0ммоль)

в дихлорметані (50мл) додавали метансульфоніл-хлорид (0,69г, 6,0ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, концентрували і розчиняли в етилацетаті; одержаний розчин промивали водою, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували до одержання жовтого маслянистого залишку (1,49г). Суміш одержаного залишку, цинкового пилу (0,6г) і оцтової кислоти (25мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті; одержаний розчин промивали водним розчином бікарбонату натрію, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої в'язкої олії (1,12г, 85%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,43 (с, 1H), 7,11 (д, 1H), 6,99 (д, 1H), 4,81 (шир., 1H), 4,39 (кв, 2H), 1,67 (д, 6H), 1,40 (т, 3H).

Стадія І: Одержання 6,7-дигідро-7-ізопропіл-6-оксотієно[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти

Суміш етил-6,7-дигідро-7-ізопропіл-6-оксотієно[2,3-b]піридин-5-карбоксилату (1,12г, 4,2ммоль), гідроксиду натрію (6,3мл, 2N розчин у воді, 12,6ммоль) і метанолу (20мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 18 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували для видалення метанолу. Концентрат розбавляли водою, охолоджували до 0°C і підкисляли концентрованою хлористоводневою кислотою. Осади, що утворились, збирали вакуумним фільтруванням і сушили з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,81г, вихід: 82%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,86 (с, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,16 (д, 1H), 4,87 (шир., 1H), 1,73 (д, 6H).

Стадія J: Одержання гідрохлоридної солі 6,7-дигідро-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

Суміш 6,7-дигідро-7-ізопропіл-6-оксотієно[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти (0,12г, 0,5ммоль), 3-(піперидин-1-іл)пропан-1-аміну (0,07г, 0,5ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду (0,10г, 0,5ммоль), діізопропілетиламіну (0,13г, 1,0ммоль) і дихлорметану (2мл) перемішували протягом 18 годин і концентрували. Залишок очищали препаративною тонкошаровою хроматографією на пластинках, елюючи сумішшю 15% метанол/дихлорметан, з одержанням жовтуватої смоли (0,03г). Одержану речовину розчиняли в дихлорметані (0,1мл) і обробляли хлористим воднем (0,1мл, 1,0M розчин в діетиловому ефірі, 0,1ммоль). Реакційна суміш ставала мутною; додавали додаткову кількість діетилового ефіру, щоб викликати подальше осадження твердої речовини. Одержані осад збирали вакуумним фільтруванням, промивали діетиловим ефіром і сушили з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,03г, вихід: 15%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,86 (шир.с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,04 (д, 1H), 4,95 (шир., 1H), 3,50 (кв, 2H), 2,50-2,44 (м, 6H), 1,91-1,85 (м, 2H), 1,69 (д, 6H), 1,67-1,60 (м, 4H), 1,45 (м, 2H); МС: m/e 362 (M+H<sup>+</sup>).

#### Приклад 16

6,7-Дигідро-7-ізопропіл-4-метокси-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксамід

Стадія К: Одержання 6,7-дигідро-7-ізопропіл-4-метокси-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

До розчину 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-N-(3-(4-метилпіперидин-1-іл)пропіл)-6-оксотієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду (0,075г, 0,20ммоль) в ТГФ (2,5мл) при -78°C додавали н-бутиллітій (0,087мл, 2,5М в гексані, 0,22ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 0°C протягом 30хв. і знов охолоджували до -78°C; потім додавали метилйодид (0,037мл, 0,40ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури, перемішували протягом 4 годин і концентрували. Залишок розчиняли в дихлорметані; одержаний розчин промивали водою, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,077г, 99%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,35 (д, 1H), 7,20 (д, 1H), 3,55 (т, 2H), 3,49-3,45 (м, 2H), 3,40 (т, 4H), 3,09 (с, 3H), 2,17-2,09 (м, 2H), 1,91 (м, 4H), 1,76-1,62 (м, 2H), 1,64 (д, 6H); МС: m/e 392 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 17

6,7-Дигідро-7-ізопропіл-6-оксо-5-(3-(піперидин-1-іл)пропілкарбамоїл)тієно[2,3-b]піридин-4-ілетилкарбонат

Вказану в заголовку сполуку синтезували, слідуючи методиці прикладу 16, за винятком того, що метилйодид замінювали етилхлорформіатом.

Стадія К: Одержання 6,7-дигідро-7-ізопропіл-6-оксо-5-(3-(піперидин-1-іл)пропілкарбамоїл)тієно[2,3-b]піридин-4-ілетилкарбонату

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,20 (шир.с, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,36 (д, 1H), 4,34 (шир., 1H), 3,48-3,46 (м, 2H), 3,05-3,00 (м, 8H), 2,65-2,55 (м, 4H), 2,00-1,95 (м, 2H), 1,72-1,33 (м, 11H); МС: m/e 450 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 18

6,7-Дигідро-7-ізопропіл-6-оксо-5-(3-(піперидин-1-іл)пропілкарбамоїл)тієно[2,3-b]піридин-4-ілпівалат

Вказану в заголовку сполуку синтезували, слідуючи методиці прикладу 16, за винятком того, що метилйодид замінювали піваліновим ангідридом.

Стадія К: Одержання 6,7-дигідро-7-ізопропіл-6-оксо-5-(3-(піперидин-1-іл)пропілкарбамоїл)тієно[2,3-b]піридин-4-ілпівалату

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,26 (шир.с, 1H), 7,36 (д, 1H), 6,93 (д, 1H), 4,50 (шир., 1H), 3,48-3,43 (м, 2H), 2,52-2,47 (м, 6H), 1,92-1,84 (м, 2H), 1,67-1,59 (м, 10H), 1,48-1,44 (м, 2H), 1,20 (с, 9H); МС: m/e 462 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 19

Малеатна сіль 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

Вказану в заголовку сполуку синтезували, слідуючи методиці прикладу 7, за винятком того, що на стадії F хлористий водень замінювали малеїною кислотою.

Стадія F: Одержання малеатної солі 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,95 (шир.с, 1H), 10,40 (шир.с, 1H), 7,39 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 6,35 (с, 2H), 3,70-3,50 (м, 4H), 3,15-3,08 (м, 2H), 2,70-2,60 (м, 2H), 2,20-1,80 (м, 8H), 1,61 (д, 6H); МС: m/e 378 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 20

Цитратна сіль 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

Вказану в заголовку сполуку синтезували, слідуючи методиці прикладу 7, за винятком того, що на стадії F хлористий водень замінювали лимонною кислотою.

Стадія F: Одержання цитратної солі 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,35 (д, 1H), 7,20 (д, 1H), 3,54 (т, 2H), 3,19-3,15 (м, 3H), 2,11-2,02 (м, 3H), 2,85-2,73 (м, 6H), 1,90-1,80 (м, 4H), 1,76-1,62 (м, 2H), 1,68-1,63 (м, 8H); МС: m/e 378 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 21

Сукцинатна сіль 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

Вказану в заголовку сполуку синтезували, слідуючи методиці прикладу 7, за винятком того, що на стадії F хлористий водень замінювали янтарною кислотою.

Стадія F: Одержання сукцинатної солі 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,36 (шир.с, 1H), 7,37 (д, 1H), 6,97 (д, 1H), 4,88 (шир., 1H), 3,50 (кв, 2H), 3,18-2,98 (м, 6H), 2,60 (с, 4H), 2,12-2,05 (м, 2H), 1,92-1,85 (м, 4H), 1,68-1,56 (м, 2H), 1,64 (д, 6H); МС: m/e 378 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 22

Натрієва сіль 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

Вказану в заголовку сполуку синтезували, слідуючи методиці прикладу 7, за винятком того, що на стадії F хлористий водень замінювали гідридом натрію.

Стадія F: Одержання натрієвої солі 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,72 (шир.с, 1H), 7,12 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 4,72 (шир., 1H), 3,37-3,28 (м, 6H), 3,14 (м, 2H), 2,26 (м, 4H), 1,59-1,34 (м, 10H); МС: m/e 378 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 23

Калієва сіль 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду

Вказану в заголовку сполуку синтезували, слідуючи методиці прикладу 7, за винятком того, що на стадії F хлористий водень замінювали трет-бутоксидом калію.



Стадія F: Одержання калієвої солі 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N--(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду  
<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 10,72 (шир.с, 1H), 7,12 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 4,72 (шир., 1H), 3,37-3,28 (м, 6H), 3,14 (м, 2H), 2,26 (м, 4H), 1,59-1,34 (м, 10H); МС: m/e 378 (M+H<sup>+</sup>).

Біологічна активність похідних тієнопіридинону  
 Сполуки винаходу синтезували, як указано вище, і визначали їх афінність відносно рецепторів 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>4a</sub> і 5-HT<sub>4e</sub>. Біологічна активність нових похідних тієнопіридинону показана в таблиці 1.

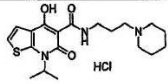
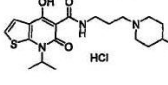
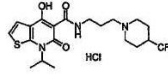
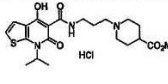
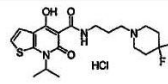
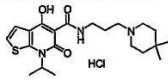
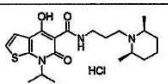
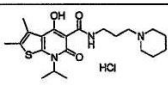
Таблиця 1

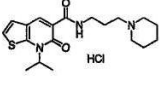
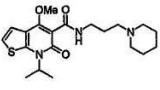
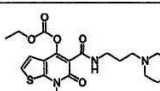
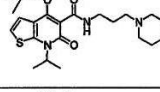
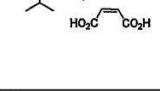
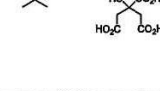
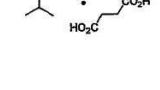
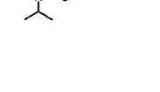
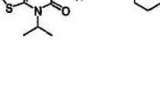
Біологічна активність нових похідних тієнопіридинону в аналізі рецептора h5-HT<sub>4e</sub>



Дана активність хімічної структури:

Сполука	Хімічна структура	Хімічна назва	Ki vs 5-HT <sub>4e</sub>
1		гідрохлоридна сіль 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізобутил-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду	120 нМ
2		гідрохлоридна сіль 6,7-дигідро-4-гідрокси-N-(3-(4-метилпіперидин-1-іл)пропіл)-6-оксо-7-пропілтієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду	160 нМ
3		гідрохлоридна сіль 6,7-дигідро-7-етил-4-гідроксі-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду	36 нМ
4		гідрохлоридна сіль 6,7-дигідро-7-етил-4-гідрокси-N-(3-(4-метилпіперидин-1-іл)пропіл)-6-оксотієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду	20 нМ
5		гідрохлоридна сіль 6,7-дигідро-7-етил-N-(3-(4-етилпіперидин-1-іл)пропіл)-4-гідроксі-6-оксотієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду	26 нМ
6		гідрохлоридна сіль 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду	35 нМ

51	87845	52
7		гiдрохлоридна сiль 6,7-дигiдро-4-гiдроксi-7-iзопропiл-6-оксо-N-(3-(пiперидин-1-iл)пропiл)тiєно[2,3-b]пiридин-5-карбоксамiду 21 нМ
8		гiдрохлоридна сiль 6,7-дигiдро-4-гiдроксi-7-iзопропiл-N-(3-(4-метилпiперидин-1-iл)пропiл)-6-оксотiєно[2,3-b]пiридин-5-карбоксамiду 65 нМ
9		гiдрохлоридна сiль 6,7-дигiдро-4-гiдроксi-7-iзопропiл-6-оксо-N-(3-(4-(трифторметил)пiперидин-1-и́л)пропiл)тiєно[2,3-b]пiридин-5-карбоксамiду 50 нМ
10		гiдрохлоридна сiль 6,7-дигiдро-4-гiдроксi-7-iзопропiл-6-оксо-N-(3-(4-метоксикарбонiл)пiперидин-1-и́л)пропiл)тiєно[2,3-b]пiридин-5-карбоксамiду 40 нМ
11		гiдрохлоридна сiль N-(3-(4,4-дифторпiперидин-1-и́л)пропiл)-6,7-дигiдро-4-гiдроксi-7-iзопропiл-6-оксотiєно[2,3-b]пiридин-5-карбоксамiду 220 нМ
12		гiдрохлоридна сiль 6,7-дигiдро-N-(3-(4,4-диметилпiперидин-1-и́л)пропiл)-4-гiдроксi-7-iзопропiл-6-оксотiєно[2,3-b]пiридин-5-карбоксамiду 200 нМ
13		гiдрохлоридна сiль 6,7-дигiдро-N-(3-((2R, 6S)-2,6-диметилпiперидин-1-и́л)пропiл)-4-гiдроксi-7-iзопропiл-6-оксотiєно[2,3-b]пiридин-5-карбоксамiду 380 нМ
14		гiдрохлоридна сiль 6,7-дигiдро-2,3-диметил-4-гiдроксi-7-iзопропiл-6-оксо-N-(3-(пiперидин-1-и́л)пропiл)тiєно[2,3-b]пiридин-5-карбоксамiду 140 нМ

53	87845	54
15		гідрохлоридна сіль 6,7-дигідро-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду 420 нМ
16		6,7-дигідро-7-ізопропіл-4-метокси-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксамід 31 нМ
17		6,7-дигідро-7-ізопропіл-6-оксо-5-(3-(піперидин-1-іл)пропілкарбамоїл)-тієно[2,3-b]піридин-4-ілетилкарбонат Не дослід.
18		6,7-дигідро-7-ізопропіл-6-оксо-5-(3-(піперидин-1-іл)пропілкарбамоїл)-тієно[2,3-b]піридин-4-іпівалат Не дослід.
19		малеатна сіль 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду 37 нМ
20		цитратна сіль 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду 53 нМ
21		сукцинатна сіль 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду 31 нМ
22		натрієва сіль 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду 140 нМ
23		калієва сіль 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду 27 нМ

Нейрозахисні властивості калієвої солі 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)тієно[2,3-b]піридин-5-карбоксаміду (сполука 23)

Індукування секреції sAPP $\alpha$  в CHO клітинах, трансфікованих 5-HT4Re

APP голопротеїн розщеплюється а-секретазою у позаклітинному домені, продукуючи велику кількість N-кінцевого неамілоїдогенного розчинного APP (sAPP $\alpha$ ), який секретується у позаклітинному середовищі [Weidemann et al. 1989]. Секретований sAPP $\alpha$  володіє високою нейротропною і нейрозахисною активністю. Отже, підвищення рівнів sAPP $\alpha$  може надавати сприятливу дію в лікуванні AD, яке сприяє не тільки зведенню до мінімуму

негативних ефектів підвищених рівнів A $\beta$ , але також до гальмування розвитку захворювання за рахунок потенціювання природних нейротропних дій фрагментів sAPP $\alpha$ . Дію різних концентрацій гідрохлоридної сольової форми сполуки 23 на вивільнення sAPP $\alpha$  в CHO клітинах, які стабільно експресують ізоформу нейронного людського рецептора 5-HT4Re, досліджували в 3 різних експериментах. В даній системі гідрохлоридна сольова форма активної форми сполуки 23 викликала дозозалежну секрецію sAPP $\alpha$ , при цьому значення EC<sub>50</sub> складало 4,5-16нМ.

Дія калієвої солі 6,7-дигідро-4-гідроксі-7-ізопропіл-6-оксо-N-(3-(піперидин-1-

іл)пропіл)тієно[2,3-б]піридин-5-карбоксаміду (сполуки 23) на рівень пам'яті

Обернення викликаного скополаміном нестачі розумової здатності у щурів у водному лабіринті

Для дослідження гіпокампально-залежної сприйнятливості просторової пам'яті звичайно використовують випробування у водному лабіринті по Морісу. Воно включає водний басейн з майданчиком для укріття, де щури повинні вивчати розміщення майданчика з використанням або контекстуальних, або локальних підказок. Пізнавальні процеси, які лежать в основі виконання даного випробування, залежать від багатьох біохімічних шляхів, особливо від холінергічної системи. Ураження гіпокампу або його холінергічного входу (наприклад, скополаміном) погіршують розумову здатність, викликаючи її недолік (латентний стан або час для досягнення місцеположення майданчика) в даному випробуванні, при цьому без впливу на швидкість плавання або інші поведінкові реакції у тварин, що тестуються. У порівнянні з щурами, яким вводили засоби для симуляції, попередня обробка скополаміном (1мг/кг, внутрішньочеревинно) викликала значний недолік розумової здатності у водному лабіринті, який демонструвався ~5-кратним збільшенням латентного стану і довжини шляху для знаходження майданчика, у порівнянні зі щурами, яким вводили наповнювач. Спільне внутрішньочеревинне введення сполуки 23 дозами 15мг/кг і 30мг/кг значно ослабляло викликаний скополаміном недолік, який демонструвався 25-30% зменшенням часу і 35-55% зменшенням довжини шляху для досягнення майданчика.

Дія сполуки 23 на просторову робочу пам'ять щурів при мимовільній альтернації розумової працездатності

Щури мають природжену схильність систематично досліджувати їх середовище мешкання. Тобто, якщо щур вибрав певний показник в першому випробуванні в лабіринті, є висока імовірність, що він вибере інший показник у другому випробуванні. Мимовільна альтернація є основним на етіології випробуванням, яке не включає в себе одержання винагороди і являє собою прагнення уникнути повторного впливу подразника на поведінку при дослідженні. Розумова працездатність у випробуванні мимовільної альтернації значною мірою залежить від рівня просторової робочої пам'яті, і щури з пошкодженою «робочою пам'яттю» не можуть утримувати в пам'яті інформацію, що стосується щойно відвіданих місць; тому вони показують знижену мимовільну альтерна-

цію. У даному дослідженні щурів тестували на мимовільну альтернацію розумової працездатності в перехресному лабіринті. Щурам давали можливість вільно дослідити лабіринт протягом 12 хвилин. Альтернацію реєстрували, якщо щур проникав у всі чотири входи, розташованих послідовно. Вірогідна розумова працездатність в такому вимірюванні становила 22,5%. Оброблені сполукою 23 щури (5мг/кг, внутрішньочеревинно) мали середнє свідчення альтернації, яке було значно вище показань для щурів, оброблених наповнювачів ( $58\% \pm 3\%$  і  $42\% \pm 3\%$ , відповідно), хоча число входів по показнику груп, оброблених сполукою 23 і наповнювачем, значно не відрізнялось ( $39\% \pm 2\%$  і  $26\% \pm 3\%$ , відповідно). Одержані результати дозволяють передбачити, що сполука 23 поліпшує просторову робочу пам'ять у щурів при мимовільній альтернації розумової працездатності.

Відповідно очікується, що запропоновані нові сполуки корисні як активні і вибірково діючі модулятори рецептора 5-НТ<sub>4</sub>, наприклад, у лікуванні широкої множини клінічних станів, що включають хворобу Альцгеймера, розлади пізнавальної здатності, синдром подразненої товстої кишки, нудоту, блювоту, зригування, прокінезію, гастроезофагеальний рефлюкс, невиразкову диспепсію, депресію, тривогу, нетримання сечі, мігрень, аритмію, фібриляцію передсердь, ішемічний удар, гастрит, порушення випорожнення кишечника, розлади прийому їжі, шлунково-кишкові розлади, запор, еректильну дисфункцію, пригнічення дихання, які характеризуються надлишком або відсутністю серотоніну, наприклад, серотонінергічною гіпофункцією або гіперфункцією.

Еквіваленти

Фахівцям в даній галузі буде очевидно або можливо пересвідчитись у використанні не більш ніж сталої практики експериментів, численних еквівалентів окремих методик, розкритих в даному описі. Автори вважають, що такі еквіваленти входять в об'єм винаходу і перекриті наступною формулою винаходу. У винаході можуть бути зроблені різні заміщення, зміни і модифікації без відхилення від суті і об'єму винаходу, визначених формулою винаходу. В область винаходу включені інші аспекти, переваги і модифікації. Зміст всіх цитованих посилань, опублікованих патентів і опублікованих заявок на патент, представлених в даному описі, включений в даний опис за допомогою посилань. Для винаходу і його варіантів здійснення можуть бути вибрані відповідні компоненти, способи і методики вказаних патентів, заявок і інших документів.