



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103617** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)

C07D 333/38 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 29/00

A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2010 14384**

(22) Дата подання заявки: **08.04.2009**

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: **11.11.2013**

(31) Номер попередньої
заявки відповідно до
Паризької конвенції: **08290423.6**

(32) Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Паризької конвенції: **05.05.2008**

(33) Код держави-учасниці
Паризької конвенції,
до якої подано
попередню заявку: **EP**

(41) Публікація відомостей
про заявку: **25.02.2011, Бюл.№ 4**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **11.11.2013, Бюл.№ 21**

(86) Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ **РСТ/EP2009/002606,
08.04.2009**

(72) Винахідник(и):

**Краво Даніел (FR/FR),
Лепіфр Франк (FR/FR),
Халакоу-Бозек Софі (FR/FR),
Шарон Крістіна (FR/FR)**

(73) Власник(и):

**МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ,
Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt,
Germany (DE)**

(74) Представник:

Льгова Майя Миколаївна, реєстр. №12

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

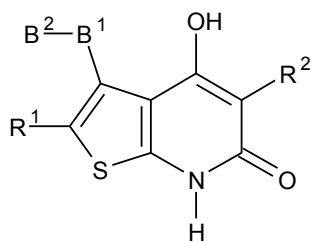
US 2005/038068 A1, 17.02.2005
WO 03/101979 A, 11.12.2003
WO 2007/019914 A, 22.02.2007
EP 0 717 044 A, 19.06.1996
WO 2007/072094 A, 28.06.2007
BUCHSTALLER H-P ET AL: "THIENO[2,3-
B]PYRIDINONES AS ANTAGONISTS ON
THE GLYCINE SITE OF THE N-METHYL-D-
ASPARTATE RECEPTOR-BINDING
STUDIES, MOLECULAR MODELING AND
STRUCTURE-ACTIVITY-RELATIONSHIPS"
SCIENTIA PHARMACEUTICA, WIEN, vol. 68,
1 January 2000 (2000-01-01), pages 3-14,
XP008059055 ISSN: 0036-8709
ZHAO ET AL: "Discovery and SAR
development of thienopyridones: A class of
small molecule AMPK activators"
BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY
LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER
SCIENCE, GB, vol. 17, no. 12, 15 June 2007
(2007-06-15), pages 3254-3257,
XP022097763 ISSN: 0960-894X

(54) ПОХІДНІ ТІЄНОПІРИДОНУ ЯК АКТИВАТОРИ АМР-АКТИВОВАНОЇ ПРОТЕЇНКІНАЗИ (АМРК)

(57) Реферат:

Даний винахід стосується сполук формули (I)

UA 103617 C2

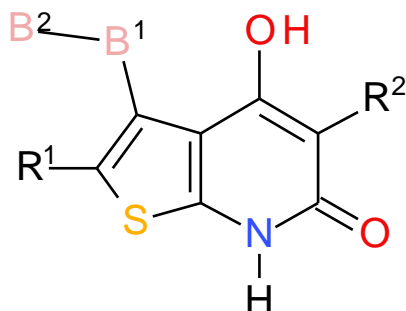


, формула (I)

де R^1 , R^2 і B^1 , B^2 мають значення, вказані в пункті 1, включаючи їх фармацевтичні композиції, та їхнього застосування для лікування і/або запобігання захворюванням і порушенням, модульованим агоністами АМР. Винахід також стосується проміжних сполук і способу одержання сполук формули (I).

Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Винахід відноситься до похідних тієнопіридону, які є активаторами AMPK-активованої протеїнкінази (AMPK) формули (I).



5

формула (I)

Винахід також відноситься до одержання й застосування цих тієнопіридонів для лікування порушень, таких як діабет, метаболічний синдром, ожиріння, злаякісний новоутворення, запалення.

10

Передумови створення винаходу

Об'єктом винаходу є виявлення нових сполук, що мають цінні властивості, особливо такі, які можуть застосовуватися для готування лікарських засобів.

Даний винахід відноситься до сполук, які придатні для лікування і/або запобігання захворювань, таких як діабет, метаболічний синдром, ожиріння, злаякісне новоутворення, запалення.

15

Також забезпечуються способи лікування захворювань і порушень, які можна лікувати шляхом активації AMPK, що включають введення ефективної кількості сполуки згідно з винаходом.

20

Отже, даний винахід відноситься до сполук, згідно з винаходом, як лікарських засобів і/або активних компонентів лікарських засобів для лікування і/або профілактики вказаних захворювань і до застосування сполук згідно з винаходом для готування лікарського засобу для лікування і/або профілактики вказаних захворювань, а також до способу лікування вказаних захворювань, який включає введення одної або декількох сполук згідно з винаходом пацієнтові, який потребує такого введення.

25

Несподівано, нами було виявлено, що похідні тієнопіридону активують AMPK; отже, ці сполуки особливо придатні для запобігання й лікування діабету, метаболічного синдрому, ожиріння, злаякісного новоутворення, запалення. Було виявлено, що сполуки згідно з винаходом і їх солі мають надзвичайно цінні фармакологічні властивості, а також мають гарну переносимість.

30

Зокрема, вони проявляють активуючу дію на AMPK.

Хазяїн або пацієнт може належати до будь-якого виду ссавців, наприклад, такому як примати, особливо людина; гризуни, включаючи мишей, пацюків і хом'ячків; кролики; коні, корови, собаки, коти і т.д. Тваринні моделі становлять інтерес для експериментальних досліджень, оскільки вони забезпечують модель для лікування захворювання людини.

35

AMPK добре відома в якості чутливого елемента й регулятора гомеостазу клітинної енергії (Hardie, D. G. і Hawley, S. A., "AMP-activated protein kinase: the energy charge hypothesis revisited", Bioassays, 23, 1112, (2001), Kemp, B. E. і ін., "AMP-activated protein kinase, super metabolic regulator", Biochem. Soc. Transactions, 31, 162 (2003)). Аlostерична активація цієї кінази в результаті підвищення рівнів AMP відбувається при станах виснаження клітинної енергії.

40

Наступне фосфорилування серину/треоніну цільових ферментів приводить до адаптації клітинного метаболізму до зниженого енергетичного стану. Результуючим ефектом змін, викликаних активацією AMPK, є інгібування процесів споживання ATP і активація шляхів утворення ATP, отже, регенерація запасів ATP. Прикладами субстратів AMPK є ацетил-CoA-карбоксилаза (ACC) і HMG-CoA-редуктаза (Carling D. і ін., "A common bicyclic protein kinase cascade inactivates the regulatory enzymes of fatty acid and cholesterol biosynthesis", FEBS Letters, 223, 217 (1987)).

45

Фосфорилування й, отже, інгібування ACC приводить до зниження синтезу жирних кислот (ATP-споживання) і в той же час до підвищення окиснення жирних кислот (ATP-утворення). Фосфорилування й наступне інгібування HMG-CoA редуктази приводить до зниження синтезу холестерину. Іншими субстратами AMPK є ліпаза, чутлива до дії гормонів (Garton, A. J. і ін., "Phosphorylation of bovine hormone-sensitive lipase by the AMP-activated protein

50

kinase. A possible antilipolytic mechanism", *Eur. J. Biochem.*, 179, 249, (1989)), гліцерин-3-фосфат ацилтрансфераза (Muoio D. M. і ін., "AMP-activated kinase reciprocally regulates triacylglycerol synthesis and fatty acid oxidation in liver and muscle: evidence that sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase is a novel target", *Biochem. J.*, 338, 783, (1999)), малоніл-CoA декарбоксилаза (Saha A. K. і ін., "Activation of malonyl-CoA decarboxylase in rat skeletal muscle by contraction and the AMP-activated protein kinase activator D-ribofuranoside", *J. Biol. Chem.*, 275 (5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-, 24279, (2000)).

АМПК також залучений у регуляцію обміну речовин у печінці. Підвищене вироблення глюкози печінкою є основною причиною гіперглікемії натще в T2D (Saltiel і ін., "new perspectives into the molecular pathogenesis і treatment of type 2 diabetes, cell 10, 517-529 (2001)). Глюконеогенез у печінці регулюється різними ферментами, такими як фосфоенолпіруват карбоксикіназа (PEPCK) і глюкозо-6-фосфатаза –G6Pase). Активація АМПК пригнічує транскрипцію цих генів у клітинах гепатоми (Lochhead і ін., "5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside mimics the effects of insulin on the expression of the 2 key gluconeogenic genes PEPCK and glucose-6-phosphatase, *Diabetes*, 49,896-903 (2000))

Активація АМПК також понижує регулює глюконеогенез, діючи на експресію деяких інших генів. Ці ефекти також можуть бути обумовлені її здатністю понижує регулювати ключові транскрипційні фактори, такі як SREBP-1c (Zhou G. і ін., " Role of Amp-activated protein kinase in mechanism of metformin action" *J. Clin. Invest.*, 108, 1167 (2001)) Chrebp (Kawaguchi T. і ін., " mechanism for fatty acids sparing effect on glucose induced transcription: regulation of carbohydrate response element binding protein by Amp-activated protein kinase" *J. Biol. Chem.* 277, 3829 залучена в (Leclerc I. і ін., "Hepatocyte nuclear factor-4((2001)) or HNF-4 type 1 maturity-onset diabetes of the young is a novel target of Amp-activated protein kinase" *Diabetes*, 50, 1515 (2001)) або шляхом прямого фосфорилування транскрипційних кофакторів, таких як p300 (Yang W; і ін., "Regulation of transcription by Amp-activated protein kinase; Phosphorylation of p300 blocks its interaction with nuclear receptors" *J. Biol. Chem.* 276, 38341 (2001)) і TORC2.

АМПК розглядають у якості перспективного кандидата для поглинання глюкози, індукованого скороченнями кістякових м'язів, оскільки вона діє одночасно з підвищенням АМР і зменшенням енергетичних запасів креатин-фосфату (Hutber і ін. "Electrical stimulation inactivates muscle acetyl-CoA carboxylase and increases Amp-activated protein kinase" *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 272, E262-E66 (1997)). Крім того, AICAR-індукована активація АМПК підвищує поглинання глюкози (Merrill і ін. "AICA Riboside increases Amp-activated protein kinase, fatty acid oxidation and glucose uptake in rat muscle" *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 273, E1107-E1112 (1997)) разом із глюкозо-транспортером 4 (GLUT4) злиттям у плазматичній мембрані (Kurth-Kraczek "5'-Amp-activated protein kinase activation causes GLUT4 translocation in skeletal muscle, *Diabetes*, 48, 2(1667-1671 (1999)). Надекспресія мертвої суб'єдиниці кінази в кістякових м'язах скасовує AICAR, але частково порушує поглинання глюкози, стимульоване скороченням (Mu J. і ін. "A role for Amp-activated protein kinase in contraction and hypoxia-regulated glucose transport in skeletal muscle, *Mol. Cell.* 7, 1085-1094 (2001)). Ці дані свідчать про те, що додаткові шляхи опосередковують поглинання глюкози, індуковане скороченням, у той час як АМПК опосередковує вплив AICAR на поглинання глюкози.

Незважаючи на всебічне вивчення вищевказаних стимулів, які активують АМПК, відсутні дослідження відносно нижчевказаного (их) субстрату (ів) АМПК- опосередкованого поглинання глюкози. У більш сучасних дослідженнях було показано, що Akt субстрат з молекулярною вагою 160 кДа (AS160) є важливим субстратом, нижчерозташованим стосовно Akt, який залучений у стимульоване інсуліном поглинання глюкози. Додатково до інсуліну, скорочення й активація АМПК за допомогою AICAR пов'язана з підвищенням фосфорилуванням AS160 у кістякових м'язах гризунів. Фосфорилування AS160 порушене або скасоване в кістякових м'язах мишей АМПК $\alpha 2$ "виключеної", $\alpha 3$ "виключеної", і $\alpha 2$ -«мертвої» кінази у відповідь на лікування за допомогою AICAR (Treeback і ін. AMPK-mediated AS160 phosphorylation in skeletal muscle is dependent on AMPK catalytic and regulatory subunits, *Diabetes* (2006)). Це узгоджується з даними про порушення AICAR-стимульованого поглинання глюкози в кістякових м'язах цих мишей (Jorgensen S...B. і ін. Knockout of the $\alpha 2$ but not $\alpha 1$ 5'-Amp-activated protein kinase isoform abolishes 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1 β -D-ribofuranoside but not contraction-induced glucose uptake in skeletal muscle, *J. Biol. Chem.* 279, 1070-1079 (2004)). Отже, припускають, що AS160 є нижчерозташованою мішенню АМПК при опосередкуванні поглинання глюкози в кістякових м'язах.

Спільно всі ці метаболічні дії надають підтвердження того, що АМПК пригнічує глюконеогенез у печінці й продукцію ліпідів, у той час як знижує відкладання ліпідів за

допомогою посилення окиснення ліпідів, поліпшуючи в такий спосіб профіль глюкози й ліпідів в T2D.

Недавно було виявлено, що AMPK задіяна в регуляцію обміну енергії не тільки в клітці, але й на рівні всього організму. Було показано, що гормон лептин, що має походження з адипоцитів, приводить до стимуляції AMPK і, отже, до підвищення окиснення жирних кислот у кістякових м'язах (Minokoshi Y. і ін., "Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase", *Nature*, 415, 339, (2002)). Також було показано, що адипонектин, інший гормон, який має походження з адипоцитів поліпшений викликає метаболізм вуглеводів і ліпідів, стимулює AMPK печінки й кістякових м'язів (Yamauchi T. і ін., "Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase", *Nature Medicine*, 8, 1288, (2002), Tomas E. і ін., "Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: Acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP- activated protein kinase activation", *PNAS*, 99, 16309, (2002)). Активация AMPK з врахуванням цих даних, можливо, є незалежною від підвищених рівнів AMP у клітинах, але більш імовірно, відбувається в результаті фосфорилування однієї або декількох ще не ідентифікованих вищерозташованих кіназ.

Виходячи зі знань щодо вищеописаних умов активації AMPK, надзвичайно сприятливі дії очікуються від активації AMPK в умовах *in vivo*. У печінки, зниження експресії ферментів глюконеогенезу буде зменшувати вироблення глюкози в печінці й поліпшувати загальний гомеостаз глюкози, і обидва процеси: безпосереднє інгібування і/або зменшення експресії ключових ферментів обміну ліпідів буде підвищувати поглинання глюкози й окиснення жирних кислот з підсумковим поліпшенням гомеостазу глюкози й, внаслідок зменшення нагромадження тригліцеридів усередині міоцитів, поліпшувати дію інсуліну. В довершенні, підвищення споживання енергії буде приводити до зниження ваги тіла. Комбінація цих дій при метаболічному синдромі, як очікують, буде значно зменшувати ризик набутих серцевосудинних захворювань.

Деякі дослідження в гризунів підтверджують цю гіпотезу (Bergeron R. і ін., "Effect of 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1(beta)-D-ribofuranoside infusion on *in vivo* glucose metabolism in lean and obese Zucker rats", *Diabetes*, 50, 1076, (2001), Song S. M. і ін., "5-aminoimidazole-4-dicarboxamide ribonucleoside treatment improves glucose homeostasis in insulin-resistant diabeted (ob/ob) mice", *Diabetologia*, 45, 56, (2002), Halseth A. E. і ін., "Acute and chronic treatment of ob/ob and db/db mice with AICAR decreases blood glucose concentrations", *Biochem. and Biophys. Res. Comm.*, 294, 798, (2002), Buhl E. S. і ін., "Long-term AICAR administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in rats displaying feature of the insulin resistance syndrome", *Diabetes*, 51, 2199, (2002)). Нещодавно більшість досліджень в умовах *in vivo* проводилися з використанням AMPK-активатора AICAR, попередника проникності в клітки ZMP. ZMP діє в якості внутрішньоклітинного імітатора AMP і при його накопиченні в досить високих концентраціях здатний стимулювати активність AMPK (Corton J. M. і ін., "5-aminoimidazole-4-dicarboxamide ribonucleoside, a specific method for activating AMP-activated protein kinase in intact cells?", *Eur. J. Biochem.*, 229, 558, (1995)). Проте, ZMP також діє в якості імітатора AMP при регуляції інших ферментів, і тому не є специфічним активатором AMPK (Musi N. і Goodyear L. J., "Targeting the AMP-activated protein kinase for the treatment of type 2 diabetes", *Current Drug Targets-immune, Endocrine and Metabolic Disorders*, 2, 119 (2002)). У деяких дослідженнях в умовах *in vivo* були показані позитивні дії як гострого, так і хронічного введення AICAR на моделі ожиріння й діабету типу 2 у гризунів (Bergeron R. і ін., "Effect of 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1b-D-ribofuranoside infusion on *in vivo* glucose metabolism in lean and obese Zucker rats", *Diabetes*, 50, 1076, (2001), Song S. M. і ін., "5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside treatment improves glucose homeostasis in insulin-resistant diabeted (ob/bo) mice", *Diabetologia*, 45, 56, (2002), Halseth A. E. і ін., "Acute and chronic treatment of ob/ob and db/db mice with AICAR decreases blood glucose concentrations", *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 294, 798, (2002), Buhl E. S. і ін., "Long-term AICAR administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in rats displaying feature of the insulin resistance syndrome", *Diabetes*, 51, 2199, (2002)). Наприклад, уведення AICAR протягом 7 тижнів пацюкам Zucker (fa/fa) страждаючим ожирінням приводить до зменшення концентрації в плазмі тригліцеридів і вільних жирних кислот, підвищенню ЛВП холестерину й нормалізації метаболізму глюкози, що оцінюють за допомогою перорального тесту - проба на толерантність до глюкози (Minokoshi Y. і ін., "Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase", *Nature*, 415, 339, (2002)). В обох мишей ob/ob і db/db уведення AICAR протягом 8 днів зменшує концентрацію глюкози в крові на 35 % (Halseth A. E. і ін., "Acute and chronic treatment of ob/ob and db/db mice with AICAR decreases blood glucose concentrations", *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 294, 798, (2002)). Додатково до AICAR, було виявлено, що діабетичний засіб метформін може активувати AMPK в

умовах *in vivo* у високих концентраціях (Zhou G. і ін., "Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action", *J. Clin. Invest.*, 108, 1167, (2001), Musi N. і ін., "Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes", *Diabetes*, 51, 2074, (2002)), незважаючи на те, що необхідно встановити, у якому ступені його

5 протидіабетична дія залежить від цієї активації. Як у випадку з лептином і адипонектином стимулююча дія метформіну відбувається побічно шляхом активації вищерозташованої кінази (Zhou G. і ін., "Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action", *J. Clin. Invest.*, 108, 1167, (2001)).

Нещодавно був описаний низькомолекулярний активатор AMPK. Цей прямий AMPK

10 активатор, названий A-769662, представник тієнопіридонового сімейства, *in vivo* індукуює зниження рівня глюкози й тригліцеридів у плазмі (Cool. B. і ін., "Identification and characterization of a small molecule AMPK activator that treats key components of type 2 diabetes and the metabolic syndrome", *cell Metab.*, 3, 403-416, (2006)).

Додатково до фармакологічного втручання, останнім часом були розроблені деякі моделі

15 трансгенних мишей і стали доступними початкові результати. При експресії домінантно-негативної AMPK у кістякових м'язах трансгенних мишей було показано, що AICAR впливає на стимуляцію транспорту глюкози залежно від активації AMPK (Mu J. і ін., "role for AMP-activated protein kinase in contraction and hypoxia-regulated glucose transport in skeletal muscle", *Molecular Cell*, 7, 1085, (2001)), і отже, імовірно, не викликається неспецифічними діями ZMP. Подібні

20 дослідження в інших тканинах допомогли додатково прояснити наслідки активації AMPK. Вважається, що фармакологічна активація AMPK буде чинити сприятливий вплив при метаболічному синдромі, поліпшуючи метаболізм глюкози й ліпідів і зменшуючи вагу тіла. Для постановки діагнозу метаболічний синдром для пацієнта слід брати до уваги наступні п'ять критеріїв: підвищений кров'яний тиск близько 130/85 мм.рт. ст., концентрація глюкози в крові

25 натще близько 110 мг/дл, абдомінальне ожиріння близько 40 дюймів (чоловіка) або 35 дюймів (жінки) окружності талії, і зміни концентрації ліпідів у плазмі крові, як визначено шляхом підвищення тригліцеридів близько 150 мг/дл або зниження ЛВП холестерину нижче 40 мг/дл (чоловіка) або 50 мг/дл (жінки). Отже, комбіновані дії, яких можна досягти шляхом активації AMPK у пацієнта, кваліфікованого, як такі, що мають, метаболічний синдром, будуть

30 надзвичайно цікавими для цієї мети.

Було показано, що стимуляція AMPK стимулює експресію роз'єднувального білка 3 (UCP3) кістякових м'язів (Zhou M. і ін., "UCP-3 expression in skeletal muscle: effects of exercise, hypoxia, and AMP-activated protein kinase", *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 279, E622, (2000)) і, отже, може бути шляхом запобігання ушкоджень, викликаних реакційно-здатними формами кисню.

35 Було показано, що ендотеліальна NO-синтаза (eNOS) активується шляхом AMPK-опосередкованого фосфорилування (Chen Z.-P., і ін., "AMP-activated protein kinase phosphorylation of endothelial NO synthase", *FEBS Letters*, 443, 285, (1999)), отже, активація AMPK може використовуватися для поліпшення локальних кровоносних систем.

AMPK бере участь у регулюванні шляху mTOR. mTOR являє собою серин/треонін кіназу і є

40 ключовим регулятором синтезу білка. Для інгібування росту клітин і захисту клітин від апоптозу, індукованого глюкозним виснаженням, AMPK фосфорилують TSC2 на Thr-1227 і Ser-1345, підвищуючи активність TSC1 і TSC-2 комплексу для інгібування m-TOR. Додатково, AMPK інгібує дія mTOR шляхом фосфорилування на Thr-2446. Таким чином, AMPK опосередковано й

45 прямо інгібує активність mTOR, обмежуючи синтез білка. AMPK також може бути терапевтичною мішенню для багатьох злостісних новоутворень, при яких має місце конститутивна активація шляху передачі сигналів PI3K-Akt. При обробці різних ракових клітинних ліній за допомогою AICAR спостерігається ослаблення проліферації клітин як в

50 умовах *in vitro*, так і *in vivo* (Giri R; R., "5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-4-ribofuranoside inhibits cancer cell proliferation in vitro and in vivo via Amp-activated protein kinase (AMPK)", *J. Biol. Chem.* (2005)). Два звіти зв'язують лікування метформіном зі зниженням ризику злостісного новоутворення в пацієнтів з діабетом (Evans J.M. "Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients", *BMJ*, 330,1304-1305, (2005))

Показано, що активація AMPK за допомогою AICAR зменшує експресію липогенних ферментів FAS і ACC, приводячи до супресії проліферації в клітинах раку передміхурової

55 залози. Багато ракових клітин проявляють суттєво підвищену швидкість синтезу жирних кислот *de novo*, яка корелює з високими рівнями FAS. Інгібування FAS пригнічує проліферацію ракових клітин і індукуює загибель клітин. Таким чином, активація AMPK і інгібування FAS активності є очевидною мішенню для фармакологічної терапії злостісних новоутворень.

У деяких публікаціях було показано, що AICAR у якості активатора AMPK діє на запальні

60 захворювання. Було встановлено, що AICAR послабляє продукцію протизапальних цитокінів і

медіаторів (S. Giri і ін. J. Neuroscience 2004, 24:479-487), AICAR на моделях у пацієнтів і in vitro послабляє EAE прогресію шляхом обмеження інфільтрації лейкоцитів через гематоенцефалічний бар'єр (BBB) (N. Nath. I ін. J. of Immunology 2005, 175:566-574; R. Prasad і ін. J. Neurosci Res. 2006, 84:614-625) і останнім часом було показано, що засоби активуючі

AMPK, діють у якості протизапальних засобів і можуть мати терапевтичний потенціал при

хворобі Краббе /«судорожної» хвороби (уроджене неврологічне захворювання) (S.Giri і ін. J. Neurochem. 2008, Mar 19).

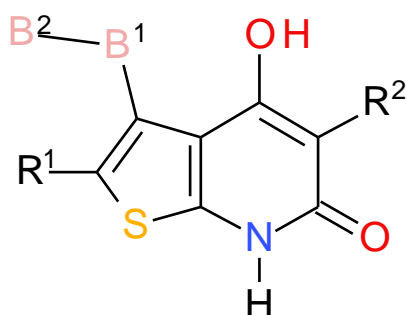
Рівень техніки
В US 5,602,144 описані похідні тієнопіридону для лікування ішемії головного мозку або шизофренії.

В US 7,119,205 описані похідні тієнопіридонів для лікування, придатні для лікування діабету, ожиріння в якості AMPK активаторів.

В WO 2007019914 описані похідні тієнопіридону для лікування, придатні для лікування діабету, ожиріння в якості AMPK активаторів.

Сутність винаходу

Винахід відноситься до сполук формули (I)



формула (I)

у якій:

R¹ являє собою H, A, OA, OH, Hal, NO₂, COOA, COOH, CHO, COA, CONH₂, CONHA, CONA₂, CN, SO₂A, SO₂NH₂, Ar або Het,

R² являють собою Ar або Het,

B¹ являє собою Ar –дііл або Het-дііл,

B² являє собою Ar або Het,

Ar являє собою феніл, нафтил, кожний з яких незаміщений або одно-, дво-, три-, чотири- або п'ятизаміщений A, Hal, OA, OH, CHO, COA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, COOA, COOH, CONH₂, CONA, CONA₂, SO₂A, CN, C(=NH)NH₂, C(=NH)NHOH і/або Het,

Het являє собою моно- або біциклічний ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить 1-4 атома N, O і/або S, який може бути одно-, дво- або тризаміщений Hal, A, OA, OH, CHO, COA, COOH, COOA, CN, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, CONH₂, CONHA і/або CONA₂,

A являє собою нерозгалужений або розгалужений алкіл, що містить 1- 10 атомів вуглецю, у якому 1- 7 атомів водню можуть бути замінені OH, F, Cl і/або Br, або

являє собою циклоалкіл, що містить 3-7 атомів вуглецю,

Hal являє собою F, Cl, Br або I,

і їх фармацевтично придатним похідним, солям, сольватам і стереоізомерам, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях,

Деякими кращими сполуками формули (I) є наступні сполуки:

3-біфеніл-4-іл- 4-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідро-тієно[2,3-b]піридин-6-он,

4-гідрокси-3-(2'-метоксибіфеніл-4-іл)-5-феніл-6,7-дигідро-тієно[2,3-b]піридин-6-он,

2-хлор-4-гідрокси-3-(2'-метоксибіфеніл-4-іл)-5-феніл-6,7-дигідро-тієно[2,3-b]піридин-6-он,

4-гідрокси-3-(2'-гідроксибіфеніл-4-іл)-5-феніл-6,7-дигідро-тієно[2,3-b]піридин-6-он,

2-хлор-4-гідрокси-3-(2'-гідроксибіфеніл-4-іл)-5-феніл-6,7-дигідро-тієно[2,3-b]піридин-6-он,

3-(2'-фторбіфеніл-4-іл)-4-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідро-тієно[2,3-b]піридин-6-он,

4-гідрокси-3-(2'-метилбіфеніл-4-іл)-5-феніл-6,7-дигідро-тієно[2,3-b]піридин-6-он,

4-гідрокси-5-феніл-3-(2'-трифторметилбіфеніл-4-іл)-6,7-дигідро-тієно[2,3-b]піридин-6-он,

4-гідрокси-3-(3'-гідроксибіфеніл-4-іл)-5-феніл-6,7-дигідро-тієно[2,3-b]піридин-6-он,

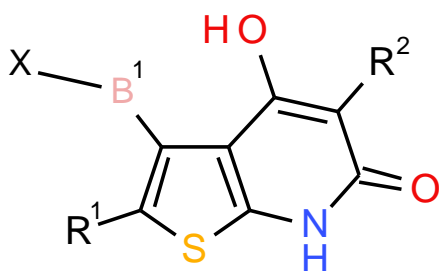
3-(3'-фторбіфеніл-4-іл)-4-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідро-тієно[2,3-b]піридин-6-он,

4-гідрокси-3-(3'-метилбіфеніл-4-іл)-5-феніл-6,7-дигідро-тієно[2,3-b]піридин-6-он,

4-гідрокси-3-(4'-гідроксибіфеніл-4-іл)-5-феніл-6,7-дигідро-тієно[2,3-b]піридин-6-он,

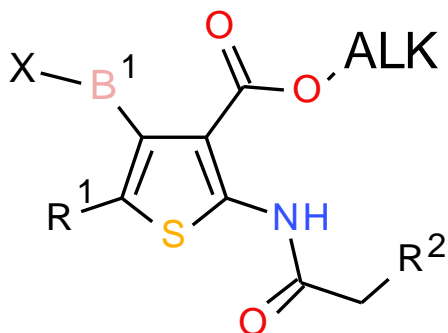
[illegible]

- [illegible]

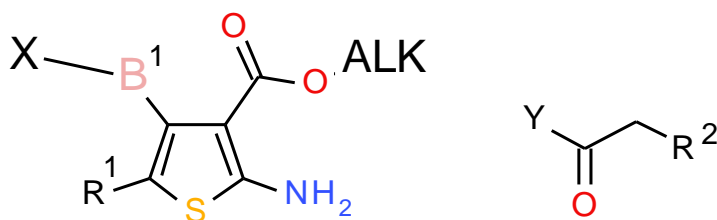


формула (II)

- 5 де R^1 , R^2 , B^1 мають значення, вказані в пункті 1,
і X являє собою атом галогену, Cl, Br, I, переважно атом Cl, Br,
піддають реакції з похідним боронової кислоти $B^2-B(OH)_2$,
де B^2 має значення, вказані в пункті 1,
в умовах реакції Сузуки (Journal of organometallic chemistry, 1999, 576(1-2), 147-168 / Applied
10 Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds (2-oe изд.) (2002), 1, 591-598),
і/або основу або кислоту формули I перетворюють в одну з його солей.
Сполуку формули (II) синтезують шляхом реакції циклізації із сполук формули (III) у лужних
умовах



- 15 формула (III)
де R^1 , R^2 , B^1 мають значення, вказані в пункті 1,
і ALK являє собою C_{1-C6} алкіл.
Сполука формули (IV), Сполука формули (V) є вихідними речовинами хімічного способу



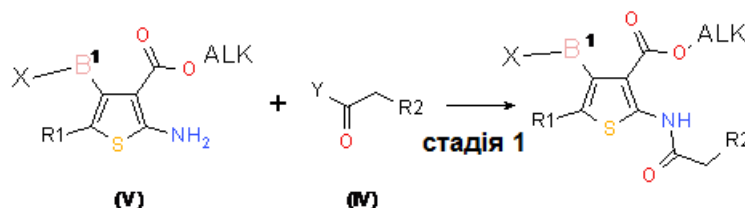
- 20 формула (V) формула (IV)
де R^1 , R^2 , B^1 мають значення, вказані в пункті 1, ALK являє собою C_{1-C6} алкіл і Y являє собою
ОН або галоген, переважно Cl або Br.
2-амініотіофенова вихідна сполуки (IV) є комерційно доступною (chemos GmbH, Fluorochem,
Acros, Interchim) або легко може бути приготовлена фахівцем у даній галузі техніки за
25 допомогою реакції Gewald, описаної в Journal Heterocycle Chemistry, тому 36, стор. 333, 1999.
У сполуках формули IV, Y переважно являє собою Cl, Br, I або вільну або реакційно-здатну
модифіковану ОН групу, таку як, наприклад, активований складний ефір, імідазолід або
алкілсульфонілокси, що містить 1-6 атомів вуглецю (переважно метилсульфонілокси або
трифторметилсульфонілокси) або арилсульфонілокси, що містить 6-10 атомів вуглецю
30 (переважно феніл- або п-толілсульфонілокси), використовуючи зв'язуючий засіб, такий як
карбодіімідазол (CDI), дициклогексилкарбодіімін (DCC) переважно DCC.

Якщо зв'язуючий засіб являє собою карбодіімін, то краще похідне описане в зазначеному інтернет-посиланні (<http://chemicaland21.com/lifescience/phar/HBTU.htm>).

Сполука формули (I) виготовляють за допомогою тристадійного хімічного способу:

а) Стадія 1

5



формула (III)

Амінотіазол (V) взаємодіє із сполуками IV:

10 - якщо Y являє собою атом галогену, переважно Cl, то його піддають реакції в інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, діоксан, переважно діоксан при температурі від нуля до 100 градусів протягом 5 хвилин - 24 годин, одержуючи сполуку формули (III).

15 - якщо Y являє собою OH, то його піддають реакції в непротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, діоксан, переважно тетрагідрофуран із засобом, що конденсує, таким як карбодіімідазол, диклогексилкарбодіімін (DCC) переважно DCC при температурі від нуля до температури флегми розчинника протягом 15 хвилин - 24 годин переважно при температурі від кімнатної температури до температури флегми розчинника протягом ночі.

20 Підходящими інертними розчинниками є, наприклад, вуглеводні, такі як гексан, петролейний ефір, бензол, толуол або ксилол; хлоровані вуглеводні, такі як трихлоретилен, 1,2-дихлоретан, чотирихлористий вуглець, хлороформ або дихлорметан; спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, н-пропанол, н-бутанол або трет-бутанол; прості ефіри, такі як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран (ТГФ) або діоксан; гліколеві прості ефіри, такі як етиленглікольмонометильовий або моноетиловий ефір, етиленглікольдиметильовий ефір (диглім); кетони, такі як ацетон або бутанон; амідни, такі як ацетамід, диметилацетамід або диметилформамід (ДМФА); нітрили, такі як ацетонітрил; сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид (ДМСО); сірковуглець; карбонові кислоти, такі як мурашина кислота або оцтова кислота; нітросполуки, такі як ніторметан або нітробензол; складні ефіри, такі як етилацетат, або суміші вказаних розчинників.

30 b) Стадія 2



формула (III) формула (II)

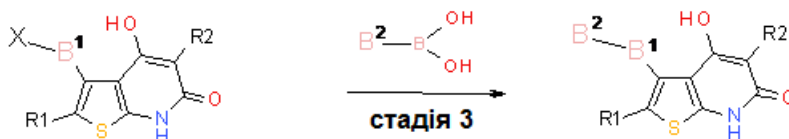
35 Після цього сполуку формули (III) циклізують у лужних умовах, синтезуючи сполуку формули (II) шляхом реакції циклізації, використовуючи основу, таке як, наприклад, гексаметилдисилілазан, сіль калію або натрію, наприклад, натрій- або калій тертіоамілат, етилат натрію переважно із застосуванням гексаметилдисилазиду в інертному розчиннику, переважно в тетрагідрофурані, діоксані, толуолі при температурі від 20 °C до 150 °C, переважно при кімнатній температурі протягом від 30 хвилин до 24 годин і більш переважно від 30 хвилин до 1 години.

40 Підходящими інертними розчинниками є, наприклад, вуглеводні, такі як гексан, петролейний ефір, бензол, толуол або ксилол; хлоровані вуглеводні, такі як трихлоретилен, 1,2-дихлоретан, чотирихлористий вуглець, хлороформ або дихлорметан; спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, н-пропанол, н-бутанол або трет-бутанол; прості ефіри, такі як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран (ТГФ) або діоксан; гліколеві прості ефіри, такі як етиленглікольмонометильовий або моноетиловий ефір, етиленглікольдиметильовий ефір (диглім); кетони, такі як ацетон або бутанон; амідни, такі як ацетамід, диметилацетамід або диметилформамід (ДМФА); нітрили, такі як ацетонітрил; сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид (ДМСО); сірковуглець; карбонові кислоти, такі як мурашина кислота або

оцтова кислота; нітросполуки, такі як нітрометан або нітробензол; складні ефіри, такі як етилацетат, або суміші вказаних розчинників.

с) Стадія 3

5

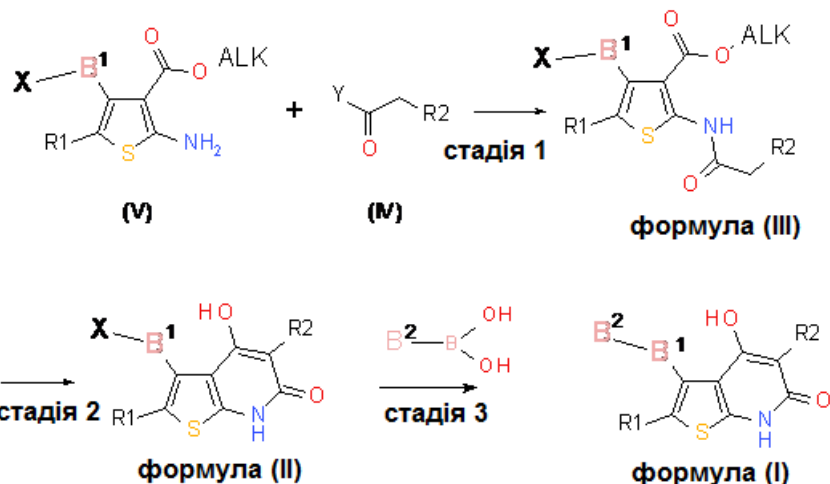


формула (II) формула (I)

10 Сполуку формули (I) виготовляють шляхом реакції Сузуки, використовуючи похідне боронової кислоти, таке як, наприклад, арил боронову кислоту в присутності основи, переважно карбонатну сіль, і більш переважно карбонат цезію в присутності палладієвого каталізатора, такого як тетракіс (трифеніл фосфін) палладій в інертній атмосфері в суміші розчинників, таких як полярний апротонний розчинник / інертний розчинник / протонний розчинник / вода. Комбінація розчинників переважно являє собою диметилформамід / толуол / етанол / воду при співвідношенні 10/1/6/3 або 25/2,6/15/7,5 при температурі від 20 градусів до температури флегми розчинника протягом 1 години - 48 годин, переважно від 6 годин до 24 годин.

15

Тристадійний хімічний процес узагальнено на схемі 1



20

Винахід також відноситься до рацемічним формам, таутомерним формам, енантіомерам, діастереоізомерам, епімерам і органічним або мінеральним солям сполук загальної формули (I), а також до їхніх кристалічних форм, включаючи їх поліморфні форми й поліморфні форми сполук формули (I).

25

Даний винахід відноситься не тільки до рацемічним сумішам цих сполук, але також до їхніх окремих стереоізомерам і/або діастереоізомерам, як таким або у вигляді їх сумішей у всіх співвідношеннях.

30

Винахід також відноситься до стереоізомерів (включаючи E, Z ізомери) і гідратам і сольватам цих сполук. Під сольватами сполук мають на увазі аддукти молекул інертного розчинника на сполуки, які утворюються завдяки їхній силі взаємного притягання. Сольвати являють собою, наприклад, моно- або дігідрати або алкоголяти.

Під фармацевтично придатними похідними розуміють, наприклад, солі сполук згідно з винаходом, а також так звані проліки сполук.

35

Під похідними проліків розуміють Сполука формули I, які є модифікованими, наприклад, алкільною або ацильною групами, цукрами або олігопептидами і які швидко розщеплюються в організмі з утворенням активних сполук згідно з винаходом.

Це поняття також включає похідні біорозкладаємих полімерів сполук згідно з винаходом, як описано, наприклад, в Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

40

Термін "проліки", як використовується в даній заявці, відноситься до будь-якої сполуки, яка, при введенні в біологічну систему, утворює "лікарську" субстанцію (біологічно активна сполуки)

у результаті мимовільної (их) хімічної (їх) реакції (й), і/або метаболічної (їх) хімічної (їх) реакції (й).

Вираження "ефективна кількість" означає кількість лікарського засобу або фармацевтичного активного компонента, яка викликає в тканині, системі, тварині або людині біологічну або медичну відповідну реакцію, яку припускає або бажає одержати, наприклад, дослідник або лікар.

Додатково, вираження "терапевтично ефективна кількість" означає ту кількість, яка має наступні наслідки в порівнянні з відповідним суб'єктом, який не одержував цієї кількості:

поліпшення лікування, лікування, запобігання або елімінацію захворювання, синдрому, стану, скарги, розладу або запобігання побічних дій або також зменшення прогресування захворювання, стану, розладу або побічних дій або також зменшення прогресування захворювання, станів або розладів.

Вираження "терапевтично ефективна кількість" також охоплює кількості, які ефективні для підвищення нормальної фізіологічної функції.

Винахід також відноситься до сумішей сполук формули I згідно з винаходом, наприклад, сумішам двох діастереомерів, наприклад, у співвідношенні 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 або 1:1000.

Особливо кращими є суміші стереоізомерних сполук.

Для всіх радикалів, які зустрічаються більш одного разу, їх значення є незалежними один від одного.

Вище й нижче, радикали й параметри R^1 , R^2 , R^3 , мають значення, вказані для формули I, якщо спеціально не зазначене інакше.

А являє собою алкіл, який нерозгалужений (лінійний) або розгалужений, і має 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 атомів вуглецю. А переважно являє собою мітив, крім того, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл або тре-бутіл, крім того, також пентил, 1-, 2- або 3- метилбутіл, 1,1-, 1,2- або 2,2-диметилпропіл, 1- етилпропіл, гексил, 1-, 2-, 3- або 4- метилпентил, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- або 3,3-диметилбутіл, 1- або 2-етилбутіл, 1 етил-1--метилпропіл, 1 етил-2-метилпропіл, 1,1,2- або 1,2,2-триметилпропіл, крім того, переважно, наприклад, трифторметил.

А найбільше переважно являє собою алкіл, що містить 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, переважно метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, тре-бутіл, пентил, гексил, трифторметил, пентафторетил або 1,1,1-трифторетил.

Крім того, А переважно являє собою нерозгалужений або розгалужений алкіл, що містить 1-10 атомів вуглецю, у якому 1-7 атомів водню можуть бути замінені OH, F і/або Cl.

Циклоалкіл переважно являє собою циклопропіл, циклобутіл, циклопентил, циклогексил або циклогептил.

R^1 переважно являє собою H, A, Hal, COOA, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂, CN, SO₂A, SO₂NH₂ або феніл.

R^2 переважно являє собою феніл, нафтил, кожний з яких незаміщений або одно-, дво-, три-, чотири- або п'ятизаміщений A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, CONH₂, CONA, CONA₂ і/або SO₂A або являє собою Het.

B^1 являє собою Ar-дііл, являє собою 1,2 феніленову або 1,3 феніленову або 1,4 феніленову групу, яка незаміщена або одно-, дво-, три- або чотиризаміщена A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, CN, CONH₂, CONA, CONA₂ і/або SO₂A. Переважно B^1 являє собою 1,4 фенілен, який незаміщений або одно-, дво-, три- або чотиризаміщений A, Hal, OA, OH, , COOA, COOH, CN, CONH₂, CONA, CONA₂ і/або SO₂A; B^1 також являє собою Het-дііл, який переважно означає незаміщений Het-дііл, найбільш переважно 2,5 піридил.

B^2 переважно являє собою феніл, нафтил, кожний з яких незаміщений або одно-, дво-, три-, чотири- або п'ятизаміщений A, Hal, OA, OH, , COOA, COOH, CN, CONH₂, CONA, CONA₂ і/або SO₂A або являє собою Het.

Ar являє собою, наприклад, феніл, о-, м- або п-толіл, о-, м- або п-етилфеніл, о-, м- або п-пропілфеніл, о-, м- або п-ізопропілфеніл, о-, м- або п-трет-бутілфеніл, о-, м- або п-гідроксифеніл, о-, м- або п-нітрофеніл, о-, м- або п-амінофеніл, о-, м- або п-(N-метиламіно)феніл, о-, м- або п-(N-метиламінокарбоніл)феніл, о-, м- або п-ацетамідофеніл, о-, м- або п-метоксифеніл, о-, м- або п-етоксифеніл, о-, м- або п-етоксикарбонілфеніл, о-, м- або п-(N, N-диметиламіно)феніл, о-, м- або п-(N, N-диметиламінокарбоніл)феніл, о-, м- або п-(N-етиламіно)феніл, о-, м- або п-(N, N-діетиламіно)феніл, о-, м- або п-фторфеніл, о-, м- або п-бромфеніл, о-, м- або п-хлорфеніл, о-, м- або п-(метилсульфонамідо)феніл, о-, м- або п-(метилсульфоніл)феніл, о-, м- або п-ціанофеніл, о-, м- або п-уреїдофеніл, о-, м- або п-формілфеніл, о-, м- або п-ацетилфеніл, о-, м- або п-аміносальфонілфеніл, о-, м- або п-карбоксифеніл, о-, м- або п-карбоксиметилфеніл, о-, м- або п-карбоксиметоксифеніл, більш

переважно 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дифторфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дихлорфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дибромфеніл, 2,4- або 2,5-динітрофеніл, 2,5- або 3,4-диметоксифеніл, 3-нітро-4-хлорфеніл, 3-аміно-4-хлор-, 2-аміно-3-хлор-, 2-аміно-4-хлор-, 2-аміно-5-хлор- або 2-аміно-6-хлорфеніл, 2-нітро-4-N, N-диметиламіно- або 3-нітро-4-N, N-диметиламінофеніл, 2,3-діамінофеніл, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- або 3,4,5-трихлорфеніл, 2,4,6-триметоксифеніл, 2-гідрокси-3,5-дихлорфеніл, п-йодфеніл, 3,6-дихлор-4-амінофеніл, 4-фтор-3-хлорфеніл, 2-фтор-4-бромфеніл, 2,5-дифтор-4-бромфеніл, 3-бром-6-метоксифеніл, 3-хлор-6-метоксифеніл, 3-хлор-4-ацетамідофеніл, 3-фтор-4-метоксифеніл, 3-аміно-6-метилфеніл, 3-хлор-4-ацетамідофеніл або 2,5-диметил-4-хлорфеніл.

Незалежно від подальших заміщень, Het являє собою, наприклад, 2- або 3-фурил, 2- або 3-тієніл, 1-, 2- або 3-піроліл, 1-, 2, 4- або 5-імідазоліл, 1-, 3-, 4- або 5-піразоліл, 2-, 4- або 5-оксазоліл, 3-, 4- або 5-ізоксазоліл, 2-, 4- або 5-тіазоліл, 3-, 4- або 5-ізотіазоліл, 2-, 3- або 4-піридил, 2-, 4-, 5- або 6-піримідиніл, крім того, переважно 1,2,3-триазол-1-, -4- або -5-іл, 1,2,4-триазол-1-, -3- або 5-іл, 1- або 5-тетразоліл, 1,2,3-оксадіазол-4- або -5-іл, 1,2,4-оксадіазол-3- або -5-іл, 1,3,4-тіадіазол-2- або -5-іл, 1,2,4-тіадіазол-3- або -5-іл, 1,2,3-тіадіазол-4- або -5-іл, 3- або 4-піридазиніл, піразиніл, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-індоліл, 4- або 5-ізоіндоліл, 1-, 2-, 4- або 5-бензімідазоліл, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-індазоліл, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-бензопіразоліл, 2-, 4-, 5-, 6- або 7-бензоксазоліл, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-бензизоксазоліл, 2-, 4-, 5-, 6- або 7-бензотіазоліл, 2-, 4-, 5-, 6- або 7-бензизотіазоліл, 4-, 5-, 6- або 7-бенз-2,1,3-оксадіазоліл, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-хіноліл, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-ізохіноліл, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-іннолініл, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-хіназолініл, 5- або 6-хіноксалініл, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- або 8-2H-бензо-1,4-оксазиніл, більш переважно 1,3-бензодіоксол-5-іл, 1,4-бензодіоксан-6-іл, 2,1,3-бензотіадіазол-4- або -5-іл або 2,1,3-бензоксадіазол.

Гетероциклічні радикали також можуть бути частково або повністю гідровані.

Таким чином, Het також може являти собою, наприклад, 2,3-дигідро-2-, -3-, -4- або -5-фурил, 2,5-дигідро-2-, -3-, -4- або 5-фурил, тетрагідро-2- або -3-фурил, 1,3-діоксолан-4-іл, тетрагідро-2- або -3-тієніл, 2,3-дигідро-1-, -2-, -3-, -4- або -5-піроліл, 2,5-дигідро-1-, -2-, -3-, -4- або -5-піроліл, 1-, 2- або 3-піролідиніл, тетрагідро-1-, -2- або -4-імідазоліл, 2,3-дигідро-1-, -2-, -3-, -4- або -5-піразоліл, тетрагідро-1-, -3- або -4-піразоліл, 1,4-дигідро-1-, -2-, -3- або -4-піридил, 1,2,3,4-тетрагідро-1-, -2-, -3-, -4-, -5- або -6-піридил, 1-, 2-, 3- або 4-піперидиніл, 2-, 3- або 4-морфолініл, тетрагідро-2-, -3- або -4-піраніл, 1,4-діоксаніл, 1,3-діоксан-2-, -4- або -5-іл, гексагідро-1-, -3- або -4-піридазиніл, гексагідро-1-, -2-, -4- або -5-піримідиніл, 1-, 2- або 3-піперазиніл, 1,2,3,4-тетрагідро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- або -8-хіноліл, 1,2,3,4-тетрагідро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- або -8-ізохіноліл, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- або 8- 3,4-дигідро-2H-бензо-1,4-оксазиніл, більш переважно 2,3-метилендіоксифеніл, 3,4-метилендіоксифеніл, 2,3-етилендіоксифеніл, 3,4-етилендіоксифеніл, 3,4-(дифторметилендіокси)феніл, 2,3-дигідробензофуран-5- або 6-іл, 2,3-(2-оксометилендіокси)феніл або також 3,4-дигідро-2H-1,5-бензодіоксепин-6- або -7-іл, більш краще 2,3-дигідробензофураніл або 2,3-дигідро-2-оксофураніл.

Het переважно являє собою моно- або біциклічний ароматичний гетероцикл, що містить 1-4 атома N, O і/або S,

Найбільше переважно Het являє собою піридил, піримідиніл, фураніл, ізоксазоліл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, піроліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тієніл, триазоліл, тетразоліл, індоліл, бензімідазоліл або індазоліл.

Таким чином, винахід відноситься, зокрема, до сполук формули I, у яких щонайменше один із вказаних радикалів має одне із кращих значень, вказаних вище. Деякі кращі групи сполук можуть бути представлені наступними підформулами Ia-Ih, які відповідають формулі I і в яких значення радикалів суттєво не відрізняються від значень, наведених для формули I, але в яких

в Ia R¹ являє собою H, A, Hal, COOA, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂, CN, SO₂A, SO₂NH₂ або феніл;

в Ib R² являє собою феніл, нафтил, кожний з яких незаміщений або одно-, дво-, три-, чотири- або п'ятизаміщений A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, CONH₂, CONA, CONA₂ і/або SO₂A;

в Ic B¹ являє собою Ar -дііл, де зазначена сполука являє собою 1,2 феніленову або 1,3 феніленову або 1,4 феніленову групу, яка незаміщена або одно-, дво-, три- або чотиризаміщена A, Hal, OA, OH, COOA, COOH, CN, CONH₂, CONA, CONA₂ і/або SO₂A;

в Id B² являє собою феніл, нафтил, кожний з яких незаміщений або одно-, дво-, три-, чотири- або п'ятизаміщений A, Hal, OA, OH, NH₂, NHA, NA₂, COOA, COOH, CONH₂, CONA, CONA₂, SO₂A, CN, C(=NH)NH₂ і/або C(=NH)NHOH;

в Ie Het являє собою моно- або біциклічний ароматичний гетероцикл, що містить 1-4 атома N, O і/або S;

в If Het являє собою піридил, піримідиніл, фураніл, ізоксазоліл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, піроліл, тiazоліл, ізотiazоліл, тієніл, тριαзоліл, тетразоліл, індоліл, бензімідазоліл або індазоліл;

в Ig A являє собою нерозгалужений або розгалужений алкіл, що містить 1- 10 атомів вуглецю, у якому 1- 7 атомів водню можуть бути замінені OH, F, Cl i/або Br;

в Ih R¹ являє собою H, A, Hal, COOA, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂, CN, SO₂A, SO₂NH₂ або феніл;

R² являє собою феніл, нафтил кожний з яких незаміщений або одно-, дво-, три-, чотири- або п'ятизаміщений A, Hal, OA, OH, , COOA,

і їх фармацевтично придатні похідні, сольвати, солі й стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

Таким чином, винахід відноситься, зокрема, до сполук формули I, у яких щонайменше один із вказаних радикалів має одне із кращих значень, вказаних вище. Деякі кращі групи сполук можуть бути представлені наступними підформулами Ia-Ih, які відповідають формулі I і в яких значення радикалів суттєво не відрізняються від значень, наведених для формули I, але в яких

Сполуки згідно даного винаходу можуть бути отримані за допомогою різних методів, добре відомих фахівцям в даній галузі техніки, включаючи, але не обмежуються тільки тими, які перераховані нижче, або за допомогою модифікацій цих методів шляхом застосування стандартних технік, добре відомих фахівцям в галузі органічного синтезу. Усі процеси, розкриття пов'язані із даним винаходом, можуть бути практично здійснені в будь-якому обсязі, включаючи міліграм, грам, декілька грам, кілограм, декілька кілограм або в комерційному промисловому обсязі.

Слід взяти до уваги, що сполуки за даним винаходом можуть містити один або декілька асиметрично заміщених атомів вуглецю, і можуть бути виділені в оптично активних або рацемічних формах. Таким чином, усі хіральні, діастереомерні, рацемічні форми й усі геометричні ізомерні формули структури охоплюються, якщо специфічно не зазначена конкретна стереохімія або ізомерна форма. У даній галузі техніки добре відомо, яким чином одержують такі оптично активні форми. Наприклад, суміші стереоізомерів можуть бути розділені за допомогою стандартних технік, включаючи, але не обмежуються тільки ними, поділ рацемічних форм, з нормальною фазою, зі зверненою фазою, і хіральною хроматографією, утворення кращої солі, перекристалізацію, і інші, або шляхом хірального синтезу або з активних вихідних речовини або шляхом вивільнення хірально синтезованих цільових центрів.

У реакціях, описаних нижче у даній заявці, може бути необхідним захищати реакційно-здатні функціональні групи, наприклад, гідрокси, аміно, іміно, тіо або карбокси групи, якщо вони є бажаними в кінцевому продукті, для запобігання їх небажаної участі в реакціях. Можна використовувати загальноприйняті захисні групи у відповідності зі стандартною практикою, наприклад, див. T.W. Greene і P. G. M. Wuts в *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley і Sons, 1991; J. F. W. McComie в *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973.

Деякі реакції можна здійснювати в присутності основи. Відсутні конкретні обмеження щодо природи основи, використовуваної в цих реакціях, і в даному винаході можна так само використовувати будь-яку основу, яка загальноприйнята для використання в реакціях такого типу, за умови, що не виявляється небажаного впливу на інші частини молекули. Прикладами підходящих основ є: гідроксид натрію, карбонат калію, тертіобутилат калію, тертіоамілат натрію, триетиламін, гексаметилдисилазил калію, гідриди лужних металів, такі як гідрид натрію й гідрид калію; алкіллітійові сполуки, такі як метиллітій і бутиллітій; і алкоколяти лужних металів, такі як метилат натрію й етилат натрію.

Звичайно, реакції здійснюють у підходящому розчиннику. Можна використовувати різні розчинники, за умови, що не виявляється несприятливий вплив на реакцію або на задіяні реагенти. Приклади підходящих розчинників включають: вуглеводні, які можуть являти собою ароматичні, аліфатичні або циклоаліфатичні вуглеводні, такі як гексан, циклогексан, бензол, толуол і ксилол; аміді, такі як диметилформамід; спирти, такі як етанол і метанол, і прості ефіри, такі як діетиловий ефір, діоксан і тетрагідрофуран.

Реакції можна здійснювати в широкому температурному інтервалі. У цілому, нами було виявлено, що підходящим є здійснення реакції при температурі від 0 °C до 150 °C (більш переважно від приблизно кімнатної температури до 100 °C). Час, необхідний для здійснення реакції, також може змінюватися в широкому діапазоні, залежно від багатьох факторів, особливо від температури реакції й природи реагентів. Однак, за умови, що реакцію здійснюють у кращих умовах, описаних вище, кращим є період від 3 годин до 20 годин.

У такий спосіб приготувані сполуки можуть бути відновлені з реакційної суміші за допомогою загальноприйнятих методів. Наприклад, сполуки можуть бути відновлені шляхом

відгону розчиннику з реакційної суміші або, при необхідності, після відгону розчиннику з реакційної суміш, промивання залишку у воді з наступною екстракції з незмішуваним органічним розчинником з водою, и відгону розчинника з екстракту. Додатково, продукт, при необхідності, можна піддавати подальшому очищенню за допомогою різних добре-відомих технік, таких як

5 перекристалізація, повторне осадження або різні хроматографічні техніки, в основному колонкова хроматографія або препаративна тонкошарова хроматографія.

Фармацевтичні солі й інші форми

Сполуки, розкриті у винаході, можуть використовуватися у своїй заключній, несольової формі. З іншого боку, даний винахід також відноситься до застосування таких сполук у формі їх

10 фармацевтично прийнятних солей, які можуть бути отримані за допомогою різноманітних органічних і неорганічних кислот і основ у відповідності зі способами, добре відомими в даній галузі техніки. Фармацевтично прийнятні форми солей сполук формули I готують, головним чином, при використанні традиційних способів. У випадку, якщо Сполука формули I містить групу карбонової кислоти, то її прийнятна сіль може бути утворена за допомогою реакції

15 сполуки із прийнятною основою для одержання відповідної солі приєднання основи. Прикладами таких основ є гідроксиди лужних металів, включаючи гідроксид калію, гідроксид натрію й гідроксид літію; гідроксиди лужноземельних металів, такі, як гідроксид барію й гідроксид кальцію; алкоксиди лужних металів, наприклад, етанолат калію й пропанолат натрію; а також різні органічні основи, такі, як піперидин, діетаноламін і N-метилглутамін. Сюди також

20 включені солі алюмінію сполук формули I. Для деяких сполук формули I солі приєднання кислоти можуть бути утворені шляхом обробки вказаних сполук фармацевтично прийнятними органічними й неорганічними кислотами, наприклад, гідрогалогенідами, такими, як гідрохлорид, гідробромід або гідройодид; іншими мінеральними кислотами, і їх відповідними солями такими, як, сульфат, нітрат або фосфат, і ін.; і алкіл- і моноарилсульфонатами, такими, як

25 етансульфонат, толуолсульфонат і бензолсульфонат; і іншими органічними кислотами, їх відповідними солями, такими, як ацетат, трифторацетат, тартрат, малеат, сукцинат, цитрат, бензоат, саліцилат, аскорбат і ін. Таким чином, фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти сполук формули I включають наступні солі, але не обмежуються тільки ними: ацетат, адипат, альгінат, аргинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат (безилат), бісульфат, бісульфіт,

30 бромід, бутират, камфорат, камфорсульфонат, каприлат, хлорид, хлорбензоат, цитрат, циклопентанпропіонат, диглюконат, дигідрофосфат, динітробензоат, додецилсульфат, етансульфонат, фумарат, галактерат (зі слизової кислоти), галактуронат, глюкогоптанат, глюконат, глутамат, гліцерофосфат, гемісукцинат, гемісульфат, гептанат, гексанат, гіпурат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксіетансульфонат, йодид, ізетіонат, ізобутират,

35 лактат, лактобінат, малат, малеат, малонат, манделат, метафосфат, метансульфонат, метилбензоат, моногідрофосфат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, оксалат, олеат, пальмоат, пектинат, персульфат, фенілацетат, 3-фенілпропіонат, фосфат, фосфонат, фталат.

Крім того, основні солі сполук згідно з винаходом включають, але не обмежуються тільки ними, солі алюмінію, амонію, кальцію, міді, заліза (III), заліза (II), літію, магнію, марганцю (III),

40 марганцю (II), калію, натрію й цинку. Кращими серед перерахованих вище солей є амонійні; солі лужних металів натрію й калію; і солі лужноземельних металів кальцію й магнію. Солі сполук формули I, які мають походження від фармацевтично прийнятних органічних нетоксичних основ, включають, але не обмежуються тільки ними, солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, також включаючи природні заміщені аміни, циклічні аміни й основні

45 іонообмінні смоли, наприклад, аргінін, бетаїн, кофеїн, хлорпрокаїн, холін, N, N'-дибензилетилендіамін (бензатин), дициклогексиламін, діетанолумін, діетиламін, 2-діетиламіноетанол, 2-диметиламіноетанол, етанолумін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламін, лідокаїн, лізин, меглумін, N-метил-D-глюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, поліаміні смоли, прокаїн,

50 пурины, теобромін, триетанолумін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін и трис-(гідроксиметил)метиламін (трометамін).

Сполуки за даним винаходом, які включають основні азот утримуючі групи, можуть бути кватернізовані за допомогою таких агентів, як (C₁-C₄)алкілгалогеніди, наприклад, метил-, етил-,

55 ізопропіл- і трет-бутилхлориди, броміди і йодиди; ди(C₁-C₄)алкілсульфати, наприклад, диметил-, діетил- і діамілсульфати; (C₁₀-C₁₈)алкілгалогеніди, наприклад, децил-, додецил-, лаурил-, міристил- і стеарилхлориди, броміди і йодиди; і арил(C₁-C₄)алкілгалогеніди, наприклад, бензилхлорид і фенетилбромід. Вказані солі дозволяють одержувати як розчинні у воді, так і розчинні в маслі сполуки згідно з винаходом.

Кращі фармацевтичні солі, вказані вище, включають, але не обмежуються тільки ними,

60 ацетат, трифторацетат, безилат, цитрат, фумарат, глюконат, гемісукцинат, гіпурат, гідрохлорид,

гідробромід, ізотіонат, манделат, меглумін, нітрат, олеат, фосфонат, півалат, фосфат натрію, стеарат, сульфат, сульфосаліцилат, тартрат, тіомалат, тозилат і трометамін.

Кислотно-адитивні солі основних сполук формули I одержують шляхом приведення в контакт форми вільних основ з достатньою кількістю бажаної кислоти для одержання солі традиційним способом. Вільну основу можна регенерувати шляхом приведення в контакт форми солі з основою й виділення вільної основи традиційним способом. Форми вільної основи до деякої міри відрізняються від своїх відповідних форм солей своїми певними фізичними властивостями, такими, як розчинність у полярних розчинниках, однак у всьому іншому солі є еквівалентними своїм відповідним до форм вільних основ для цілей даного винаходу.

Як було зазначено, фармацевтично прийнятні солі приєднання основи сполук формули I утворюються з металами або амінами, такими, як лужні метали й лужноземельні метали або органічні аміни. Кращі метали являють собою натрій, калій, магній і кальцій. Кращі органічні аміни являють собою N, N'-добензилетилендіамін, хлорпрокаїн, холін, діетанолумін, етилендіамін, N-метил-D-глюкамін і прокаїн.

Солі приєднання основи кислих сполук згідно з винаходом одержують шляхом приведення в контакт форми вільної кислоти з достатньою кількістю бажаної основи для одержання солі традиційним способом. Форма вільної кислоти може бути регенерована шляхом приведення в контакт форми солі з кислотою й виділення форми вільної кислоти відомим способом. Форми вільної кислоти до деякої міри відрізняються від своїх відповідних форм солей певними фізичними властивостями, такими, як розчинність у полярних розчинниках, однак у всьому іншому солі є еквівалентними своїм відповідним формам вільних кислот для цілей даного винаходу.

Якщо сполуки згідно з винаходом включає більш ніж одну групу, яка здатна до утворення фармацевтично прийнятних солей цього типу, то винахід також охоплює складові солі. Приклади типових складових форм солей включають, але не обмежуються тільки ними, бітартрат, діацетат, дифумарат, димеглумін, дифосфат, динатрій і тригідрохлорид.

У світлі описаного вище можна побачити, що вираження "фармацевтично прийнятна сіль" у контексті даної заявки призначене для позначення активного компонента, який включає Сполука формули I у формі своєї солі, особливо в тому випадку, якщо зазначена форма солі забезпечує зазначеному активному компоненту поліпшені фармакокінетичні властивості в порівнянні з вільною формою зазначеного активного компонента або іншою сіллю зазначеного активного компонента, що використовувалися раніше. Фармацевтично прийнятна форма солі активного компонента може також первісно забезпечувати бажані фармакокінетичні властивості зазначеному активному компоненту, яких він раніше не мав, а також може навіть позитивно впливати на фармакодинаміку зазначеного активного компонента у відношенні його терапевтичної активності в організмі.

Сполука формули I згідно з винаходом можуть бути хіральними завдяки їхній молекулярній структурі й, відповідно, можуть зустрічатися в різних енантімерних формах. Тому вони можуть існувати в рацемічній або в оптично активній формі.

Тому що фармацевтична активність рацематів або стереоізомерів сполук згідно з винаходом може відрізнятися, то може бути бажаним використання енантімерів. У цих випадках, кінцевий продукт або навіть проміжні продукти можуть бути розділені на енантімерні сполуки хімічними або фізичними способами, відомими фахівцеві в даній галузі техніки, або навіть використовуватися як такі в синтезі.

У випадку рацемічних амінів, діастереомери виділяють із суміші реакцією з оптично активним поділяючим агентом. Прикладами підходящих поділяючих агентів є оптично активні кислоти, такі як R і S форми винної кислоти, діацетилвинної кислоти, дибензоїлвинної кислоти, мигдальної кислоти, яблучної кислоти, молочної кислоти, підходящих N-захищених амінокислот (наприклад, N-бензоїлпроліну або N-бензолсульфонілпроліну), або різні оптично активні камфорсульфонові кислоти. Також кращим є хроматографічний поділ енантімерів за допомогою оптично активного поділяючого агента (наприклад, динітробензоїлфенілгліцину, триацетату целюлози або інших похідних вуглеводнів або хірально модифікованих полімерів метакрилату, іммобілізованих на силікагелі). Підходящими для цієї мети елюентами є водні або спиртові суміші розчинників, такі як, наприклад, гексан/ізопропанол/ацетонітрил, наприклад, у відношенні 82:15:3.

Для хірального поділу рацематів можна використовувати наступні кислоти й аміни:

У якості прикладів, можна використовувати наступні хіральні кислоти: (+)-D-ди-О-бензоїлвинна кислота, (-)-L-ди-О-бензоїлвинна кислота, (-)-L-ди-О, O'-п-толуїл-L-винна кислота, (+)-D-ди-О, O'-п-толуїл-L-винна кислота, (R)-(+)-яблучна кислота, (S)-(-)-яблучна кислота, (+)-камфорна кислота, (-)-камфорна кислота, R-(-)-1,1'-бінафталін-2,2'-дііл гідрогенофосфінова

кислота, (+)-камфанова кислота, (-)-камфанова кислота, (S)-(+)-2-фенілпропіонова кислота, (R)-(+)-2-фенілпропіонова кислота, D-(-)-мигдалева кислота, L-(+)-мигдалева кислота, D-винна кислота, L-винна кислота, або будь-яку їх суміш.

У якості прикладів, можна використовувати наступні хіральні аміни: хінін, бруцин, (S)-1-(бензилоксиметил)пропіламін (III), (-)-ефедрин, (4S, 5R)-(+)-1,2,2,3,4-тетраметил-5-феніл-1,3-оксазолідин, (R)-1-феніл-2-п-толілетиламін, (S)-фенілгліцинол, (-)-N-метилефедрин, (+)-(2S, 3R)-4-диметиламіно-3-метил-1,2-дифеніл-2-бутанол, (S)-фенілгліцинол, (S)- α -метилбензиламін або будь-яку їхню суміш.

Винахід також відноситься до застосування сполук і/або їх фізіологічно прийнятних солей для готування лікарського засобу (фармацевтичної композиції), зокрема, за допомогою нехімічних методів. Вони можуть бути перетворені в підходящу дозовану форму разом із щонайменше одним твердим, рідким і/або напіврідким наповнювачем або допоміжною речовиною й, при необхідності, у комбінації з одним або декількома іншими активними компонентами.

Винахід, крім того, відноситься до лікарських засобів, що містять щонайменше одну сполуку згідно з винаходом і/або її фармацевтично придатні похідні, сольвати й стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, і, необов'язково, наповнювачі і/або допоміжні речовини.

Лікарські препарати можуть вводитися у вигляді дозованих одиниць, які містять заздалегідь установлену кількість активного компонента на дозовану одиницю. Така одиниця може включати, наприклад, від 0,5 мг до 1 г, переважно від 1 мг до 700 мг, більш переважно від 5 мг до 100 мг сполуки згідно з винаходом, залежно від захворювання, що піддають лікуванню, способу введення, а також віку, ваги тіла й стану пацієнта, або фармацевтичні композиції можуть вводитися у вигляді дозованих одиниць, які містять заздалегідь установлену кількість активного компонента на дозовану одиницю. Кращими дозованими одиницями лікарських препаратів є ті, які містять добову дозу або частину добової дози, як зазначено вище, або відповідну порцію їх активного компонента. Лікарські засоби цього типу також можуть бути отримані способом, який добре відомий в галузі фармацевтики.

Лікарські препарати можуть адаптуватися для введення за допомогою будь-якого підходящого способу, наприклад, шляхом перорального (включаючи букальне або під'язичне), ректального, назального, місцевого (включаючи букальне, під'язичне або трансдермальне), вагінального або парентерального (включаючи підшкірне, внутрішньом'язове, внутрішньовенне або внутрішньошкірне) введення. Такі препарати можуть бути приготовлені за допомогою будь-якого способу, відомого в галузі фармацевтики, наприклад, шляхом об'єднання активного компонента з наповнювачем(ями) або допоміжним(ими) речовиною(ами).

Лікарські препарати, адаптовані для перорального введення, можуть вводитися у вигляді окремих одиниць, таких як, наприклад, капсули або таблетки; порошки або гранули; розчини або суспензії у водних або неводних рідинах; харчових пін або пінистих харчових продуктів; або рідких емульсій масло-в-воді або рідких емульсій вода-в-маслі.

Так, наприклад, у випадку перорального введення у вигляді таблетки або капсули, активний компонент може бути об'єднаний з пероральним, нетоксичним і фармацевтично прийнятним інертним наповнювачем, таким як, наприклад, етанол, гліцерин, вода й т.п. Порошки одержують шляхом здрібнювання сполуки до підходящого невеликого розміру й змішування його з фармацевтичним наповнювачем, здрібненим аналогічним способом, таким як, наприклад, харчовий вуглеводень, такий як, наприклад, крохмаль або маніт. Також можна додавати ароматизатор, консервант, диспергувальну речовину і барвник.

Капсули одержують шляхом готування порошкової суміші, як описано вище, і заповнюють нею желатинові капсули певної форми. Перед заповненням капсул до порошкової суміші можна додавати ковзні й змащувальні речовини, такі як, наприклад, вискодисперсна кремнієва кислота, тальк, стеарат магнію, стеарат кальцію або поліетиленгліколь у твердій формі. Для поліпшення доступності лікарського засобу, укладеного в капсулу, також можна додавати дезінтегручу речовину або солюбілізатор, такий як, наприклад, агар-агар, карбонат кальцію або карбонат натрію.

Додатково, якщо це є бажаним або необхідним, у суміш також можна додавати підходящі зв'язуючі, змазуючі речовини, дезінтегратори, а також барвники. Підходящими зв'язуючими є крохмаль, желатин, природні цукри, такі як, наприклад, глюкоза або бета-лактоза, підсолоджувачі, приготовлені з кукурудзи, природних і синтетичних гум, такі як, наприклад, аравійська камедь, трагакантова камедь або альгінат натрію, карбоксиметилцелюлоза, поліетиленгліколь, воски й т.п. Змазуючі речовини, які можуть застосовуватися в таких дозованих формах, включають олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію,

ацетат натрію, хлорид натрію й т.п. Дезінтегратори включають, але не обмежуються тільки ними, крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову камедь і т.п. Лікарські засоби у вигляді таблеток одержують, наприклад, шляхом готування порошкової суміші, гранулювання або сухого пресування суміші, додавання змазуючої речовини й дезінтегратора й пресування отриманої суміші в таблетки. Порошкову суміш готують шляхом змішування сполуки, здрібненого підходящим чином, з розріджувачем або основою, як описано вище, і необов'язково зі зв'язуючим, таким як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгінат, желатин або полівінілпіролідон, сповільнювачем розчинення, таким як, наприклад, парафін, підсилювачем поглинання, таким як, наприклад, четвертинна сіль, і/або абсорбентом, таким як, наприклад, бентоніт, каолін або дикальційфосфат. Порошкову суміш можна гранулювати шляхом змочування зі зв'язуючим, таким як, наприклад, сироп, крохмальна паста, слиз акації або розчини целюлози або полімерних речовин і пресування її через сито. У якості альтернативи грануляції, порошкову суміш можна пропускати через таблетувальну машину, одержуючи шматки неправильної форми, які розпадаються, утворюючи гранули. Гранули можна замаслювати шляхом додавання стеаринової кислоти, стеарата, тальку або мінерального масла для запобігання злипанню в таблетувальній ливарній формі. Після цього змазану суміш спресовують, одержуючи таблетки. Сполуки згідно з винаходом також можна поєднувати із сипучим інертним наповнювачем і потім піддавати прямому пресуванню, одержуючи таблетки без здійснення стадій грануляції або сухого пресування. Таблетки також можна покривати прозорим або світлонепроникним захисним шаром, що складається із шелакового запечатуючого шару, шару цукру або полімерної речовини й глянцевого шару воску. До цих покриттів також можна додавати барвники для можливості розрізнення між різними дозовуваними одиницями.

Рідини для перорального введення, такі як, наприклад, розчин, сиропи й еліксири, можуть бути приготовлені у вигляді дозовуваних одиниць таким чином, щоб вони містили заздалегідь установлену кількість сполук. Сиропи можуть бути отримані шляхом розчинення сполуки у водяному розчині з підходящим ароматизатором, тоді як еліксири готують із застосуванням нетоксичного спиртового наповнювача. Суспензії можуть бути приготовлені шляхом диспергування сполуки в нетоксичному наповнювачі. Також можна додавати солюбілізатори й емульсифікатори, такі як, наприклад, етоксильовані ізостеарилові спирти й поліоксіетиленові ефіри сорбіту, консерванти, ароматичні добавки, такі як, наприклад, масло м'яти перцевої, або натуральні замінники цукру або сахарин, або інші штучні замінники цукру й т.п.

Лікарські препарати для перорального введення у вигляді дозованих одиниць можуть бути інкапсульовані в мікрокапсули, якщо це є бажаним. Також лікарський препарат може бути приготовлений таким чином, щоб пролонгувати або сповільнити вивільнення, наприклад, шляхом застосування покриттів або забивання необхідної речовини в полімери, віск і т.п.

Сполуки згідно з винаходом і їх солі, сольвати й фізіологічно функціональні похідні також можуть вводитися у вигляді ліпосомних систем доставки, таких як, наприклад, невеликі одношарові пухирці, більші одношарові пухирці й багатшарові пухирці. Ліпосоми можуть бути утворені за допомогою різних фосфоліпідів, таких як, наприклад, холестерин, стеариламін або фосфатидилхоліни.

Сполуки згідно з винаходом і їх солі, сольвати й фізіологічно функціональні похідні також можуть доставлятися за допомогою моноклональних антитіл як індивідуальних носіїв, до яких приєднані молекули сполуки. Сполуки також можуть бути з'єднані з розчинними полімерами в якості націлюючих носіїв лікарських засобів. Такими полімерами можуть бути полівінілпіролідон, співполімер пірану, полігідроксипропілметакриламідифенол, полігідроксіетиласпартамідифенол або поліетиленоксид полілізину, заміщений пальмітоїловими радикалами. Крім того, сполуки можна зв'язувати з біорозкладаємими полімерами, які придатні для забезпечення контрольованого вивільнення лікарського засобу, наприклад, полімолочною кислотою, полі-ε-капролактоном, полігідроксимасляною кислотою, поліортоєфірами, поліацетатами, полідігідроксипіранами, поліціаноакрилатами й перехресно-зшитими або амфіпатичними блок-співполімерами гідрогелів.

Лікарські препарати, адаптовані для трансдермального введення, можуть вводитися у вигляді незалежних пластирів для подовженого, тісного контакту з епідермісом реципієнта. Таким чином, наприклад, активний компонент може доставлятися із пластиру шляхом іонофорезу, як у загальному описано в *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Фармацевтичні композиції, адаптовані для місцевого введення, можуть бути приготовлені у вигляді мазей, кремів, суспензій, лосьйонів, порошків, розчинів, паст, гелів, спреїв, аерозолів або масел.

Для лікування очей або інших зовнішніх тканин, наприклад рота й шкіри, переважно застосовуються лікарські препарати у вигляді місцевої мазі або крему. При готуванні лікарського препарату у вигляді мазі активний компонент може застосовуватися з парафіновою або мазевою основою, що змішується з водою. Альтернативно, для одержання крему активний

компонент може бути приготовлений з основою для крему типу масло-в-воді або основою вода-в-маслі.

Лікарські препарати, адаптовані для місцевого введення в очі, включають очні краплі, у яких активний компонент розчинений або суспендований у підходящому носії, переважно у водному розчиннику.

Лікарські препарати, адаптовані для місцевого введення в порожнину рота, включають коржа, пастилки й рідини для полоскання рота.

Лікарські препарати, адаптовані для ректального введення, можуть вводитися у вигляді супозиторіїв або клізм.

Лікарські препарати, адаптовані для інтраназального введення, у яких носій являє собою тверду речовину, включають крупний порошок, що має розмір часточок, наприклад, в інтервалі 20-500 мікронів, який уводиться шляхом вдихання, тобто шляхом швидкого вдиху через ніс із контейнера, що містить порошок, який притримують біля носа. Підходящі лікарські препарати для введення у вигляді інтраназального аерозолі або носових крапель із рідиною в якості носія включають розчини активної речовини у воді або в маслі.

Лікарські препарати, адаптовані для введення шляхом інгаляції, включають тонкоподрібнені часточки у вигляді пилу або туману, які можуть бути отримані за допомогою різних диспергуючих обладнань під тиском з аерозолями, розпилювачами або інсуфляторами.

Лікарські препарати, адаптовані для вагінального введення, можуть вводитися у вигляді песаріїв, тампонів, кремів, гелів, паст, пін або аерозолів.

Лікарські препарати, адаптовані для парентерального введення, включають водні або неводні стерильні розчини для ін'єкцій, що містять антиоксиданти, буфери, бактеріостатичні речовини й розчинені речовини, за допомогою яких лікарський засіб підтримується ізотонічним стосовно крові реципієнта, якого піддають лікуванню; і водні або неводні стерильні суспензії, які можуть містити суспензійне середовище й загусники. Лікарські препарати можуть вводитися за допомогою ємностей для одноразового або багаторазового введення, наприклад, запечатаних ампул і флаконів, і зберігатися в ліофілізованому стані, при цьому безпосередньо перед введенням необхідно тільки додати стерильну рідину-носії, наприклад, воду для ін'єкцій.

Розчини й суспензії для ін'єкцій, приготовлені згідно з рецептурою, можуть бути приготовлені зі стерильних порошоків, гранул і таблеток.

Також є очевидним, що додатково до кращих вищеописаних складових, лікарські препарати також можуть містити інші речовини, які використовуються в даній галузі для конкретних типів лікарських засобів; наприклад, лікарські препарати, придатні для перорального введення, можуть містити ароматизатори.

Терапевтично ефективна кількість сполуки згідно з винаходом залежить від багатьох факторів, включаючи, наприклад, вік і вагу людини або тварини, певний хворобливий стан, який необхідно лікувати, і його вагу, природу лікарського засобу й спосіб введення, і в остаточному підсумку воно може бути визначене лікарем або ветеринаром. Проте, ефективна кількість сполуки згідно з винаходом, як правило, перебуває в інтервалі від 0,1 до 100 мг/кг ваги тіла реципієнта (савця) на добу й переважно звичайно перебуває в інтервалі від 1 до 10 мг/кг ваги тіла на добу. Отже добова діюча кількість для дорослого савця вагою 70 кг звичайно може становити від 70 до 700 мг, причому ця кількість може вводитися у вигляді окремої дози один раз на добу або звичайно у вигляді циклів часткових доз (таких як, наприклад, два, три, чотири, п'ять або шість раз) на добу, таким чином, що загальна добова доза є аналогічною. Ефективна кількість його солі або сольову або фізіологічно функціональної похідного може бути визначене у вигляді частки ефективної кількості сполуки згідно з винаходом per se. Також передбачається, що подібні дози придатні для лікування інших станів, вказаних у даній заявці.

Приклади

Наступні приклади ілюструють винахід, але жодним чином його не обмежують. Використовувані вихідні речовини є відомими продуктами або продуктами, приготовленими відповідно за відомими методиками. Відсотки виражені на основі ваги, якщо спеціально не зазначене інакше.

Сполуки характеризували особливо за допомогою наступних аналітичних методик.

ЯМР спектри вимірювали за допомогою Р-спектрофотометра Bruker Avance DPX 300 Мгц.

Маси визначали за допомогою ВЕЖХ, з'єднаної з мас-детектором Agilent серії 1100. Точки плавлення ($t_{пл.}$) вимірювали на блоці Stuart Scientific.

Проміжна сполуки 1:

3-(4-бромфеніл)-4-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідро-тієно[2,3-b]піридин-6-он

Стадія 1: До розчину етил аміно-4-(4-бромфеніл)тіофен-3-карбоксилату (12 г, 36,8 ммоль) у діоксані (100 мл) по краплях додавали розчин фенілацетил хлориду (5,84 мл) у діоксані (100 мл). Через 15 хвилин при кімнатній температурі, реакційну суміш нагрівали до 70 °С протягом 1 години. Розчинник видаляли при зниженому тиску й жовтувату тверду речовину, що залишилася, ресуспендували у невеликій кількості етилацетату. Додавали петролейний ефір і відновлювали не зовсім білу тверду речовину (14,3 г).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ [част. на млн.] 10,98 (bs, 1H), 7,53-7,20 (m, 9H), 6,93 (s, 1H), 4,01 (q, 2H), 3,92 (s, 2H), 0,91 (t, 3H).

Стадія 2: До розчину вищевказаної сполуки (14,3 г) у тетрагідрофурані (630 мл) додавали гексаметилдисилазан калію (256 мл, 0,5М у толуолі). Через 30 хвилин при кімнатній температурі, реакційну суміш гартували за допомогою розчину соляної кислоти (4М) і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу висушували над сульфатом натрію й розчинник видаляли при зниженому тиску. Жовтувате масло, що залишилося, ресуспендували в невеликій кількості етилацетату. Додавали петролейний ефір і відновлювали утворену не дуже тверду речовину (11 г).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ [част. на млн.] 7,55-7,40 (dd, 4H), 7,35-7,25 (m, 5H), 7,06 (s, 1H).

Проміжна сполуки 2:

3-(4-бромфеніл)-гідрокси-5-(піридин-3-іл)-6,7-дигідро-тієно[2,3-b]піридин-6-он

Стадія 1: До розчину етил аміно-4-(4-бромфеніл) тіофен-3-карбоксилату (10 г, 30,7 ммоль), гідрохлориду 3-піридил оцтової кислоти (12,8 г) у тетрагідрофурані (200 мл) додавали дициклогексилкарбодіімід (15 г). Розчин нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом ночі, потім фільтрували. Органічну фазу ресуспендували в етилацетаті й промивали розчином бікарбонату натрію. Органічний розчин висушували над сульфатом натрію й розчинник видаляли при зниженому тиску. Отриману неочищену тверду речовину промивали сумішшю петролейний ефір/невелика кількість етилацетату. Відновлювали не зовсім білу тверду речовину (9,8 г).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ [част. на млн.] 11,10 (bs, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,27 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 4,06 (q, 2H), 4,04 (s, 2H), 0,96 (t, 3H).

Стадія 2: До вищеописаної сполуки (5 г, 11,2 ммоль) у тетрагідрофурані (250 мл) по краплях додавали гексаметилдисилазан калію (90 мл, 0,5М розчин у толуолі). Через 1 годину, реакційну суміш концентрували насухо й ресуспендували в суміші етилацетат/вода. Водну фазу частково концентрували до осадження твердої речовини. Її фільтрували (3,46 г) і промивали етилацетатом; МС: 399,0 (M+1);

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ [част. на млн.] 8,83 (s, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,41 (m, 5H), 7,09 (m, 1H), 6,59 (s, 1H)

Приклад 1:

2-хлор-4-гідрокси-3-(2'-метоксибіфеніл-4-іл)-5-феніл-6,7-дигідро-тієно[2,3-b]піридин-6-он

Стадія 1: Розчин проміжної сполуки 1 зі стадії 1 (2 г, 4,50 ммоль), 2-метоксифеніл боронової кислоти (1,37 г), карбонату цезію (4,40 г) і тетракис(трифенілфосфін) палладію (468 мг) в атмосфері аргону в суміші толуол (55 мл) / етанол (65 мл) / вода (32 мл) нагрівали протягом ночі при 80 °С. Розчин фільтрували через шар целіта® і ресуспендували в етилацетаті. Органічний розчин промивали розчином соляної кислоти (4М), після чого висушували над сульфатом натрію. Розчинник видаляли при зниженому тиску й отриману неочищену тверду речовину (1,57 г) промивали сумішшю петролейний ефір / невелика кількість етилацетату.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ [част. на млн.] 11,01 (bs, 1H), 7,67-7,03 (m, 13H), 6,99 (s, 1H), 4,08 (q, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 0,96 (t, 3H).

Стадія 2: Розчин вищевказаної сполуки (1,54 г, 3,27 ммоль), N-хлорсукциніміду (0,48 г) у хлороформі (20 мл) нагрівали протягом ночі при 50 °С. Розчинник випаровували й неочищену речовину ресуспендували в етилацетаті. Цей розчин промивали водою, після чого висушували над сульфатом натрію. Розчинник видаляли при зниженому тиску масло, що залишилося, кристалізували із сумішшю ізопропіловий ефір / невелика кількість етилацетату. Утворену тверду речовину (1,18 г) фільтрували.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ [част. на млн.] 11,51 (bs, 1H), 7,50-7,13 (m, 13H), 3,97 (s, 2H), 3,95 (q, 2H), 3,76 (s, 3H), 0,79 (t, 3H).

Стадія 3: До розчину гексаметилдисилазану калію (18,6 мл, 0,5 М у толуолі) по краплях додавали вищеописану сполуку (1,18 г, 2,32 ммоль, в 45 мл тетрагідрофурану). Через 1 годину, розчинники видаляли при зниженому тиску й до неочищеної твердої речовини додавали розчин

соляної кислоти (4 н.). Після перемішування протягом декількох хвилин, тверду речовину фільтрували (1 г) і промивали сумішшю петролейний ефір / невелика кількість етилацетату; МС: 460,0 (M+1);

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ [част. на млн.] 7,55-7,06 (m, 13H), 3,80 (s, 3H)

5 Приклад 2:

4-гідрокси-3-(2'-гідроксибіфеніл-4-іл)-5-феніл-6,7-дигідро-тієно[2,3-b]піридин-6-он

10 Розчин проміжної сполуки 1 (0,4 г, 1 ммоль), 2-гідроксифеніл боронової кислоти (277 мг), карбонату цезію (981 мг) і тетракис(трифенілфосфін) палладію (100 мг) в атмосфері аргону в суміші диметилформаміду (10 мл) / толуолу (1 мл) / етанолу (6 мл) / води (3 мл) нагрівали протягом ночі при 80 °С. Розчин фільтрували через шар целіта® і концентрували при зниженому тиску. Додавали ацетонітрил. Осаджувану тверду речовину (244 мг) фільтрували й промивали водою, розчином соляної кислоти (4М), ацетонітрилом і петролейним ефіром;

МС: 412,1 (M+1);

15 ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ [част. на млн.] 7,52-7,45 (m, 4H), 7,37-7,23 (m, 6H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,96-6,84 (m, 2H).

Приклад 3:

4-гідрокси-3-(2'-гідроксибіфеніл-4-іл)-5-(піридин-3-іл)-6,7-дигідро-тієно[2,3-b]піридин-6-он

20 Розчин проміжної сполуки 2 (1 г, 2,50 ммоль), 2-гідроксифеніл боронової кислоти (0,69 г), карбонату цезію (2,45 г) і тетракис(трифенілфосфін) палладія (260 мг) в атмосфері аргону в суміші диметилформамід (25 мл) / толуол (2,6 мл) / етанол (15 мл) / вода (7,5 мл) нагрівали протягом 6 годин при 80 °С. Розчин фільтрували через шар целіта® і концентрували при зниженому тиску. Додавали ацетонітрил. Осаджувану тверду речовину (629 мг) фільтрували й промивали водою, ацетоном, етилацетатом і петролейним ефіром;

МС: 413 (M+1);

25 ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ [част. на млн.] 9,66 (bs, 1H), 8,90 (m, 1H), 8,79-8,77 (m, 1H), 8,56-8,53 (m, 1H), 8,06-8,01 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 4H), 7,26-7,09 (m, 3H), 7,00-6,83 (m, 2H).

Приклад 4:

4-гідрокси-3-(3'-гідроксиметилбіфеніл-4-іл)-5-(піридин-3-іл)-6,7-дигідро-тієно[2,3-b]піридин-6-он

30 Розчин проміжної сполуки 2 (1 г, 2,50 ммоль), 3-гідроксиметилфеніл боронової кислоти (0,76 г), карбонату цезію (2,45 г) і тетракис(трифенілфосфін) палладію (260 мг) в атмосфері аргону в суміші диметилформамід (25 мл) / толуол (2,6 мл) / етанол (15 мл) / вода (7,5 мл) нагрівали протягом ночі при 80 °С. Розчин фільтрували через шар целіта® і концентрували при зниженому тиску. Додавали ацетонітрил і розчин соляної кислоти (5М). Осаджувану тверду речовину (527 мг) фільтрували й промивали водою, етилацетатом і петролейним ефіром; МС: 427,1 (M+1);

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ [част. на млн.] 8,89-8,01 (m, 4H), 7,65-7,29 (m, 8H), 7,12 (s, 1H), 4,56 (s, 2H).

40 Приклад 5: 4-гідрокси-3-[2-(2-метоксифеніл)піридин-5-іл]-5-феніл-6,7-дигідро-тієно[2,3-b]піридин-6-он

Стадія 1: Розчин 5-ацетил-2хлор-піридину (4,45 г, 28,6 ммоль), 2-метоксифеніл боронової кислоти (8,96 г), карбонату цезію (27,9 г) і тетракис(трифенілфосфін) палладію (2,97 г) в атмосфері аргону в суміші толуолу (10 мл) / етанолу (12 мл) / води (6 мл) нагрівали протягом ночі при 80 °С. Розчин фільтрували через шар целіта® і концентрували при зниженому тиску. Неочищену речовину очищали через силікагель (дихлорметан, потім діізопропіловий ефір);

МС: 228,1 (M+1).

50 Стадія 2: Розчин вищевказаної сполуки (5,73 г, 25 ммоль), сірки (6,47 г), етил ціаноацетату (3,28 мл), морфоліну (4,4 мл) і абсолютного етанолу (100 мл) нагрівали до 50 °С протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували й розчинник випаровували. Залишившиєся Масло, що залишилося, ресуспендували в суміші вода / етилацетат. Водну фазу екстрагували етилацетатом і цільну органічну фазу промивали соляним розчином, висушували над сульфатом натрію й концентрували при зниженому тиску. Неочищене масло очищали через силікагель (петролейний ефір 80 / етилацетат 20), одержували бажану сполуку (2,38 г);

МС: 355,1 (M+1).

55 Стадія 3: До вищеописаної сполуки (2,38 г) у діоксані (15 мл) додавали фенілацетил хлорид (1,15 мл в 5 мл діоксану) по краплях. Через 2 години, реакційну суміш випаровували насухо. До масла, що залишилося, додавали суміш води з льодом і діізопропіловий ефір. Осаджувану тверду речовину (2,4 г) фільтрували й промивали водою й діізопропіловим ефіром. До цієї твердої речовини в тетрагідрофурані (40 мл) додавали гексаметилдисилазан калію (40 л, 0,5 М у толуолі) і реакційну суміш нагрівали при 70 °С протягом ночі. Розчинники видаляли при

зниженому тиску. До масла, що залишилося, додавали воду й оцтову кислоту (до досягнення рН 4). Осаджувану тверду речовину (1,77 г) фільтрували й промивали водою;

МС: 427,1 (M+1);

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ [част. на млн.] 12,09 (bs, 1H), 9,65 (bs, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,85-7,71 (m, 3H), 7,37 (m, 9H), 3,78 (s, 3H).

Наступні сполуки можуть бути отримані аналогічно:

Таблиця I :

	R ¹	B ²	B ¹	R ²	МС
1	H	феніл	1,4-фенілен	феніл	396,1 (M+1)
2	H	2-метоксифеніл	1,4-фенілен	феніл	426,1 (M+1)
3	Cl	2-метоксифеніл	1,4-фенілен	феніл	460,0 (M+1)
4	H	2-гідроксифеніл	1,4-фенілен	феніл	412,1 (M+1)
5	Cl	2-гідроксифеніл	1,4-фенілен	феніл	446,0 (M+1)
6	H	2-фторфеніл	1,4-фенілен	феніл	414,0 (M+1)
7	H	2-метилфеніл	1,4-фенілен	феніл	410,1 (M+1)
8	H	2-трифторметилфеніл	1,4-фенілен	феніл	464,1 (M+1)
9	H	3-гідроксифеніл	1,4-фенілен	феніл	412,1 (M+1)
10	H	3-фторфеніл	1,4-фенілен	феніл	414,0 (M+1)
11	H	3-метилфеніл	1,4-фенілен	феніл	410,1 (M+1)

12	H	4-гідроксифеніл	1,4-фенілен	феніл	412,0 (M+1)
13	H	4-фторфеніл	1,4-фенілен	феніл	414,0 (M+1)
14	H	4-метилфеніл	1,4-фенілен	феніл	410,1 (M+1)
15	H	3-трифторметилфеніл	1,4-фенілен	феніл	464,0 (M+1)
16	H	4-трифторметилфеніл	1,4-фенілен	феніл	464,0 (M+1)
17	H	3-ціанофеніл	1,4-фенілен	феніл	421,0 (M+1)
18	H	3-трифторметоксифеніл	1,4-фенілен	феніл	480,1 (M+1)
19	H	4-ціанофеніл	1,4-фенілен	феніл	421,1 (M+1)
20	H	4-метилсульфонілфеніл	1,4-фенілен	феніл	474,1 (M+1)
21	H	4-фтор-2-гідроксифеніл	1,4-фенілен	феніл	430,1 (M+1)
22	H	феніл	1,4-фенілен	4-ціанофеніл	419,0 (M+1)
23	H	4-фторфеніл	1,4-фенілен	Піридин-4-іл	415,0 (M+1)
24	H	4-метилфеніл	1,4-фенілен	Піридин-4-іл	411,1 (M+1)
25	H	4-метоксикарбонілфеніл	1,4-фенілен	Піридин-4-іл	455,1 (M+1)
26	H	Феніл	1,4-фенілен	Піридин-4-іл	397,1 (M+1)
27	H	3-фурил	1,4-фенілен	Піридин-4-іл	387,1 (M+1)
28	H	2-гідроксифеніл	1,4-фенілен	Піридин-4-іл	413,1 (M+1)
29	H	4-гідроксифеніл	1,4-фенілен	Піридин-4-іл	413,1 (M+1)
30	H	Піридин-4-іл	1,4-фенілен	Піридин-4-іл	398,1 (M+1)
31	H	2-гідроксифеніл	1,4-фенілен	Піридин-3-іл	413,0 (M+1)
32	H	2-фторфеніл	1,4-фенілен	Піридин-3-іл	415,1 (M+1)
33	H	3-фторфеніл	1,4-фенілен	Піридин-3-іл	415,1 (M+1)
34	H	4-фторфеніл	1,4-фенілен	Піридин-3-іл	415,1 (M+1)
35	H	2-метилфеніл	1,4-фенілен	Піридин-3-іл	411,1 (M+1)
36	H	3-метилфеніл	1,4-фенілен	Піридин-3-іл	411,1 (M+1)
37	H	4-метилфеніл	1,4-фенілен	Піридин-3-іл	411,1 (M+1)
38	H	3-фурил	1,4-фенілен	Піридин-3-іл	387,0 (M+1)
39	H	3-гідроксиметилфеніл	1,4-фенілен	Піридин-3-іл	427,1 (M+1)
40	H	Піридин-3-іл	1,4-фенілен	Піридин-3-іл	398,1 (M+1)
41	H	2,4-диметоксифеніл	1,4-фенілен	феніл	456,1 (M+1)
42	H	4-фтор-2-метоксифеніл	1,4-фенілен	феніл	444,1 (M+1)
43	H	2,4-дигідроксифеніл	1,4-фенілен	феніл	428,0 (M+1)
44	H	3,5-диметоксифеніл	1,4-фенілен	феніл	456,1 (M+1)
45	H	феніл	2-метокси -1,4-фенілен	феніл	426,2 (M+1)
46	H	4-метилфеніл	2-метокси -1,4-фенілен	феніл	440,2 (M+1)
47	H	4-фторфеніл	2-метокси -1,4-фенілен	феніл	444,1 (M+1)
48	H	4-гідроксифеніл	2-метокси -1,4-фенілен	феніл	442,1 (M+1)
49	H	2-гідроксифеніл	2-метокси -1,4-фенілен	феніл	442,1 (M+1)
50	H	4-метилфеніл	2-гідрокси -1,4-фенілен	феніл	426,2 (M+1)
51	H	4-гідроксифеніл	2-гідрокси -1,4-фенілен	феніл	428,1 (M+1)
52	H	4-карбоксифеніл	2-метокси -1,4-фенілен	феніл	470,1 (M+1)
53	H	4-карбоксифеніл	2-гідрокси -1,4-фенілен	феніл	456,1 (M+1)
54	H	2-метилфеніл	2-метокси -1,4-фенілен	феніл	440,1 (M+1)
55	H	3-гідроксиметилфеніл	2-метокси -1,4-фенілен	феніл	456,1 (M+1)
56	H	Піридин-3-іл	3-метокси -1,4-фенілен	феніл	427,1 (M+1)
57	H	Піридин-4-іл	2-гідрокси-1,4-фенілен	феніл	413,1 (M+1)
58	H	3-гідроксиметилфеніл	1,4-фенілен	феніл	426,1 (M+1)
59	H	4-гідроксиметилфеніл	1,4-фенілен	феніл	426,1 (M+1)

60	H	2-карбоксифеніл	1,4-фенілен	феніл	440,0 (M+1)
61	H	3-карбоксифеніл	1,4-фенілен	феніл	438,0 (M-1)
62	H	4-карбоксифеніл	1,4-фенілен	феніл	440,0 (M+1)
63	H	4-карбоксифеніл	3-метокси-1,4-фенілен	феніл	470,1 (M+1)
64	H	Піридин-4-іл	1,4-фенілен	феніл	397,1 (M+1)
65	H	Піридин-3-іл	1,4-фенілен	феніл	397,1 (M+1)
66	H	3-фуран	1,4-фенілен	феніл	386,0 (M+1)
67	H	4-метоксифеніл	1,3-Фенілен	феніл	426,1 (M+1)
68	H	2-метоксифеніл	1,3-Фенілен	феніл	426,1 (M+1)
69	H	3-метоксифеніл	1,3-Фенілен	феніл	426,1 (M+1)
70	H	4-гідроксиметилфеніл	1,3-Фенілен	феніл	426,1 (M+1)
71	H	3-гідроксиметилфеніл	1,3-Фенілен	феніл	426,1 (M+1)
72	H	1,3-бензодіоксан-5-іл	1,3-Фенілен	феніл	440,0 (M+1)
73	H	Феніл	1,3-Фенілен	феніл	396,0 (M+1)
74	H	3-гідроксифеніл	1,3-Фенілен	феніл	412,0 (M+1)
75	H	4-гідроксифеніл	1,3-Фенілен	феніл	412,0 (M+1)
76	H	2-метоксифеніл	2,5-піридинілен	феніл	427,1 (M+1)
77	H	Феніл	2,5-піридинілен	феніл	397,1 (M+1)
78	H	2-гідроксифеніл	2,5-піридинілен	феніл	413,1 (M+1)

Біологічні дослідження

- Ферментативна активність

- 5 Наступний біологічний тест надає можливість визначити ефективність таких сполук формули (I) на білку АМРК (рекомбінантний $\alpha 1\beta 1\gamma 2$).

Рекомбінантний АМРК фермент людини експресували в *E. Coli* і реактивували *in vitro* за допомогою KB1 перед визначенням активності ферменту.

- 10 Активність АМРК ферменту досліджували, використовуючи технологію A Delfia. Активність АМРК ферменту визначали в мікротитрувальних планшетах (50 мМ Hepes буфера, pH 7,4 з 125 мкМ АТФ відповідно) у присутності синтетичного пептидного субстрату (AMARAASAAALARRR, "AMARA" пептид) і активаторів у серійних розведеннях. Реакції запускали шляхом додавання АМРК (50-100 нг). Після змішування, планшети інкубували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Активність ферменту аналізували за допомогою антифосфосеринового антитіла
- 15 для зміни кількості фосфату, інкорпорованого в AMARAA.

No: Номер молекули

Активність:

Співвідношення між % контролю (спонтанної активності) Сполука формули (I) при 30 мкМ і % контролю (спонтанної активності) АМР (природний субстрат) при 30 мкМ.

- 20 Сполука формули (I) у таблиці II розглядаються як прямий активатор АМРК, якщо співвідношення дорівнює 90 % або вище.

Таблиця II:

№	активність		№	активність
1	130		31	143
2	158		32	159
3	111		33	147
4	126		34	165
5	138		35	161
6	191		36	156
7	141		37	168
9	120		38	145
10	153		39	147
11	150		40	162
12	139		42	107
13	206		43	139
14	176		45	120
16	101		46	124
17	116		47	118
19	217		48	264

20	206		50	421
21	187		51	384
22	152		52	219
23	163		53	376
24	191		55	160
25	154		56	143
26	258		57	243
27	199		58	111
28	246		59	128
29	213			
30	212			

Поглинання глюкози в м'язах

Кістякові м'язи є основною ділянкою стимульованого інсуліном використання глюкози й резистентність до інсуліну в цій цільовій тканині протягом тривалого часу розглядалася як фактор, що сприяє патогенезу діабету 2 типу (T2D). Отже, альтернативні шляхи, які стимулюють поглинання кістяковими м'язами глюкози незалежно від передачі сигналів за допомогою інсуліну, потенційно можуть поліпшувати глікемічний контроль у суб'єктів з T2D. Незважаючи на спроби стимулювати поглинання глюкози в кістякових м'язах незалежно від інсулінового шляху, молекулярні механізми, що лежать в основі цього процесу, залишаються не досить вивченими.

Отримані дані, що вказують на те, що транспорт глюкози може бути підвищений в ізолюваному кістяковому м'язі у відповідь на скорочення *in vitro*, свідчать про те, що шляхи передачі сигналів, активовувані недостатністю енергетичних запасів усередині клітки, частково підконтрольні індукованому скороченням поглинанню глюкози. AMPK розглядається як перспективний кандидат для індукованого скороченням кістякових м'язів поглинання глюкози, оскільки він активується паралельно з підвищенням AMP і зменшенням енергетичних запасів креатин-фосфату (Hubter C.A., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 272:E262-E266; 1997). Крім того, AICAR-Індукована активація AMPK підвищує поглинання глюкози (Merrill G.F. і ін., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 273:E1107-E1112; 1997).

- Поглинання глюкози в H-2Kb клітинах (*in vitro* клітинний тест)

Наступний клітинний тест надає можливість визначення впливу активаторів AMPK, таких як Сполука формули (I), на поглинання глюкози на моделі м'язових клітин.

H-2Kb клітки, що мають походження з гетерозиготних H-2Kb tsa58 трансгенних мишей, вирощували в планшетах на 24 лунки, покритих матригелем, і культивували при 33 °C протягом 4 днів у пермісивних умовах, як було описано раніше Fryer і ін. (Diabetes 49 (12): 1978, 2000).

Для диференціації в м'язи, клітки перемикали на умови не пермісивної культури (37 °C при відсутності інтерферон-γ). Через 3 доби, клітки інкубували протягом 4 годин в DMEM 1 г/л глюкози культурального середовища, що містить різні концентрації тестуємих молекул. Після цього визначали поглинання глюкози шляхом інкубування клітин протягом 10 хвилин з радіоактивно міченої дезокси-d-[1, 2 ³H] глюкозою. Поглинання глюкози зупиняли шляхом швидкого промивання планшет 2 рази із крижаним NaCl 0,9 %. Після цього клітки солюбілізували в 0,1 н. NaOH протягом 30 хвилин. Радіоактивність визначали шляхом рідинно-сцинтиляційного виміру активності.

№: Номер молекули

Активність (таблиця III): Концентрація сполуки (I) для поглинання глюкози, рівного або вище поглинання глюкози, індукованого інсуліном (170 nM)

** концентрація сполуки (I) ≤10 мікромоль/л

* концентрація сполуки (I) >10 мікромоль/л

Таблиця III

№	Активність
1	*
2	*
3	**
4	*
6	*
7	*
9	*

Продовження таблиці III

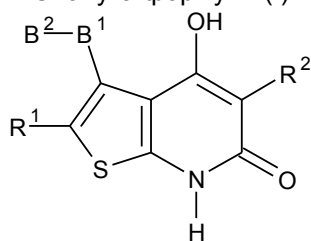
№	Активність
11	*
20	*
22	*
35	*
36	*

Сполуки згідно винаходу здатні підвищувати поглинання глюкози в м'язовій клітинній лінії, а саме H-2Kb, незалежно від інсуліну.

Ці дані, отримані в результаті здійснення ферментативного тесту з наступним клітинним тестом, свідчать про те, що похідні тієнопіридону, як визначено у формулі (I), є прямими активаторам AMPK і ці сполуки здатні підвищувати поглинання глюкози переважно в м'язових клітинах.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)



, формула (I)

у якій

R¹ являє собою H, Hal,

R² являє собою феніл, який може бути заміщений CN, або являє собою піридил,

B¹ являє собою 2,5-піридиніл, 1,3- або 1,4-фенілен, який може бути заміщений метокси і гідроксильною групами,

B² являє собою фураніл, піридин-4-іл, піридин-3-іл, 1,3-бензодіоксан-5-іл або феніл, необов'язково заміщений однією або двома групами, вибраними з гідроксилу, метокси, гідроксиметилу, галогену, метилу, трифторметилу, ціано, метилсульфонілу, метоксикарбонілу або карбокси,

або її фармацевтично придатні солі.

2. Сполука за п. 1, вибрана із групи, що включає

3-біфеніл-4-іл-4-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,

4-гідрокси-3-(2'-метоксибіфеніл-4-іл)-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,

2-хлор-4-гідрокси-3-(2'-метоксибіфеніл-4-іл)-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,

4-гідрокси-3-(2'-гідроксибіфеніл-4-іл)-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,

2-хлор-4-гідрокси-3-(2'-гідроксибіфеніл-4-іл)-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,

3-(2'-фторбіфеніл-4-іл)-4-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,

4-гідрокси-3-(2'-метилбіфеніл-4-іл)-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,

4-гідрокси-5-феніл-3-(2'-трифторметилбіфеніл-4-іл)-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,

4-гідрокси-3-(3'-гідроксибіфеніл-4-іл)-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,

3-(3'-фторбіфеніл-4-іл)-4-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,

4-гідрокси-3-(3'-метилбіфеніл-4-іл)-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,

4-гідрокси-3-(4'-гідроксибіфеніл-4-іл)-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,

3-(4'-фторбіфеніл-4-іл)-4-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,

4-гідрокси-3-(4'-метилбіфеніл-4-іл)-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,

4-гідрокси-5-феніл-3-(3'-трифторметилбіфеніл-4-іл)-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,

4-гідрокси-5-феніл-3-(4'-трифторметилбіфеніл-4-іл)-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,

3-(3'-ціанобіфеніл-4-іл)-4-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,

4-гідрокси-5-феніл-3-(4'-трифторметоксибіфеніл-4-іл)-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,

3-(4'-ціанобіфеніл-4-іл)-4-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,

4-гідрокси-3-(4'-метилсульфонілбіфеніл-4-іл)-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,

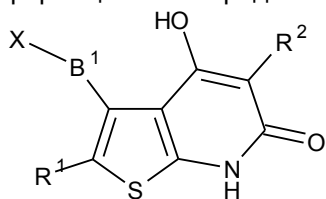
3-(4'-фтор-2'-гідроксибіфеніл-4-іл)-4-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,

[illegible]

4-гідрокси-3-(2-фенілпіридин-5-іл)-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,
4-гідрокси-3-[2-(2-гідроксифеніл)піридин-5-іл]-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,
або її фармацевтично придатні солі.

3. Сполука за п. 1, вибрана із групи, що включає

- 5 3-біфеніл-4-іл-4-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,
4-гідрокси-3-(2'-гідроксибіфеніл-4-іл)-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,
2-хлор-4-гідрокси-3-(2'-гідроксибіфеніл-4-іл)-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,
3-(2'-фторбіфеніл-4-іл)-4-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,
4-гідрокси-3-(4'-гідроксибіфеніл-4-іл)-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,
10 3-(4'-фторбіфеніл-4-іл)-4-гідрокси-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,
4-гідрокси-3-(4'-метилбіфеніл-4-іл)-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,
4-гідрокси-3-(2'-гідроксибіфеніл-4-іл)-5-піридин-4-іл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,
4-гідрокси-3-(2-гідроксибіфеніл-4-іл)-5-піридин-3-іл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,
3-(2'-фторбіфеніл-4-іл)-4-гідрокси-5-піридин-3-іл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,
15 4-гідрокси-3-(4'-метилбіфеніл-4-іл)-5-піридин-3-іл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,
4-гідрокси-3-[2-гідрокси-4-піридин-4-ілфеніл]-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,
4-гідрокси-3-(3'-гідроксиметилбіфеніл-4-іл)-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,
4-гідрокси-3-(4'-гідроксиметилбіфеніл-4-іл)-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,
4'-(4-гідрокси-6-оксо-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-3-іл)біфеніл-4-карбонову кислоту,
20 4-гідрокси-3-(4-піридин-4-ілфеніл)-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,
4-гідрокси-3-(4-піридин-3-ілфеніл)-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,
4-гідрокси-3-(2-фенілпіридин-5-іл)-5-феніл-6,7-дигідротієно[2,3-b]піридин-6-он,
або її фармацевтично придатні солі.
4. Спосіб одержання сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пунктів 1-3 або її
25 фармацевтично придатних солей, який характеризується тим, що сполуку формули (II)



, формула (II)

де R^1 , R^2 і B^1 мають значення, вказані в пункті 1, і X являє собою Cl, Br або I, піддають взаємодії по реакції Сузукі з похідним боронової кислоти $B^2-B(OH)_2$, де B^2 має значення, вказані в пункті 1, і/або основу або кислоту формули I перетворюють в одну з її солей.

- 30 5. Лікарський засіб, що містить щонайменше одну сполуку формули (I) за будь-яким з пп. 1-3 і/або її фармацевтично придатні солі і/або наповнювачі та допоміжні речовини.