



УКРАЇНА

(19) UA (11) 86204 (13) C2

(51) МПК

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) СПОЛУКИ БЕНЗІМІДАЗОЛОНУ, ЯКІ МАЮТЬ 5-HT₄ РЕЦЕПТОРНУ АГОНІСТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

1

2

(21) a200602293

(22) 20.08.2004

(24) 10.04.2009

(86) PCT/IB2004/002741, 20.08.2004

(31) 60/500,144

(32) 03.09.2003

(33) US

(46) 10.04.2009, Бюл.№ 7, 2009 р.

(72) ІГУТІ САТОРУ, КАЦУ ЯСУХІРО, СОНЕ ХІРО-
КІ, УТІДА ТІКАРА, КОДЗІМА ТАКАСІ

(73) ПФАЙЗЕР ІНК.

(56) WO 00/37461 A 29.06.2000

EP 0 522 914 A 13.01.1993

DE 33 36 024 A 18.04.1985

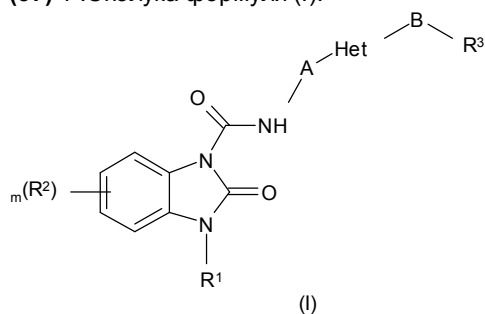
DE 23 19 814 A 31.10.1973

WO 02/053568 A 11.07.2002

WO 93/18027 A 16.09.1993

J.MED.CHEM., vol. 42, no. 15, 1999, pages 2870-
2880, XP002310533

(57) 1. Сполука формули (I):



в якій

Het являє собою гетероциклічну групу, яка має один атом азоту, з яким В зв'язується безпосередньо, і від 4 до 7 атомів вуглецю, і вказана гетероциклічна група є незаміщеною або заміщеною від 1 до 4 замісниками, які незалежно вибирають з групи, яка складається із замісників α^1 ;

А являє собою алкіленову групу, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю;

В являє собою ковалентний зв'язок або алкіленову групу, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, і вказана алкіленова група є незаміщеною або заміщеною оксогрупою, коли R^3 являє собою гетероциклічну групу;

R^1 являє собою ізопропільну групу або циклопентильну групу;

R^2 незалежно являє собою атом галогену або алкілну групу, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю;

m являє собою 0, 1, 2, 3 або 4; і

R^3 являє собою

(i) циклоалкілну групу, яка має від 3 до 8 атомів вуглецю, і вказана циклоалкільна група є заміщеною від 1 до 5 замісниками, які незалежно вибирають з групи, яка складається із замісників α^2 , або

(ii) гетероциклічну групу, яка має від 3 до 8 атомів, і вказана гетероциклічна група є незаміщеною або заміщеною від 1 до 5 замісниками, які незалежно вибирають з групи, яка складається із замісників β ,

вказані замісники α^1 незалежно вибирають з гідроксигрупи і аміногрупи;

вказані замісники α^2 незалежно вибирають з гідроксигрупи, аміногрупи, гідроксизаміщеної алкільної групи, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю, карбоксильної групи і алкоксигрупи, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю; і

вказані замісники β незалежно вибирають з гідроксигрупи, гідроксизаміщеної алкільної групи, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю, карбоксильної групи, аміногрупи, алкільної групи, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю, амінозаміщеної алкільної групи, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю і карбамоїльної групи,

або її фармацевтично прийнятні солі.

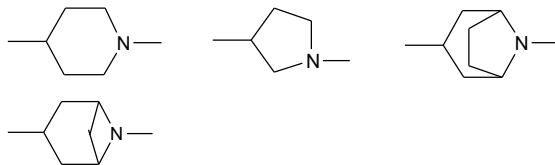
2. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, в якій

(13) C2

(11) 86204

(19) UA

Het являє собою гетероциклічну групу, яку вибирають з:

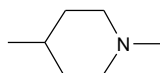


вказана гетероциклічна група є незаміщеною або заміщеною від 1 до 3 замісниками, які незалежно вибирають з групи, яка складається із замісників α^1 ; i

A являє собою алкіленову групу, яка має від 1 до 3 атомів вуглецю.

3. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, в якій

Het являє собою групу формули



i ця група є незаміщеною або заміщеною одним із замісників, які вибирають з групи, яка складається із замісників α^1 ;

A являє собою алкіленову групу, яка має від 1 до 2 атомів вуглецю,

B являє собою алкіленову групу, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю, i вказана алкіленова група є незаміщеною або заміщеною оксогрупою, коли R^3 являє собою гетероциклічну групу;

R^2 незалежно являє собою атом галогену або алкільну групу, яка має від 1 до 2 атомів вуглецю;

m являє собою 0, 1 або 2; i

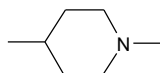
R^3 являє собою

(i) циклоалкільну групу, яка має від 4 до 7 атомів вуглецю, i вказана циклоалкільна група є заміщеною від 1 до 3 замісниками, які незалежно вибирають з групи, яка складається із замісників α^2 , або

(ii) гетероциклічну групу, яка має від 4 до 7 атомів, i вказана гетероциклічна група є незаміщеною або заміщеною від 1 до 3 замісниками, які незалежно вибирають з групи, яка складається із замісників β .

4. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, в якій

Het являє собою групу формули



i ця група є незаміщеною або заміщеною одним із замісників, які вибирають з групи, яка складається із замісників α^1 ;

A являє собою метиленову групу;

B являє собою алкіленову групу, яка має від 1 до 2 атомів вуглецю;

R^1 являє собою ізопропілну групу;

R^2 незалежно являє собою атом фтору, атом хлору або метил; i

R^3 являє собою

(i) циклоалкільну групу, яка має від 5 до 7 атомів вуглецю, i вказана циклоалкільна група є заміщеною від 1 до 2 замісниками, які незалежно виби-

рають з групи, яка складається із замісників α^2 , або

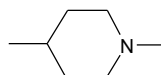
(ii) гетероциклічну групу, яка має від 5 до 7 атомів, i вказана гетероциклічна група є незаміщеною або заміщеною від 1 до 2 замісниками, які незалежно вибирають з групи, яка складається із замісників β ,

вказані замісники α^2 незалежно вибирають з гідроксигрупи, аміногрупи i алкоксигрупи, яка має від 1 до 2 атомів вуглецю; i

вказані замісники β незалежно вибирають з гідроксигрупи, гідроксизаміщеної алкільної групи, яка має від 1 до 2 атомів вуглецю, карбоксильної групи, аміногрупи, амінозаміщеної алкільної групи, яка має від 1 до 2 атомів вуглецю i карбамоїльної групи.

5. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, в якій

Het являє собою групу формули



A являє собою метиленову групу;

B являє собою метиленову групу;

R^1 являє собою ізопропілну групу;

R^2 являє собою атом фтору;

m являє собою 0 або 1; i

R^3 являє собою

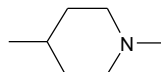
(i) циклоалкільну групу, яка має від 5 до 6 атомів вуглецю, i вказана циклоалкільна група є заміщеною від 1 до 2 замісниками, які незалежно вибирають з групи, яка складається із замісників α^2 , або

(ii) гетероциклічну групу, яка має від 5 до 6 атомів, i вказана гетероциклічна група є незаміщеною або заміщеною від 1 до 2 замісниками, які незалежно вибирають з групи, яка складається із замісників β ,

вказані замісники α^2 незалежно вибирають з гідроксигрупи i аміногрупи; i вказані замісники β незалежно вибирають з гідроксигрупи i аміногрупи.

6. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, в якій

Het являє собою групу формули



A являє собою метиленову групу;

B являє собою метиленову групу;

R^1 являє собою ізопропілну групу;

R^2 являє собою атом фтору;

m являє собою 0; i

R^3 являє собою

(i) циклоалкільну групу, заміщену від 1 до 2 замісниками, які незалежно вибирають з гідроксигрупи або аміногрупи, або

(ii) гетероциклічну групу, яка має від 6 атомів, i вказана гетероциклічна група є заміщеною гідроксигрупою або аміногрупою.

7. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 6, в якій

R^3 являє собою

(i) циклогексильну групу, заміщену від 1 до 2 гідроксигрупами, або

(ii) групу тетрагідропірану, заміщену від 1 до 2 гідроксигрупами.

8. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 7, в якій

R^3 являє собою гідрокситетрагідропіраніл або ди-гідроксициклогексил.

9. Сполука за п. 1, яку вибирають з:

$N-([1-[(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл)метил]-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксаміду$;

$N-([1-[(транс-1,4-дигідроксигексил)метил]піперидин-4-іл)метил]-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксаміду$;

$N-([1-[(цис-1,4-дигідроксигексил)метил]піперидин-4-іл)метил]-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксаміду$ і

6-фтор- $N-([1-[(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл)метил]-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксаміду$, або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-9, де фармацевтично прийнятна сіль являє собою гідрохлорид або геміедизилат.

11. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким з пп. 1-10 разом з фармацевтично прийнятим ексципієнтом.

12. Спосіб лікування хворобливих станів, опосередкованих $5-HT_4$ рецепторною активністю, у ссавців, який включає введення вказаному суб'єкту, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-10.

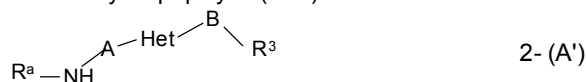
13. Спосіб лікування захворювань, які вибирають із захворювання шлунково-стравохідного рефлюксу, захворювання шлунково-кишкового тракту, розладу шлункової моторності, невиразкової диспепсії, функціональної диспепсії, синдрому подразненої кишки (IBS), запору, диспепсії, езофагіту, шлунково-стравохідного захворювання, нудоти, захворювання центральної нервової системи, хвороби Альцгеймера, когнітивного розладу, блювання, мігрені, неврологічного захворювання, болю, серцево-судинних розладів, серцевої недостатності, аритмії серця, діабетів і синдрому апное, який включає введення вказаному суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-10.

14. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-10 для виробництва ліків для лікування хворобливих станів, опосередкованих $5-HT_4$ рецепторною активністю, у ссавців.

15. Застосування сполуки за п. 14, де вказаний стан вибирають із захворювання шлунково-стравохідного рефлюксу, захворювання шлунково-кишкового тракту, розладу шлункової моторності, невиразкової диспепсії, функціональної диспепсії, синдрому подразненої кишки (IBS), запору, диспепсії, езофагіту, шлунково-стравохідного захворювання, нудоти, захворювання центральної нервової системи, хвороби Альцгеймера, когнітивного

розладу, блювання, мігрені, неврологічного захворювання, болю, серцево-судинних розладів, серцевої недостатності, аритмії серця, діабетів і синдрому апное.

16. Сполука формули (2-A'):



в якій

R^a являє собою атом водню або N-захисну групу;

Het являє собою гетероциклічну групу, яка має один атом азоту, з яким B зв'язується безпосередньо, і від 4 до 7 атомів вуглецю, і вказана гетероциклічна група є незаміщеною або заміщеною від 1 до 4 замісниками, які незалежно вибирають з групи, яка складається із замісників α^1 ;

A являє собою алкіленову групу, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю;

B являє собою ковалентний зв'язок або алкіленову групу, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, і вказана алкіленова група є незаміщеною або заміщеною оксогрупою, коли R^3 являє собою гетероциклічну групу;

R^3 являє собою

(i) циклоалкільную групу, яка має від 3 до 8 атомів вуглецю, і вказана циклоалкільна група є заміщеною від 1 до 5 замісниками, які незалежно вибирають з групи, яка складається із замісників α^2 , або

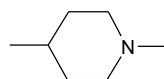
(ii) гетероциклічну групу, яка має від 3 до 8 атомів, і вказана гетероциклічна група є незаміщеною або заміщеною від 1 до 5 замісниками, які незалежно вибирають з групи, яка складається із замісників β ,

вказані замісники α^1 незалежно вибирають з гідроксигрупи і аміногрупи;

вказані замісники α^2 незалежно вибирають з гідроксигрупи, аміногрупи, гідроксизаміщеної алкільної групи, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю, карбоксильної групи і алкоксигрупи, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю; і

вказані замісники β незалежно вибирають з гідроксигрупи, гідроксизаміщеної алкільної групи, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю, карбоксильної групи, аміногрупи, алкільної групи, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю, амінозаміщеної алкільної групи, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю і карбамоільної групи, або її сіль.

17. Сполука або її сіль за п. 16, де R^a являє собою атом водню або t-бутоксикарбонільну групу; Het являє собою групу формули



A являє собою метиленову групу;

B являє собою метиленову групу; і

R^3 являє собою гідрокситетрагідропіраніл або ди-гідроксициклогексил.

18. Комбінація сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-10 та іншого фармакологічно активного агента.

19. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-

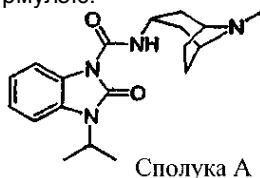
яким з пп. 1-10 та інший фармакологічно активний агент.

Даний винахід відноситься до нових сполук бензімідазолону. Ці сполуки володіють селективною 5-HT₄ рецепторною агоністичною активністю. Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, способу лікування і застосування, які включають вищезазначені сполуки для лікування станів захворювань, опосередкованих 5-HT₄ рецепторною активністю.

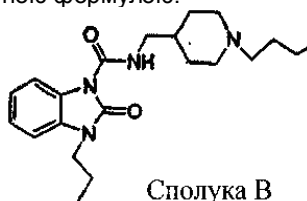
Взагалі, 5-HT₄ рецепторні агоністи є корисними для лікування різноманітності захворювань, таких як захворювання шлунково-стравохідного рефлюксу, захворювання шлунково-кишкового тракту, розлад шлункової моторності, невиразкова диспепсія, функціональна диспепсія, синдром подразненої кишки (IBS), запор, диспепсія, езофагіт, шлунково-стравохідне захворювання, нудота, захворювання центральної нервової системи, хвороба Альцгеймера, когнітивний розлад, блювота, мігрень, неврологічне захворювання, біль, серцево-судинні розлади, серцева недостатність, аритмія серця, діабети і синдром апное [Дивіться TIPS, 1992, 13, 141; Ford A. P. D. W. et al., Med. Res. Rev., 1993, 13, 633; Gulfflcson G. W. et al. DrugDev. Res., 1992, 26, 405; Richard M. Eglen et al, TIPS, 1995, 16, 391; Bockaert J. Et al., CNSDrugs, 1, 6; Romanelli M. N. et al., Arzheim Forsch./Drug Res., 1993, 43, 913; Kaumann A. et al., Naunyn-Schmiedeberg's. 1991, 344, 150, and Romanelli M. N. et al., Arzheim Forsch./Drug Res., 1993, 43, 913]. Також, Мозаприд, як відомо, є корисним для лікування діабету.

Буде бажаним, якщо б були забезпечені 5-HT₄ рецепторні агоністи, які володіють більшими 5HT₄ рецепторними агоністичними активностями.

[US5223511] розкриває сполуки бензімідазолу як 5-HT₄ рецепторні антагоністи. Більш конкретно, розкриті сполуки, які представлені наступною формулою:

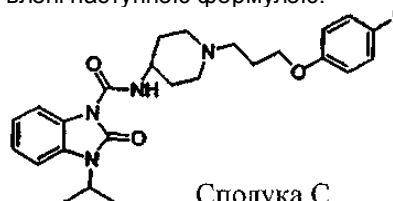


[WO93/18027] розкриває сполуки бензімідазолону як 5-HT₄ рецепторні антагоністи. Більш конкретно, розкриті сполуки, які представлені наступною формулою:

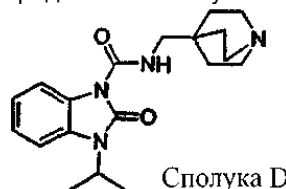


[WO99/17772] розкриває сполуки бензімідазолону як 5-HT₄ рецепторні агоністи і/або антагоніс-

ти. Більш конкретно, розкриті сполуки, які представлені наступною формулою:



[WO94/00449] розкриває сполуки бензімідазолону як 5-HT₄ агоністи або антагоністи і/або 5-HT₃ антагоністи. Більш конкретно, розкриті сполуки, які представлені наступною формулою:



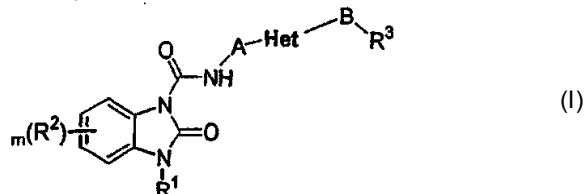
Є потреба у забезпеченні нових 5-HT₄ агоністів, які являють собою хороші лікарські кандидати. Зокрема, переважні сполуки повинні зв'язуватись міцно до 5-HT₄ рецептора, в той же час показуючи невелику афінність для інших рецепторів, і показувати функціональну активність як агоністи. Вони повинні добре абсорбуватись з шлунково-кишкового тракту, бути метаболічно стійкими і володіти прийнятними фармакокінетичними властивостями. Коли їх націлюють проти рецепторів в центральній нервовій системі, вони повинні перетинати кров'яний бар'єр мозку вільно, і коли їх націлюють селективно проти рецепторів в периферійній нервовій системі, вони не повинні перетинати кров'яний бар'єр мозку. Вони повинні бути нетоксичними і демонструвати невелику кількість побічних ефектів. До того ж, ідеальний лікарський кандидат існуватиме у фізичній формі, яка є стабільною, негігроскопічною і яка легко формується у композиції.

На сьогоднішній день несподівано було виявлено, що сполуки даного винаходу володіють сильною селективною 5-HT₄ агоністичною активністю, і таким чином вони є корисними для лікування хворобливих станів, опосередкованих 5-HT₄ активністю, таких як захворювання шлунково-стравохідного рефлюксу, захворювання шлунково-кишкового тракту, розлад шлункової моторності, невиразкова диспепсія, функціональна диспепсія, синдром подразненої кишки (IBS), запор, диспепсія, езофагіт, шлунково-стравохідне захворювання, нудота, захворювання центральної нервової системи, хвороба Альцгеймера, когнітивний розлад, блювота, мігрень, неврологічне захворювання, біль, серцево-судинні розлади, серцева недостатність, аритмія серця, діабети і синдром апное (особливо викликаний введенням опіюду).

Надалі, сполуки даного винаходу показують зменшене QT пролонгування за допомогою представлення полярної групи в R^3 формули (I). QT пролонгування, як відомо, має потенційну відповідальність за продукування фатальних серцевих аритмій Torsades de Pointes (TdP). Здатність пролонгувати потенційну тривалість серцевої дії була ідентифікована як така, що існує завдяки дії в каналі калію HERG. Наприклад, медикаменти, які виходять з ринку завдяки пролонгуванню QT, такі як Цизаприд і Терфенадин, як відомо, є могутніми блокаторами каналу калію HERG (Expert Opinion of Pharmacotherapy.; 2, pp.947-973,2000) Інгібіторна активність в каналі HERG була оцінена з афінності для каналу калію типу HERG, було досліджено за допомогою перевірки зв'язування [3H]дофетиліду, що може передбачити інгібіторну активність в каналі HERG [Eur. J. Pharmacol, 430, pp.147-148,2001].

Сполуки даного винаходу можуть показати меншу токсичність, хорошу абсорбцію, розподіл, хорошу розчинність, низьку афінність зв'язування білка, меншу взаємодію між ліками і хорошу метаболічну стабільність.

Даний винахід забезпечує сполуку наступної формули (I) або фармацевтично її прийнятні солі.



в якій

Het являє собою гетероциклічну групу, яка має один атом азоту, з яким B зв'язується безпосередньо, і від 4 до 7 атомів вуглецю, і вказана гетероциклічна група є незаміщеною або заміщеною від 1 до 4 замісниками, які незалежно вибирають з групи, яка складається із замісників α^1 ;

A являє собою алкіленову групу, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю;

B являє собою ковалентний зв'язок або алкіленову групу, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, і вказана алкіленова група є незаміщеною або заміщеною оксогрупою, коли R^3 являє собою гетероциклічну групу;

R^1 являє собою ізопропільну групу або циклопентильну групу;

R являє собою атом галогену або алкілну групу, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю; m являє собою 0, 1, 2, 3 або 4; і

R^3 являє собою

(i) циклоалкілну групу, яка має від 3 до 8 атомів вуглецю, і вказана циклоалкільна група є заміщеною від 1 до 5 замісниками, які незалежно вибирають з групи, яка складається із замісників α^2 , або

(ii) гетероциклічну групу, яка має від 3 до 8 атомів, і вказана гетероциклічна група є незаміщеною або заміщеною від 1 до 5 замісниками, які незалежно вибирають з групи, яка складається із замісників β ,

вказані замісники α^1 незалежно вибирають з гідроксигрупи і аміногрупи;

вказані замісники α^2 незалежно вибирають з гідроксигрупи, аміногрупи, гідрокси-заміщеної алкільної групи, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю, карбоксильної групи і алкоксигрупи, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю; і

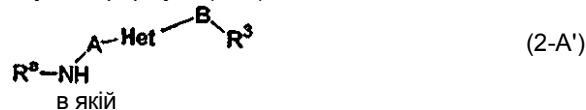
вказані замісники β незалежно вибирають з гідроксигрупи, гідрокси-заміщеної алкільної групи, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю, карбоксильної групи, аміногрупи, алкільної групи, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю, аміно-заміщеної алкільної групи, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю і карбамоїльної групи.

Також, даний винахід забезпечує фармацевтичну композицію для лікування станів захворювань, опосередкованих 5-HT₄ рецептором, у ссавців, яка включає введення вказаному суб'єкту терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятних солей.

Надалі, даний винахід також забезпечує фармацевтичну композицію для лікування захворювань, які вибирають із захворювання шлунково-стравохідного рефлюксу, захворювання шлунково-кишкового тракту, розладу шлункової моторності, невиразкової диспепсії, функціональної диспепсії, синдрому подразненої кишки (IBS), запору, диспепсії, езофагіту, шлунково-стравохідного захворювання, нудоти, захворювання центральної нервової системи, хвороби Альцгеймера, когнітивного розладу, блювоти, мігрені, неврологічного захворювання, болю, серцево-судинних розладів, серцевої недостатності, аритмії серця, діабетів і синдрому апное, або подібного, яка включає терапевтично ефективну кількість сполуки бензімідазолону формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі разом з фармацевтично прийнятним носієм.

Також, даний винахід забезпечує спосіб лікування ссавця, включаючи людину, щоб лікувати стани захворювань, опосередковані 5-HT₄ рецептором, у ссавців, який включає введенні згаданому суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятних солей. Надалі, даний винахід забезпечує спосіб лікування хворобливих станів, як згадано вище. До того ж, даний винахід забезпечує застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятних солей у виробництві ліків для лікування станів захворювань, опосередкованих 5-HT₄ рецепторною активністю, у ссавців. Стани, опосередковані 5-HT₄ рецепторною активністю, включають ті захворювання або розлади, які описані вище.

Також, даний винахід забезпечує сполуку наступної формули (2-A') або її сіль:



в якій

R^a являє собою атом водню або N-захисну групу;

Het являє собою гетероциклічну групу, яка має один атом азоту, до якого B зв'язується безпосередньо, і від 4 до 7 атомів вуглецю, і вказана гетероциклічна група є незаміщеною або заміщеною від 1 до 4 замісниками, які незалежно вибирають з групи, яка складається із замісників α^1 ;

А являє собою алкіленову групу, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю;

В являє собою ковалентний зв'язок або алкіленову групу, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, і вказана алкіленова група є незаміщеною або заміщеною оксогрупою, коли R^3 являє собою гетероциклічну групу;

R^3 являє собою

(i) циклоалкільну групу, яка має від 3 до 8 атомів вуглецю, і вказана циклоалкільна група є заміщеною від 1 до 5 замісниками, які незалежно вибирають з групи, яка складається із замісників α^2 , або

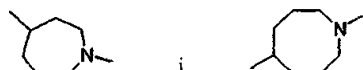
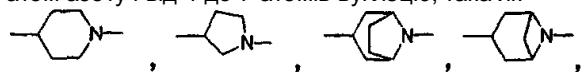
(ii) гетероциклічну групу, яка має від 3 до 8 атомів, і вказана гетероциклічна група є незаміщеною або заміщеною від 1 до 5 замісниками, які незалежно вибирають з групи, яка складається із замісників β ,

вказані замісники α^1 незалежно вибирають з гідроксигрупи і аміногрупи;

вказані замісники α^2 незалежно вибирають з гідроксигрупи, аміногрупи, гідрокси-заміщеної алкільної групи, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю, карбоксильної групи і алкоксигрупи, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю; і

вказані замісники β незалежно вибирають з гідроксигрупи, гідрокси-заміщеної алкільної групи, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю, карбоксильної групи, аміногрупи, алкільної групи, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю, аміно-заміщеної алкільної групи, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю і карбамоїльної групи.

Як використано тут, термін "гетероциклічний" "Het" означає гетероциклічну групу, яка має один атом азоту і від 4 до 7 атомів вуглецю, така як



Як використано тут, термін "алкілен" в "А" означає насичені радикали з прямим або розгалуженим ланцюгом, які мають від 1 до 4 атомів вуглецю, включаючи, але не обмежуючись цим, метилен, етилен, η -пропілен, ізопропілен, n -бутилен, ізобутилен, втор-бутилен, трет-бутилен. "Алкілен" в "А" являє собою переважно метиленову групу, етиленову групу або пропіленову групу; більш переважно метиленову групу або етиленову групу; найбільш переважно метиленову групу.

Як використано тут, термін "алкілен" в "В" означає насичені радикали з прямим або розгалуженим ланцюгом, які мають від 1 до 5 атомів вуглецю, включаючи, але не обмежуючись цим, метилен, етилен, η -пропілен, ізопропілен, n -бутилен, ізобутилен, втор-бутилен, трет-бутилен, n -пентилен, ізопентилен, втор-пентилен, трет-пентилен. "Алкілен" в "В" являє собою переважно алкіленову групу, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю; більш переважно алкіленову групу, яка має від 1 до 3 атомів вуглецю; ще більш переважно метиленову групу або етиленову групу; навіть більш переважно метиленову групу.

Як використано тут, термін "галоген" у " R^2 " означає фтор, хлор, бром і йод, переважно фтор або хлор.

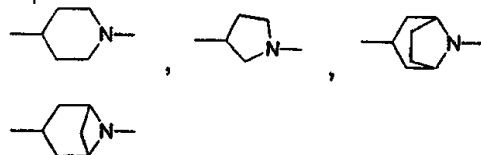
Як використано тут, термін "алкіл" в " R^2 "; "алкіл" "гідрокси-заміщеної алкільної групи" і "алкоксигрупа, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю" в "замісниках α^2 ", "алкіл" в "замісниках β "; і "алкіл" "гідрокси-заміщеної алкільної групи" і "аміно-заміщена алкільна група" в "замісниках β " означають насичені радикали з прямим або розгалуженим ланцюгом, які мають від 1 до 4 атомів вуглецю, включаючи, але не обмежуючись цим, метил, етил, n -пропіл, ізопропіл, n -бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил.

Як використано тут, термін "циклоалкіл" в " R^3 " означає циклічну алкільну групу, яка має 3 до 8 атомів вуглецю, таку як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил і т.д.

Як використано тут, термін "гетероциклічний" " R^3 " означає гетероциклічне кільце, яке має один або більше гетероатомів в кільці, переважно має від 2 до 6 атомів вуглецю і від 1 до 3 гетероатомів, включаючи азиридиніл, азетидиніл, піперидиніл, морфолініл (включаючи морфоліно), піролідиніл, піразолідиніл, піперазиніл, тетрагідропіразоліл, піразолініл, тетрагідропіраніл і т.д.

Термін "лікування", як використано тут, відноситься до змінювання, полегшення, інгібування прогресу, або запобігання розладу або стану, до якого такий термін застосовується, або один або більше симптомів такого розладу або стану. Термін "лікування", як використано тут, відноситься до дії лікування, оскільки "лікування" тільки-но визначено вище.

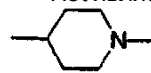
Переважна сполука формули (I) даного є тією, де Het являє собою гетероциклічну групу, яку вибирають з



вказана гетероциклічна група є незаміщеною або заміщеною від 1 до 3 замісниками, які незалежно вибирають з групи, яка складається із замісників α^1 ; і

А являє собою алкіленову групу, яка має від 1 до 3 атомів вуглецю. Більш переважна сполука формули (I) даного винаходу є тією, де

Het являє собою групу формули



і ця група є незаміщеною або заміщеною одним із замісників, які вибирають з групи, яка складається із замісників α^1 ;

А являє собою алкіленову групу, яка має від 1 до 2 атомів вуглецю;

В являє собою алкіленову групу, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю, і вказана алкіленова група є незаміщеною або заміщеною оксогрупою, коли R^3 являє собою гетероциклічну групу;

R^2 незалежно являє собою атом галогену або алкільну групу, яка має від 1 до 2 атомів вуглецю; m являє собою 0, 1 або 2; і

R¹ являє собою

(i) циклоалкільну групу, яка має від 4 до 7 атомів вуглецю, і вказана циклоалкільна група є заміщеною від 1 до 3 замісниками, які незалежно вибирають з групи, яка складається із замісників α^2 , або

(ii) гетероциклічну групу, яка має від 4 до 7 атомів, і вказана гетероциклічна група є незаміщеною або заміщеною від 1 до 3 замісниками, які незалежно вибирають з групи, яка складається із замісників β .

Також, більш переважна сполука формули (I) даного винаходу являє собою сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, де

Het являє собою групу формули



і ця група є незаміщеною або заміщеною одним із замісників, які вибирають з групи, яка складається із замісників α^1 ;

A являє собою метиленову групу;

B являє собою алкіленову групу, яка має від 1 до 2 атомів вуглецю;

R¹ являє собою ізопропільну групу;

R² незалежно являє собою атом фтору, атом хлору або метил; і

R³ являє собою

(i) циклоалкільну групу, яка має від 5 до 7 атомів вуглецю, і вказана циклоалкільна група є заміщеною від 1 до 2 замісниками, які незалежно вибирають з групи, яка складається із замісників α^2 , або

(ii) гетероциклічну групу, яка має від 5 до 7 атомів, і вказана гетероциклічна група є незаміщеною або заміщеною від 1 до 2 замісниками, які незалежно вибирають з групи, яка складається із замісників β ,

вказані замісники α незалежно вибирають з гідроксигрупи, аміногрупи, і алкоксигрупи, яка має від 1 до 2 атомів вуглецю; і

вказані замісники β незалежно вибирають з гідроксигрупи, гідрокси-заміщеної алкільної групи, яка має від 1 до 2 атомів вуглецю, карбоксильної групи, аміногрупи, аміно-заміщеної алкільної групи, яка має від 1 до 2 атомів вуглецю і карбамоїльної групи.

Більш переважна сполука формули (I) даного винаходу являє собою сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, де

Het являє собою групу формули



A являє собою метиленову групу;

B являє собою метиленову групу;

R¹ являє собою ізопропільну групу;

R² являє собою атом фтору; m являє собою 0 або 1; і

R³ являє собою

(i) циклоалкільну групу, яка має від 5 до 6 атомів вуглецю, і вказана циклоалкільна група є заміщеною від 1 до 2 замісниками, які незалежно вибирають з групи, яка складається із замісників α^2 , або

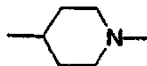
(ii) гетероциклічну групу, яка має від 5 до 6 атомів, і вказана гетероциклічна група є незаміщеною або заміщеною від 1 до 2 замісниками, які незалежно вибирають з групи, яка складається із замісників β ,

вказані замісники α незалежно вибирають з гідроксигрупи і аміногрупи; і

вказані замісники β незалежно вибирають з гідроксигрупи і аміногрупи.

Більш переважні сполуки формули (I) даного винаходу являють собою сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, де

Het являє собою групу формули



A являє собою метиленову групу;

B являє собою метиленову групу;

R¹ являє собою ізопропільну групу;

R² являє собою атом фтору; m являє собою 0;

і

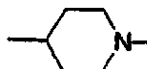
R³ являє собою

(i) циклоалкільну групу, заміщену від 1 до 2 замісниками, які незалежно вибирають з гідроксигрупи або аміногрупи, або

(ii) гетероциклічну групу, яка має від 6 атомів, і вказана гетероциклічна група є заміщеною гідроксигрупою або аміногрупою.

Найбільш переважні сполуки формули (I) даного винаходу являють собою сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, де

Het являє собою групу формули



A являє собою метиленову групу;

B являє собою метиленову групу;

R¹ являє собою ізопропільну групу;

R² являє собою атом фтору; m являє собою 0;

і

R³ являє собою

(i) циклогексильну групу, заміщену від 1 до 2 гідроксигрупами (особливо дигідроксициклогексильною), або

(ii) групу тетрагідропірану, заміщену від 1 до 2 гідроксигрупами (особливо гідрокситетрагідропіраном).

У сполуках формули (I) або їх фармацевтично прийнятній солі, R² переважно являє собою атом фтору, атом хлору, метильну групу або етиленову групу; більш переважно атом фтору, атом хлору, метильну групу; найбільш переважно атом фтору.

У сполуках формули (I) або фармацевтично прийнятній солі, m являє собою переважно 0, 1 або 2; більш переважно 0 або 1; ще більш переважно 0.

Переважна індивідуальна сполука даного винаходу являє собою:

N-({1-[(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл}метил)-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксамід;

N-({1-[(транс-1,4-дигідроксигексил)метил]піперидин-4-іл}метил)-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксамід;

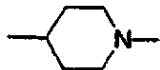
N-({1-[(цис-1,4-дигідроксигексил)метил]піперидин-4-іл}метил)-3-

ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-1-карбоксамід; і

6-фтор-N-({1-[(4-гідрокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл)метил}-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-1-карбоксамід, або їх фармацевтично прийнятна сіль.

Переважає сполука формули (2-A') даного винаходу являє собою ту, в якій R^a являє собою атом водню або t-бутоксикарбонільну групу;

Het являє собою групу формули



A являє собою метиленову групу; B являє собою метиленову групу; і

R³ являє собою гідрокситетрагідропіраніл або дигідроксициклогексил.

Загальний синтез

Сполуки даного винаходу можуть бути одержані множиною способів, добре відомих для одержання сполук даного типу, наприклад, як показано на наступних реакційних Схемах. Якщо інше не вказано R¹ - R³ і m на наступних реакційних Схемах і в подальшому обговоренні є такими, як визначено вище. Термін "захисна група", як використано надалі, означає гідрокси або аміно захисну групу, яку вибирають з типових гідрокси або аміно захисних груп, які описані в [Protective Groups in Organic Synthesis edited by T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 1991)]. Всі вихідні матеріали у наступних загальних синтезах можуть бути комерційно доступними або одержані звичайними способами, відомими кваліфікованим в даній галузі фахівцям.

Сполуку формули (I), де Het являє собою

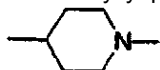
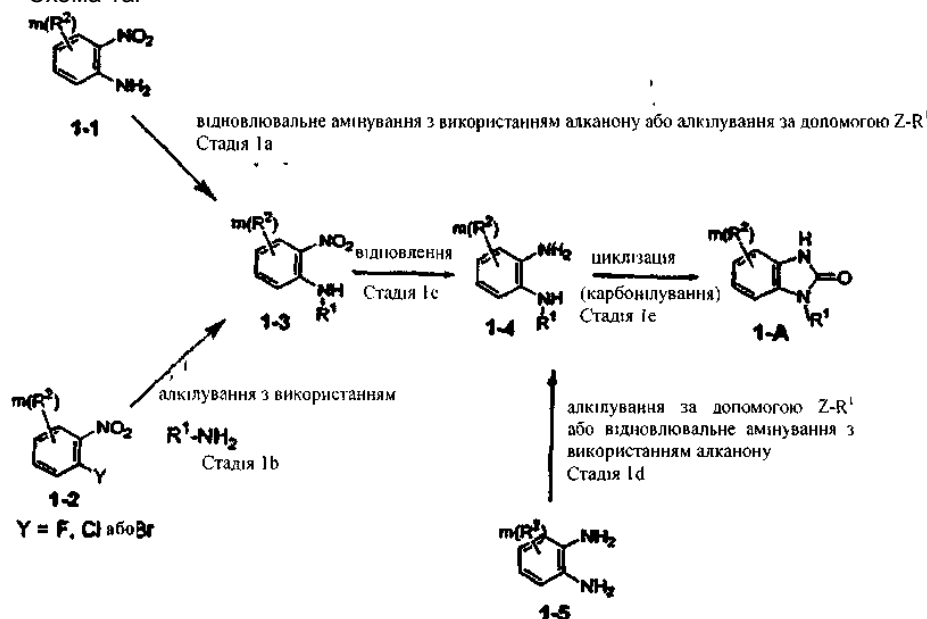


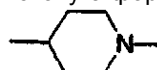
Схема 1а:



У вищезазначених формулах, Z являє собою "гало", такий як атом хлору, бром або йоду.

Стадія 1а

, одержують відповідно до наступного синтезу. І сполука формули (I), де Het інший, ніж



, може бути одержана подібним способом або способом, відомим кваліфікованому в даній галузі фахівцю.

На Стадіях 1а, 1b, 1d, 2а, 2с, 2е, 3а, 3с, 3d наступних схем, кожну реакцію переважно проводять у присутності основи. Немає специфічного обмеження відносно природи основ, які використовують, і будь-яка основа, яку звичайно використовують в реакціях цього типу, може однаково бути використана тут. Основи, які залучають, включають, наприклад, гідрооксиди лужних металів, такі як гідроксид літію, гідроксид натрію і гідроксид калію; карбонати лужних металів, такі як карбонат натрію і карбонат калію; гідриди лужних металів, такі як гідрид натрію, гідрид калію і гідрид літію; алкоксиди лужних металів, такі як метоксид натрію, етоксид натрію, t-бутоксид калію і метоксид літію; алкіллітії, такі як бутиллітій і метиллітій; літій амід, такі як літій діетиламід, літій діізопропіламід і літій біс(триметилсиліл)амід; гідрогенкарбонати лужних металів, такі як гідрогенкарбонат натрію і гідрогенкарбонат калію; і третинні органічні аміни, такі як триетиламін, диметиланілін, піридин, 4-диметиламінопіридин, 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен і N,N-діізопропілетиламін.

Синтез Бензімідазолону (1-A):

Наступні реакційні схеми ілюструють одержання сполук бензімідазолону формули 1-A.

носполукою формули 1-1 у присутності або за відсутності відновлювального агента або металевого агента в інертному розчиннику.

Реакцію звичайно і переважно виконують у присутності розчинника. Немає специфічного обмеження щодо природи розчинника, який залучають, за умови, що він не має несприятливого впливу на реакцію або на залучені реагенти і що він може розчинити реагенти щонайменше до деякої міри. Приклади прийнятних водних або неводних органічних розчинників включають: спирти, такі як метанол, етанол або ізопропінол; ефіри, такі як тетрагідрофуран (THF), диметоксетан або діоксан; ацетонітрил; N,N'-диметилформамід; диметилсульфоксид; оцтова кислота і галогенований вуглеводень, такий як дихлорметан, дихлоретан або хлороформ.

Реакція може мати місце при широкому діапазоні температур, і точна температура реакції не є критичною умовою для даного винаходу. Переважна температура реакції залежатиме від таких факторів, як природа розчинника і вихідний матеріал або реагент, які використовують. Однак, взагалі, зручно проводити реакцію з відновлювальними агентами при температурі від -78°C до 100°C , більш переважно від близько -20°C до 60°C . Час, який вимагається для реакції, може також широко змінюватись, залежно від багатьох факторів, особливо від температури реакції і природи реагентів і розчинника, які залучають. Однак, за умови, що реакцію виконують у переважних умовах, які зазначені вище, період від 5 хвилин до 1 тижня, більш переважно від 30 хвилин до 24 годин, звичайно буде достатнім. У випадку реакції з металевими реагентами, зручно проводити реакцію при температурі від 20°C до 100°C , переважно від близько 20°C до 60°C протягом від 10 хвилин до 48 годин, переважно від 30 хвилин до 24 годин.

Прийнятні відновлювальні реагенти являють собою ті, які звичайно використовують при відновленні, наприклад, боргідрид натрію, ціаноборгідрид натрію або триацетоксиборгідрид натрію.

Поєднання металевих реагентів і водневого газу може бути також залучене як відновлювальний реагент. Приклади прийнятних металевих реагентів включають паладій-вуглець, паладійгидроксид-вуглець, платино-оксид, платино-вуглець, рутеній-вуглець, родій-алюмінооксид і трис[трифенілфосфін]родійхлорид. Відновлення металевими реагентами може бути проведене у атмосфері водню при тиску від 1 до 100 атм., переважно від 1 до 10 атм.

Це відновлення може бути проведене після утворення відповідного енаміну сполуки алканону або аміну сполуки алканону в реакційно інертному розчиннику, такому як бензол, толуол або ксилол при температурі в діапазоні від 20 до 130°C протягом від 1 години до 1 тижня.

Альтернативно, сполуку формули 1-3 можна одержати алкілюванням сполуки формули 1-1 алкіл галідом формули $Z-R^1$, де Z являє собою гало (гало являє собою хлор, бром або йод), що по суті є тією ж умовою, що і зазначена нижче (Стадія 1d), переважно у присутності основи.

Стадія 1b

На цій стадії сполуку формули 1-3 можна одержати алкілюванням сполуки формули 1-2 сполукою формули R^1-NH_2 .

Реакція може мати місце при широкому діапазоні температур, і точна температура реакції не є критичною умовою для даного винаходу. Переважна температура реакції залежатиме від таких факторів, як природа розчинника і вихідний матеріал або реагент, які використовують. Однак, взагалі, зручно проводити реакцію при температурі від 0°C до 150°C , більш переважно від 20°C до 120°C . Час, який вимагається для реакції, може також широко змінюватись, залежно від багатьох факторів, особливо від температури реакції і природи реагентів і розчинника, які залучають. Однак, за умови, що реакцію виконують у переважних умовах, які зазначені вище, період від 5 хвилин до 48 годин, більш переважно від 30 хвилин до 24 годин, звичайно буде достатнім.

Стадія 1c

Сполуку формули 1-4 може бути одержана відновленням сполуки формули 1-3 прийнятним відновлювальним агентом, таким як боргідрид натрію ($NaBH_4$), літій алюмінігідрид (LAN), диборан, водень і металевий катализатор, залізо і хлористоводнева кислота, цинк і хлористоводнева кислота, мурашина кислота, боран диметилсульфідний комплекс, боран-THF, (переважно водень і металевий катализатор), звичайно в надлишку, в реакційно інертному розчиннику, такому як метанол, етанол, пропанол, бутанол, тетрагідрофуран (THF) (переважно метанол або етанол), звичайно при температурі від -78°C до 60°C , переважно від близько 0°C до 45°C протягом від 5 хвилин до 24 годин, переважно від 60 хвилин до 12 годин.

Стадія 1d

На стадії 1d, аміносполуку формули 1-4 можна одержати за допомогою відновлювального амінування сполуки алканону аміносполукою формули 1-5 у подібних умовах, що і на стадії 1a.

Альтернативно, сполуку формули 1-4 можна одержати алкілюванням сполуки формули 1-5 сполукою формули $Z-R^1$.

Реакція може мати місце при широкому діапазоні температур, і точна температура реакції не є критичною умовою для даного винаходу. Переважна температура реакції залежатиме від таких факторів, як природа розчинника і вихідний матеріал або реагент, які використовують. Однак, взагалі, зручно проводити реакцію при температурі від 0°C до 120°C , більш переважно від 0°C до 70°C . Час, який вимагається для реакції, може також широко змінюватись, залежно від багатьох факторів, особливо від температури реакції і природи реагентів і розчинника, які залучають. Однак, за умови, що реакцію виконують у переважних умовах, які зазначені вище, період від 5 хвилин до 48 годин, більш переважно від 30 хвилин до 24 годин, звичайно буде достатнім.

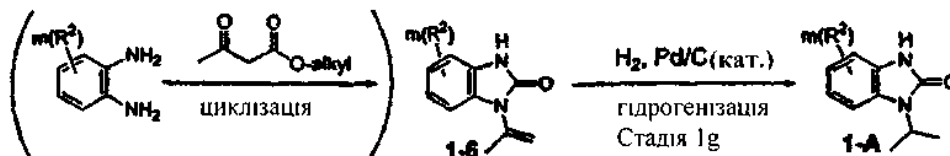
Стадія 1e

Сполуку формули 1-A може бути одержана циклізацією сполуки формули 1-4 з прийнятним карбонілюючим агентом, таким як карбонілдіімідазол, трихлорметил хлорформіат, трифосген і сечовина (переважно карбонілдіімідазол), звичайно

в надлишку, в реакційно інертному розчиннику, такому як диметоксіетан, діоксан, ацетонітрил, N,N'-диметилформамід, диметилсульфоксид, дихлорметан, дихлоретан, хлороформ або тетрагідрофуран (THF) (переважно THF), звичайно при температурі -78°C до 120°C, переважно від близько 20°C до 100°C протягом від 5 хвилин до 24 годин, переважно від 60 хвилин до 12 годин.

Альтернативно, сполука формули 1-A (в якій R¹ являє собою ізопропіл, як показано на Схемі 1b) може бути одержана зі сполуки алкенілбензімідазолону формули 1-6 відповідно до наступної Схеми 1b в реакційних умовах, відомих кваліфікованому в даній галузі фахівцю.

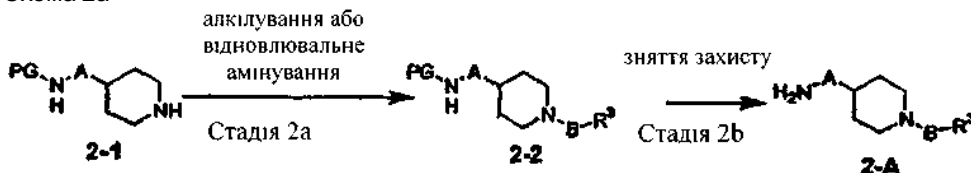
Схема 1b



Синтез частини аміну (2-A):

Наступні реакційні схеми ілюструють одержання сполук піперидину формули (2-A).

Схема 2a



У вищезазначених формулах, PG являє собою захисну групу. Термін "захисна група", як використано тут, означає аміно захисну групу, яку вибирають з типових аміно захисних груп, які розкриті в [Protective Groups in Organic Synthesis edited by T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 1991)]. Типові аміно захисні групи включають бензил, C₂H₅OC(=), CH₃C(=), трет-бутилдиметилсиліл (TBS), трет-бутилдифенілсиліл, бензилоксикарбоніл, представлений як Z, і трет-бутоксикарбоніл, представлений як t-Boc або Boc.

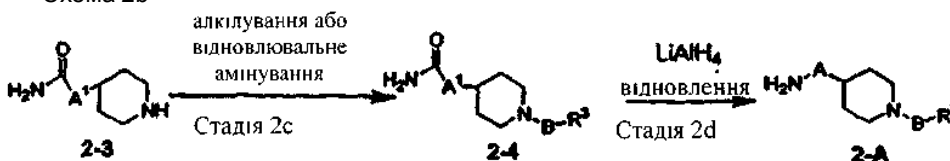
Сполука формули 2-2 може бути одержана алкілюванням або відновлювальним амінуванням сполуки формули 2-1 сполукою формули алкіл-

R³, гало-R³ або H(C=O)-R³ у подібних умовах, що і на стадії 1a. Коли -B-R³ являє собою 4-гідрокситетрагідропіранілметил, це алкілювання може бути здійснено за допомогою використання сполуки 1,6-діоксаспіро[2,5]октану.

Потім, цю реакцію продовжують зняттям захисту з тим, щоб одержати сполуку формули 1-A. Це зняття захисту може бути проведено відповідно до методик, відомих кваліфікованим в даній галузі фахівцям, щоб одержати сполуку формули 2-A.

Альтернативно, сполука формули (2-A) може бути одержана зі сполуки піперидину формули 2-3 відповідно до наступної Схеми 2b з реакційними умовами, відомими кваліфікованим фахівцям.

Схема 2b



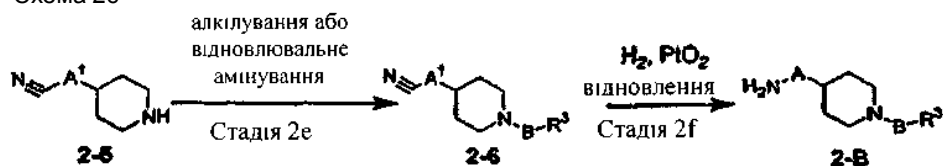
(A¹ являє собою ковалентний зв'язок або C₁-заліклен).

Наприклад, на стадії 2c, сполука 2-4 може бути одержана алкілюванням або відновлювальним амінуванням по суті в тих же умовах, що і розкриті на стадії 2a Схеми 2a. Потім, відновлення на стадії 2d може бути проведено у присутності відновлювального реагенту, такого як LiAlH₄ в реак-

ційно інертному розчиннику, такому як THF. Прийнятна температура реакції варіює від близько -78°C до близько 100°C, переважно від близько -30°C до близько 40°C.

Сполука формули (1-A) може бути одержана за сполуки піперидину формули 2-5 відповідно до наступної Схеми 2c в реакційних умовах, відомих кваліфікованому фахівцю.

Схема 2с



(A¹ являє собою ковалентний зв'язок або C1-залкілен)

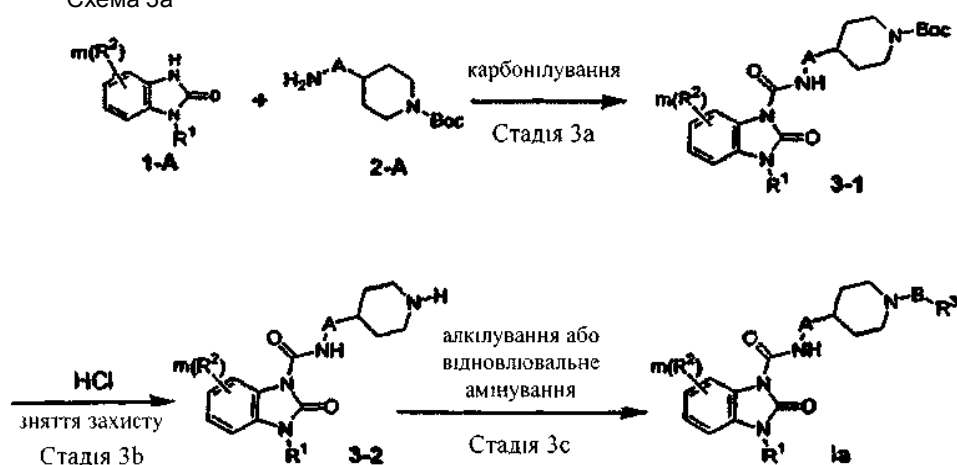
Наприклад, на стадії 2е, сполуки 2-6 можуть бути одержані алкілюванням або відновлювальним амінуванням в подібних умовах, що розкриті на стадії 2а Схеми 2а. Потім, відновлення на стадії 2f може бути проведене у присутності H₂ і каталізатора гідрогенізації, такого як PtO₂, в реак-

ційно інертному розчиннику, такому як THF. Прийнятна температура реакції варіює від близько -78°C до близько 100°C, переважно від близько -30°C до близько 40°C.

Синтез сполуки формули (I):

Наступні реакційні схеми ілюструють одержання сполук бензімідазолону формули I.

Схема 3а



Стадія 3а

Сполука формули 3-1 може бути одержана карбонілуванням сполуки формули 1-A сполукою формули 2-A у присутності прийнятного карбонілюючого агента, такого як карбонілдіімідазол, трихлорметил хлорформіат, трифосген, 4-нітрофеніл хлорформіат або сечовина (переважно трифосген), звичайно в надлишку, в реакційно інертному розчиннику, такому як диметоксіетан, діоксан, ацетонітрил, N,N'-диметилформамід, диметилсульфоксид, дихлорметан, дихлоретан, тетрагідрофуран (THF), бензол, толуол або хлороформ (переважно THF), звичайно при температурі від -78°C до 120°C, переважно від близько

0°C до 90°C протягом від 5 хвилин до 24 годин, переважно від 60 хвилин до 12 годин.

Стадія 3b:

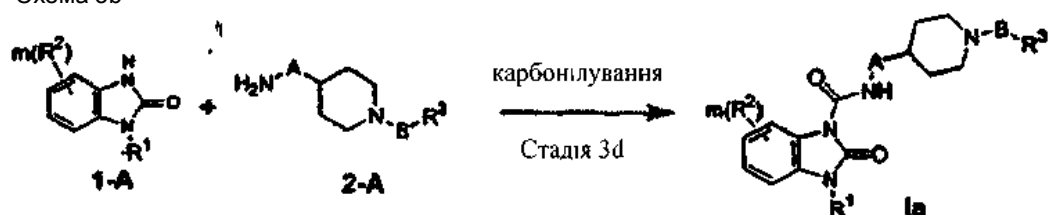
Сполуку формули 3-2 одержують зняттям захисту сполуки формули 3-1 кислотою, такою як хлористоводнева кислота.

Стадія 3с:

Сполука формули (Ia) може бути одержана алкілюванням або відновлювальним амінуванням в подібних умовах, що розкриті на стадії 2а Схеми 2а.

Альтернативно, сполука формули (Ia) може бути одержана зі сполук алкіл-бензімідазолону відповідно до наступної Схеми 3b в реакційних умовах, відомих кваліфікованому фахівцю.

Схема 3b



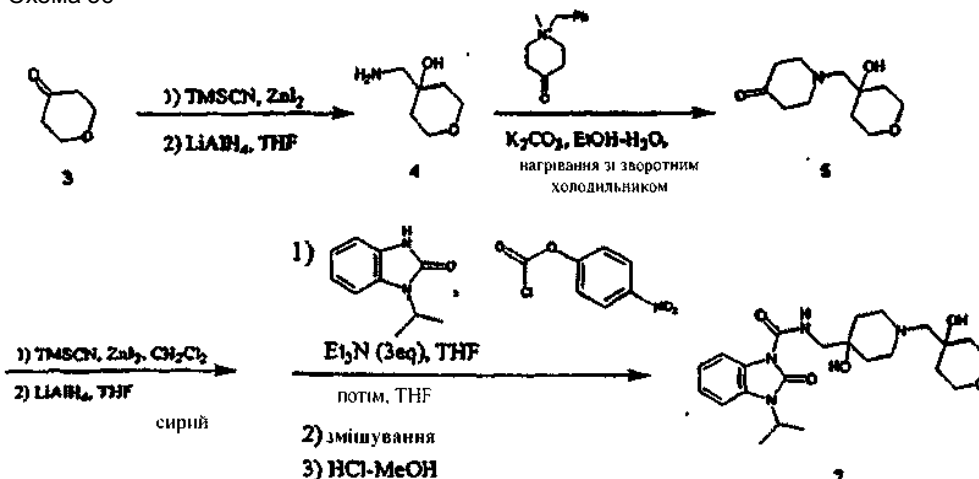
Наприклад, на стадії 3d, сполука формули 1-A може бути піддана реакції зі сполукою формули 2-A у присутності карбонілюючого агента, такого як карбонілдіімідазол, трихлорметил хлорформі-

ат, трифосген, 4-нітрофеніл хлорформіат або сечовина (переважно трифосген), звичайно в надлишку, в реакційно інертному розчиннику, такому як диметоксіетан, діоксан, ацетонітрил,

N,N'-диметилформамід, диметилсульфоксид, дихлорметан, дихлоретан, тетрагідрофуран (THF), бензол, толуол або хлороформ (переважно THF), звичайно при температурі від -78°C до 120°C , переважно від близько 0°C до 90°C протягом від 5 хвилин до 24 годин, переважно від 60 хвилин до 12 годин.

Сполука формули 7 може бути одержана за допомогою використання реакції, відомої кваліфікованому фахівцю. Наприклад, сполука формули 7 може бути одержана за сполуки формули 3 відповідно до наступної Схеми 3с в реакційних умовах, відомих кваліфікованому фахівцю.

Схема 3с



На вищезазначених Схемах від 1а до 3с, приклади прийнятних розчинників включають суміш будь-яких двох або більше тих розчинників, які описані на кожній Стадії.

Сполуки формули (I) і проміжні сполуки вищезазначених способів одержання можуть бути виділені і очищені звичайними методиками, такими як дистиляція, перекристалізація або хроматографічне очищення.

Оптично активні сполуки даного винаходу можуть бути одержані декількома способами. Наприклад, оптично активні сполуки даного винаходу можуть бути одержані хроматографічним розділенням, ферментативним розщепленням або фракціонованою кристалізацією з кінцевих сполук.

Різні сполуки даного винаходу мають асиметричний центр. Тому, сполуки можуть існувати у відокремлених (+)- і (-)-оптично активній формах, також як і в рацемічній формі. Даний винахід включає всі такі форми в своєму об'ємі. Індивідуальні ізомери можуть бути одержані відомими способами, такими як оптично селективна реакція або хроматографічне розділення у приготуванні кінцевого продукту або його проміжної сполуки.

Даний винахід також включає ізотопічно-мічені сполуки, які ідентичні до тих, які викладені у формулі (I), але з тим, що один або більше атомів заміщені атомом, який має атомну масу або масове число, яке відрізняється від атомної маси або масового числа, яке звичайно знаходять у природі. Приклади ізотопів, які можуть бути включені у сполуки винаходу включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору і хлору, такі як ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F і ^{36}Cl , відповідно. Сполуки даного винаходу, їх проліки, фармацевтично прийнятні ефіри вказаних сполук і фармацевтич-

но прийнятні солі вказаних сполук, вказаних ефірів або вказаних проліків, які містять зазначені вище ізотопи і/або інші ізотопи інших атомів знаходяться в об'ємі даного винаходу. Конкретні ізотопічно-мічені сполуки даного винаходу, наприклад ті, в які включені радіоактивні ізотопи, такі як ^3H і ^{14}C , є корисними у дослідженні розподілу ліків та/або субстрату у тканині. Тритійовані, тобто, ^3H , і вуглець-14, тобто, ^{14}C , ізотопи є зокрема переважними через легкість їх представлення і здатність до виявлення. Надалі, заміна більш важкими ізопами, такими як дейтерій, тобто, ^2H , може привести до терапевтичної переваги, яка виникає через більшу метаболічну стабільність, наприклад, збільшений in vivo час півжиття або зменшена вимога до дозування і, тому, можуть бути переважними за деяких обставин. Ізотопічно-мічені сполуки формули (I) даного винаходу і їх проліки можуть бути звичайно одержані за допомогою проведення процедури, розкритої у вищезазначених Схемах і/або Прикладах і Приготуваннях, викладених нижче, за допомогою представлення легкодоступного ізотопічно-міченого реагенту для неізотопічно-міченого реагенту.

Даний винахід включає сольові форми сполук (I), як одержано.

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I) включають їх кислотно-адитивні і основно-адитивні солі (включаючи дисолі).

Фармацевтично прийнятні нетоксичні солі сполук формули (I) можуть бути одержані звичайними методиками за допомогою, наприклад, контактування вказаної сполуки зі стехіометричною кількістю гідроксиду або алкоксиду відповідного лужного або лужноземельного металу (натрію, калію, кальцію і магнію) у воді або відповідному органічному розчиннику, такому як етанол, ізопропанол, їх суміші, або подібне.

Основи, які використовують для одержання фармацевтично прийнятних основно-адитивних солей сполук даного винаходу формули (I), являють собою ті, які утворюють нетоксичні основно-адитивні солі, тобто, солі, які містять фармацевтично прийнятні катіони, такі як аденін, аргінін, цитозин, лізин, бенетамін (тобто, N-бензил-2-фенілетиламін), бензатин (тобто, N,N-дибензилетилендіамін), холін, діоламін (тобто, діетаноламін), етилендіамін, глюкозамін, гліцин, гуанідин, гуанін, меглюмін (тобто, N-метилглюкамін), нікотинамід, оламін (тобто, етаноламін), орнітин, прокаїн, пролін, піридоксин, серин, тирозин, валін та триметамін (тобто, трис або трим(гідроксиметил)амінометан). Основно-адитивні солі можуть бути одержані звичайними методиками.

В тій мірі, як конкретні сполуки даного винаходу являють собою основні сполуки, вони здатні до утворення широкої різноманітності різних солей з різними неорганічними і органічними кислотами.

Кислоти, які використовують для одержання фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей основних сполук даного винаходу формули (I), являють собою ті, які утворюють нетоксичні кислотно-адитивні солі, тобто, солі, які містять фармацевтично прийнятні аніони, такі як хлорид, бромід, йодид, нітрат, сульфат або бісульфат, фосфат або кислотний фосфат, ацетат, лактат, цитрат або кислотний цитрат, тартрат або бітартрат, сукцинат, малат, фумарат, глюконат, сахарат, бензоат, метансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат, p-толуолсульфонат, адипат, аспарат камзилат, едизилат (тобто 1,2-етандисульфат), естолат (тобто лаурил сульфат), глюцептат (тобто глюкогептонат), глюконат, 3-гідрокси-2-нафтоат, ксионофоат (тобто 1-гідрокси-2-нафтоат), ізетіонат (тобто 2-гідроксіетансульфонат), мукат (тобто галактарат), 2-нафзилат (тобто нафталенсульфонат, стеарат, холат, глюкоронат, глутамат, піпурат, лактобіонат, лізинат, малеат, манделат, нападизилат, нікатинат, полігалактуронат, саліцилат, сульфосаліцилат, танат, триптофанат, борат, карбонат, олеат, фталат і памоат (тобто 1,1'-метилен-біс-(2-гідрокси-3-нафтоат)). З них перевага віддається едизилату (включаючи гемі-едизилат) і гідрохлориду. Кислотно-адитивні солі можуть бути одержані звичайними методиками.

Для огляду прийнятних солей дивіться [Berge et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977].

Даний винахід включає сольові форми сполук формули (2-A'), як одержано.

Сполуки формули (2-A') можуть бути здатні до утворення катіонів. Катіони сполук формули (2-A') можуть бути одержані звичайними методами за допомогою, наприклад, контактування сказаної сполуки зі стехіометричною гідроксиду або алкоксиду відповідного лужного або лужно-земельного металу (натрію, калію, кальцію і магнію) у воді або відповідному органічному розчиннику, такому як етанол, ізопропанол, їх суміші, або подібне.

Основи, які використовують, щоб одержати основно-адитивні солі кислотних сполук формули

(2-A'), являють собою ті, які утворюють основно-адитивні солі. Такі основно-адитивні солі включають фармацевтично прийнятні основно-адитивні солі, як описано вище, і солі, які містять катіони, такі як триетиламін, піридин і аміак.

Сполуки формули (2-A') здатні до утворення широкої різноманітності різних солей з різними неорганічними і органічними кислотами.

Кислоти, які використовують, щоб одержати кислотно-адитивні солі сполуки формули (2-A'), являють собою ті, які утворюють кислотно-адитивні солі. Такі кислотно-адитивні солі включають фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі, як описано вище, і солі, які містять аніони, такі як ціанід.

Також включені в об'єм даного винаходу біопередники (також названі проліками) сполук формули (I). Біопередник сполуки формули (I) являє собою її хімічну похідну, яка легко може бути перетворена назад в батьківську сполуку формули (I) в біологічних системах. Зокрема, біопередник сполуки формули (I) перетворюють назад в батьківську сполуку формули (I) після того, як біопередник був введений до, і абсорбувався, ссавцю, наприклад, людині. Наприклад, можливо зробити біопередник сполук формули (I), в якій один або обидва L і W включають гідроксигрупи, утворюючи ефір гідроксигрупи. Коли тільки один з L і W включає гідроксигрупу, тільки моноефір є можливим. Коли як L, так і W включають гідрокси, моно- і ді-ефіри (які можуть бути однаковими або різними) можуть бути одержані. Типові ефіри являють собою прості ефіри алканоату, такі як ацетат, пропіонат, бутират і т.д. Крім того, коли L або W включає гідроксигрупу, біопередники можуть бути одержані за допомогою перетворення гідроксигрупи в похідне ацилоксиметилу (наприклад, похідне півалоїлоксиметилу) реакцією з галідом ацилоксиметилу (наприклад, хлоридом півалоїлоксиметилу).

Коли сполуки формули (I) даного винаходу можуть утворювати сольвати, такі як гідрати, такі сольвати включені в об'єм даного винаходу.

Сполуки формули (I), які містять один або більше асиметричних атомів вуглецю, можуть існувати як два або більше стереоізомерів. Там, де сполука формули (I) містить алкєнільну або алкєніленільну групу, можливі геометричні цис/транс (або Z/E) ізомери. Там, де сполука містить, наприклад, групу кето або оксиму або ароматичну частину, може виникнути таутомерний ізомеризм ("таутомеризм"). Це є наслідком того, що окрема сполука може проявляти більше ніж один тип ізомеризму.

Включеними в об'єм даного винаходу є всі стереоізомери, геометричні ізомери і таутомерні форми сполук формули (I), включаючи сполуки, які проявляють більше ніж один тип ізомеризму, і суміші одного або більше з них. Також включеними є кислотно-адитивні або основно-адитивні солі, де протіон є оптично активним, наприклад, D-лактат або L-лізин; або рацемічним, наприклад, DL-тартрат або DL-аргінін.

Цис/транс ізомери можуть бути розділені звичайною методикою, добре відомою кваліфіко-

ваним в даній галузі фахівцям, наприклад, хроматографією і фракціонованою кристалізацією.

Звичайні методики для одержання/виділення індивідуальних енантіомерів включають хіральний синтез з прийнятного оптично чистого попередника або розщеплення рацемату (або рацемату солі або похідного), наприклад, хіральна рідинна хроматографія високого тиску (PXBT).

Альтернативно, рацемат (або рацемічний попередник) можуть бути піддані реакції з прийнятною оптично активною сполукою, наприклад, спиртом, або, у випадку, де сполука формули (I) містить кислотну або основну частину, кислота або основа, така як винна кислота або 1-фенілетиламін. Одержана ліастереомерна суміш може бути розділена хроматографією і/або фракціонованою кристалізацією і одним або обидва стереоізмери, які перетворюють у відповідний чистий енантіомер(и) способами, добре відомими кваліфікованому фахівцю.

Стереоізомерні конгломерати можуть бути розділені звичайними методиками, відомими кваліфікованим в даній галузі фахівцям, дивіться, наприклад, ["Stereochemistry of Organic Compounds" by E L Eliel (Wiley, New York, 1994)].

Сполуки даного винаходу, призначені для фармацевтичного використання, можуть вводитись як кристалічні або аморфні продукти. Вони можуть бути одержані, наприклад, як тверді проби, порошки або плівки способами, такими як осадження, кристалізація, сушіння виморожуванням, розпилювальне сушіння або сушіння випарюванням. Індукційне або радіочастотне сушіння може бути використане з цією метою.

Вони можуть бути ведені окремо або в поєднанні з однією або більше іншими сполуками винаходу або в поєднанні з одним або більше іншими лікарськими засобами (або як будь-яка їх комбінація). Звичайно, їх будуть вводити як склад у поєднанні з одним або більше фармацевтично прийнятними ексципієнтами. Термін "ексципієнт" використовують тут, щоб описати будь-який інгредієнт, інший, ніж сполука(и) винаходу. Вибір ексципієнта буде у великій мірі залежати від таких факторів, як конкретний спосіб введення, вплив ексципієнта на розчинність і стабільність і природи форми дозування.

Фармацевтичні композиції, прийнятні для доставки сполук даного винаходу і способів їх одержання, легко будуть очевидні для кваліфікованих в даній галузі фахівців. Такі композиції і способи їх одержання можуть бути знайдені, наприклад, в ["Remington's Pharmaceutical Sciences", 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995)].

Оральне введення

Сполуки даного винаходу можуть бути введені орально. Оральне введення може включити ковтання, так, щоб сполука потрапляли у шлунково-кишковий тракт, або може бути залучене букальне або під'язикове введення, за допомогою якого сполука входить в потік крові безпосередньо з рота.

Склади, прийнятні для орального введення, включають твердіклади, такі як таблетки, капсули, які містять частинки, рідини або порошки, коржіки (включаючи наповнені рідиною), гумки,

мульти- і нано-частинки, гелі, твердий розчин, ліпосом, плівки (включаючи муко-адгезивні), овулі, спреї і рідкіклади.

Рідкіклади включають суспензії, розчини, сиропи і еліксири. Такіклади можуть бути залучені як наповнювачі в м'яких або твердих капсулах і звичайно містять носій, наприклад, воду, етанол, поліетилен гліколь, пропілен гліколь, метилцелюлозу або прийнятну олію, і один або більше емульгуючих агентів і/або суспендуєчих агентів. Рідкіклади можуть також бути одержані відновленням вологовмісту твердої речовини, наприклад, з саше.

Сполуки винаходу можуть бути також використані у швидко розчинних, швидко дезинтегруєчих дозованих формах, такі як описані в [Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 by Liang and Chen (2001)].

Для дозованих форм у формі таблеток, залежно від дози, лікарський засіб може складатися від 1ваг.% до 80ваг.% дозованої форми, більш звичайно від 5ваг.% до 60ваг.% дозованої форми. В доповнення до лікарського засобу, таблетки звичайно дезинтегрант. Приклади дезинтегрантів включають натрій крохмаль гліколят, натрій карбоксиметил целюлозу, кальцій карбоксиметил целюлозу, натрій кроскармелозу, кросповідон, полівінілпіролідон, метил целюлозу, мікрокристалічну целюлозу, нижчу алкіл-заміщену гідроксипропіл целюлозу, крохмаль, прежелатинізований крохмаль і натрій альгінат. Звичайно, дезинтегрант буде містити від 1ваг. 1% до 25ваг.%, переважно від 5ваг.% до 20ваг.% дозованої форми.

Зв'язувальні речовини звичайно використовують, щоб надати когезійні властивості складам у формі таблеток. Прийнятні зв'язувальні речовини включають мікрокристалічну целюлозу, желатин, цукор, поліетилен гліколь, природні і синтетичні камеді, полівінілпіролідон, прежелатинізований крохмаль, гідроксипропіл целюлозу і гідроксипропіл метилцелюлозу. Таблетки можуть також містити розріджувачі, такі як лактоза (моногодрат, висушують розпилюванням моногодрат, ангідрид і тому подібне), маніт, ксилітол, глюкозу, сахарозу, сорбіт, мікрокристалічну целюлозу, крохмаль і двоосновний кальцій фосфат дигідрат.

Таблетки можуть також необов'язково містити поверхнево-активні агенти, такі як лаурил сульфат натрію і полісорбат 80, і гліданти, такі як діоксид кремнію і тальк. Коли присутні, поверхнево-активні агенти можуть включати від 0,2ваг.% до 5ваг.% таблетки, і гліданти можуть містити від 0,2ваг.% до 1ваг.% таблетки.

Таблетки також звичайно містять змащувачі, такі як стеарат магнію, стеарат кальцію, стеарат цинку, стеариловий фумарат натрію, і суміші стеарату магнію з лаурил сульфатом натрію. Змащувачі звичайно містять від 0,25ваг.% до 10ваг.%, переважно від 0,5ваг.% до 3ваг.% таблеток.

Інші можливі інгредієнти включають антиоксиданти, барвники, смакові агенти, консерванти і агенти, які маскують смак.

Таблетки для прикладу містять до близько 80% лікарського засобу, від близько 10ваг.% до

близько 90ваг.% зв'язувальної речовини, від близько 0ваг.% до близько 85ваг.% розріджувача, від близько 2ваг.% до близько 10ваг.% дезинтегранта, і від близько 0,25ваг.% до близько 10ваг.% змашувача.

Суміші таблеток можуть бути ущільнені безпосередньо або роликом, щоб створити таблетки. Суміші таблеток або порції сумішей можуть альтернативно бути волого-, сухо- або плавко-гранульованими, плавко-замороженими або екструдованими перед таблетуванням. Остаточний склад може містити один або більше шарів і може бути покритий або непокритий; він може навіть бути інкапсульований.

Склад таблеток обговорюється у ["Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol.1", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X)].

Тверді склади для орального введення можуть бути складені таким чином, щоб бути складами негайного і/або зміненого вивільнення. Склади зміненого вивільнення включають склади затриманого, тривалого, імпульсного, контрольованого, спрямованого і програмованого вивільнення.

Прийнятні склади зміненого вивільнення для цілей даного винаходу розкриті у в [US Патенті №6,106,864]. Деталі інших прийнятних технологій вивільнення, так як високоенергійні дисперсії і осмотичні і покриті частинки розкриті у [Verma et al., Pharmaceutical Technology On-line. 25(2), 1-14 (2001)]. Застосування жувальної гумки, щоб досягнути контрольованого вивільнення, розкриті у [WO 00/35298].

Парентеральне введення

Сполуки винаходу можуть бути також введені безпосередньо в потік крові, в м'яз або у внутрішній орган. Прийнятні засоби для парентерального введення включають внутрішньовенні, внутрішньоартеріальні, внутрішньочеревинні, інтраокулярні, внутрішньошлункові, внутрішньоуретральні, інтрастемальні, інтракраніальні, внутрішньом'язові і підшкірні. Прийнятні пристосування для парентерального введення включають голкові (включаючи мікроголкові) інжектори, інжектори, вільні від голок, і пристрої вливання.

Парентеральні склади звичайно являють собою водні розчини, які можуть містити ексципієнти, такі як солі, вуглеводні і буферні агенти (переважно до рН від 3 до 9), але, для деяких застосувань, вони можуть бути більш прийнятно складені як стерильний неводний розчин або як висушена форма, для використання у поєднанні з прийнятним носієм, таким як стерильна вільна від пірогену вода.

Одержання парентеральних складів у стерильних умовах, наприклад, ліофілізацією, може охоче легко проведено стандартними фармацевтичними методиками, добре відомими кваліфікованим в даній галузі фахівцям.

Розчинність сполук формули (I), які використовують в одержання парентеральних розчинів може бути збільшена використанням відповідних методик складання у склади, таких як введення агентів, які збільшують розчинність.

Склади для парентерального введення можуть бути складені таким чином, щоб бути складами негайного і/або зміненого вивільнення. Склади зміненого вивільнення включають склади затриманого, тривалого, імпульсного, контрольованого, спрямованого і програмованого вивільнення. Так, сполуки винаходу можуть складатись як тверда речовина, напівтверда речовина або тиксотропна рідина для введення як імплантований склад, що забезпечує змінене звільнення активної сполуки. Приклади таких складів включають покриті лікарським засобом ендопротези судини і PGLA мікросфери.

Місцеве введення

Сполуки винаходу можуть також бути введені місцево у шкіру або слизову оболонку, тобто, шкірно або черезшкірно. Типові склади для цього включають гелі, гідрогелі, лосьйони, розчини, креми, мазі, опудрювальні засоби, пов'язки, піни, плівки, шкірні пластирі, губки, імпланти, тампони, волокна, бинти і мікроемульсії. Ліпосоми також можуть бути використані. Типові носії включають спирт, воду, мінеральне масло, рідкий вазелін, білий вазелін, гліцерин, поліуетиленгліколь і пропіленгліколь. Підсилювачі проникнення можуть бути введені, дивіться, наприклад, [J. Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999)].

Інші засоби місцевого введення включають доставку електропорацією, іонтофорезом, фонофорезом, сонофорезом і мікроколловою або безголковою (наприклад Powderject™, Bioject™ і т.д.) ін'єкцією.

Склади для місцевого введення можуть бути складені таким чином, щоб бути складами негайного і/або зміненого вивільнення. Склади зміненого вивільнення включають склади затриманого, тривалого, імпульсного, контрольованого, спрямованого і програмованого вивільнення.

Вдихуване/штраназальне введення

Сполуки винаходу можуть бути також введені інтраназально або інгаляцією, звичайно у формі сухого порошку (або одного, або як суміш, наприклад, в сухій суміші з лактозою, або як частинка зі змішаних компонентів, наприклад, змішана з фосфоліпідами, як фосфатидилхолін) з порошкового інгалятора або, як аерозольний спрей з аерозольного контейнера, насосу, спрею, пульверизатора (переважно пульверизатора, використовуючи електродинаміки, щоб виробити тонкоподрібнену димку), або розпилювача, з або без використання прийнятного пропеленту, такого як 1,1,1,2-тетрафторетан або 1,1,1,2,3,3,3-гептафторетан. Для інтраназального застосування, порошок може містити біодгезивний агент, наприклад, цитозан або циклодекстрин.

Аерозольний контейнер, насос, спрей, пульверизатор або розпилювач містить розчин або суспензію сполук(и) винаходу, що містить, наприклад, етанол, водний етанол або прийнятний альтернативний агент для диспергування, солюбілізування або продовженого вивільнення від активної речовини, пропелент(и) як розчинник і необов'язковий суфрактант, такий як сорбіт триолеат, олеїнова кислота або олігомолочна кислота.

Перед тим, як використовувати у складі сухо-го порошку або суспензії, лікарський продукт мікронізують до розміру, прийнятного для доставки інгаляцією (звичайно менше ніж 5 мікронів). Це може бути досягнуто будь-яким відповідним способом подрібнення у порошок, таким як подрібнення спіральним струменем, струминне подрібнення псевдозрідженим шаром, обробка понадкритичним середовищем з тим, щоб сформувати наночастинки, гомогенізація високого тиску або розпилювальне сушіння.

Капсули (зроблені, наприклад, з желатину або HPMC), витяжні пластири та картриджі для застосування в інгаляторі або інсуфляторі можуть бути складені таким чином, щоб містити порошкову суміш сполуки винаходу, прийнятну порошкову основу, таку як лактоза або крохмаль і модифікатор швидкодії, такий як 1-лейцин, маніт або стеарат магнію. Лактоза може бути ангідридною або у формі моногідрату, переважно останнє. Інші прийнятні ексципієнти включають декстран, глюкозу, мальтозу, сорбіт, ксилітол, фруктозу, сахарозу і трегалозу.

Склад прийнятного розчину для застосування в пульверизаторі, використовуючи електродинаміку, щоб виробити тонкоподрібнену димку, може містити від 1мкг до 20мг сполуки винаходу за приведення у дію і об'єм приведення у дію може змінюватись від 1мкл до 100мкл. Типовий склад може містити сполуку формули (I), пропіленгліколь, стерильну воду, етанол і хлорид натрію. Альтернативні розчинники, які можуть використовуватись замість пропіленгліколю, включають гліцерин і поліетиленгліколь.

Прийнятні смакові домішки, такі як ментол і левоментол, або підсолоджувачі, такі як сахарин або сахарин натрій, можуть бути додані до таких складів винаходу, призначених для вдихуваного/інтраназального введення.

Склади для вдихуваного/інтраназального введення можуть бути складені таким чином, щоб бути складами негайного і/або зміненого вивільнення, наприклад, полі(DL-молочна-співгліколева кислота (PGLA)). Склади зміненого вивільнення включаютьклади затриманого, тривалого, імпульсного, контрольованого, спрямованого і програмованого вивільнення.

У випадку сухих порошкових інгаляторів і аерозолів, одиниця дозування визначається за допомогою клапана, який доставляє дозовану кількість. Одиниці відповідно до винаходу звичайно прилаштовують так, щоб вводити дозовану кількість або "вдих", що містить від 1 до 100мкг сполуки формули (I). Загальна щоденна доза звичайно буде знаходитись в діапазоні від 50мкг до 20мг, що може бути введене як єдина доза або, більш звичайно, як розділені дози протягом дня.

Ректальне/інтравагінальне введення

Сполуки винаходу можуть вводитись ректально або вагінально, наприклад, у формі супозиторію, пєсарію або клізми. Масло-какао є традиційною основою супозиторію, але різні альтернативи можуть такою бути використані, де прийнятно.

Склади для ректального/вагінального введення можуть бути складені таким чином, щоб

бути складами негайного і/або зміненого вивільнення. Склади зміненого вивільнення включаютьклади затриманого, тривалого, імпульсного, контрольованого, спрямованого і програмованого вивільнення.

Очне/вушне введення

Сполуки винаходу можуть також бути введені безпосередньо в око або вухо, звичайно у формі крапель мікронізованої суспензії або розчину в ізотонічному, рН-регульованому стерильному сольовому розчині. Іншіклади, прийнятні для очного і вушного введення, включають мазі, біораскладані (наприклад абсорбовані гелеві губки, колаген) і небіораскладані (наприклад силікон) імпланти, облатки, лінзи і гранульовані або везикулярні системи, такі як нїосоми або ліпосоми. Полімер, такий як зшита поліакрилова кислота, полівінілспирт, гіалуронова кислота, целюлозний полімер, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза, або метилцелюлоза, або гетерополїсахаридний полімер, наприклад, геланова камедь, можуть бути введені разом з консервантом, таким як бензалконїй хлорид. Такїклади можуть також бути введені іонтофорезом.

Склади для очного/вушного введення можуть бути складені таким чином, щоб бути складами негайного і/або зміненого вивільнення. Склади зміненого вивільнення включаютьклади затриманого, тривалого, імпульсного, контрольованого, спрямованого і програмованого вивільнення.

Інші технології

Сполуки винаходу можуть бути об'єднані з розчинними макромолекулярними об'єктами, такими як циклодекстрин і його прийнятні похідні або поліетилен гліколь-вмісні полімери, для того, щоб вдосконалити міру їх розчинності, розкладання, маскування смаку, біодоступності і/або стабільності для застосування у будь-яких вищезазначених способах введення.

Комплекси лікарський засіб-циклодекстрин, наприклад, звичайно корисні для більшості дозованих форм і шляхів введення. Можуть бути використані як адукти, так і неадукти. Як альтернатива до прямого утворення комплексу з лікарським засобом, циклодекстрин може бути використаний як допоміжна домішка, тобто, як носій, розріджувач або солюбілізатор. Найбільш часто використовують для цих цілей альфа-, бета- і гама-циклодекстрини, приклади яких можуть бути знайдені у [патентних заявках №№WO 91/11172, WO 94/02518 і WO 98/55148].

Набори

Оскільки може бути бажаним введення комбінації активних сполук, наприклад, з метою лікування конкретного захворювання або стану, в об'ємі даного винаходу лежить те, що дві або більше фармацевтичних композицій, щонайменше одна з яких містить сполуку відповідно до винаходу, можуть зручно бути об'єднані у формі набору, прийнятного для співведення композицій.

Так, набір за винаходом включає дві або більше окремі фармацевтичні композиції, щонайменше одна з яких містить сполуку формули (I) відповідно до винаходу, і засоби для окремого зберігання згаданих композицій, такі як контей-

нер, розділена пляшка або розділений фольговий пакет. Приклад такого набору являє собою добре знайому blisterну упаковку, яка використовується для пакування таблеток, капсул і тому подібне.

Набір за винаходом зокрема прийнятний для введення різних дозованих форм, наприклад, оральних і парентеральних, для введення окремих композицій з різними інтервалами дозування, або для титрування окремих композицій одна проти іншої. Щоб сприяти відповідності, набір звичайно містить керівництва для введення і може бути забезпечений так званою пам'яткою.

Дозування

Для введення людині, загальна щоденна доза сполук винаходу звичайно знаходиться в діапазоні від 0,05мг до 100мг залежно, звичайно, від способу введення, переважно в діапазоні від 0,1мг до 50мг і більш переважно в діапазоні від 0,5мг до 20мг. Наприклад, оральне введення може вимагати загальну щоденну дозу від 1мг до 20мг, в той час як внутрішньовенна доза може тільки вимагати від 0,5мг до 10мг. Загальна щоденна доза може бути введена як єдина або розділені дози.

Такі дозування базуються на середній людині, яка має вагу від близько 65кг до 70кг. Терапевт легко зможе визначити дози для тих, чия вага виходить за межі цього діапазону, як наприклад для дитини і людей похилого віку.

Для уникнення сумніву, посилання тут на "лікування" включають посилання на радикальне, паліативне і профілактичне лікування.

5-HT₄ агоніст даного винаходу може бути корисно поєднаний з іншою фармакологічно активною сполукою або з двома або більше іншими фармакологічно активними сполуками, особливо у лікуванні захворювання шлунково-стравохідного рефлюксу. Наприклад, 5-HT₄ агоніст, особливо сполука формули (I), або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, як визначено вище, може вводиться одночасно, послідовно або окремо у поєднанні з одним або більшими агентами, які вибирають з:

(i) антагоністів гістамін H₂ рецептора, наприклад ранітидин, лафутидин, нізатидин, циметидин, фамотидин і роксатидин;

(ii) інгібіторів протонного насосу, наприклад, омепразол, езомепразол, пантопразол, рабепразол, тенатопразол, ілапразол і ланзопразол;

(iii) антагоністів кислотного насосу, наприклад, сорапразан, ревапразан (YH-1885), AZD-0865, CS-526, AU-2064 і YJA-20379-8;

(iv) оральних антацидних сумішей, наприклад Maalox*, Aludrox* і Gaviscon*;

(v) захисних засобів слизової оболонки, наприклад, полапрецінк, екабет натрій, ребаміпід, тепренон, цетраксат, сукралфат, хлорпілін-мідь і плаунотол;

(vi) GABA_A агоністів, наприклад, баклофен і AZD-3355;

(vii) α₂ агоністів, наприклад, клонідин, медетомідин, лофексидин, моксонідин, тизанідин, гуанфацин, гуанабенз, таліпексол і дексмететомідин;

(viii) похідних ксантину, наприклад, теофілін, амінофілін і доксофілін;

(ix) антагоністів кальцію, наприклад, аранідипін, лацидипін, фалодипін, азелнідипін, клінідипін, ломеризин, дилтіазем, галопаміл, ефонідипін, нізолдипін, амлодипін, лерканідипін, бевантоло, нікардипін, ізрадипін, бенідипін, верапаміл, нітрідипін, барнідипін, пропafenон, манідипін, бепридил, ніфедипін, нілвадипін, німодипін, ніфедипін і фазудил;

(x) агоністи бензодіазепіну, наприклад, діазепам, залеплон, золпідем, галоксазолам, клоназепам, празепам, квазепам, флутазолам, триазолам, лорметазепам, мідазолан, тофізолам, клобазам, флунітразепам і флутопразепам;

(xi) аналоги простагландину, наприклад Простагландин, мізопростол, трепростиніл, езопростенол, латанопрост, ілопрост, берапрост, енпростил, ібудиласт і озагрел;

(xii) гістамін H₃ агоністи, наприклад, R-альфа-метилгістамін і BP-294;

(xiii) протишлункові агенти, наприклад, Протишлункова вакцина, ітриглумід і Z-360;

(xiv) 5-HT₃ антагоністи, наприклад, долазетрон, палонозетрон, алозетрон, азазетрон, ламозетрон, мітразапін, гранізетрон, тропізетрон, E-3620, онданзетрон і індізетрон;

(xv) трициклічні антидепресанти, наприклад, іміпрамін, амітриптилін, клоніпрамін, амоксамін і лофепрамін;

(xvi) агоністи GABA, наприклад, габапентин, топірамат, цинолазепам, клоназепам, прогабід, бротизолам, зопіклон, прегабалін і езопіклон;

(xvii) опіоїдні анальгетики, наприклад, морфін, героїн, гідроморфон, оксиморфон, леворфанол, левалорфам, метадон, меперидин, фентаніл, кокаїн, кодеїн, дигідрокодехн, оксикодон, гідрокодон, пропоксифен, налмефен, налорфін, налоксон, налтрексон, бупренорфін, буторфанол, налбуфін і пентазоцин;

(xviii) аналоги соматостатину, наприклад, октреотид, AN-238 і PTR-3173;

(xix) активатор Cl каналів: наприклад лубіпростон;

(xx) селективні інгібітори оберненого захоплення серетоніну, наприклад сертралін, есциталопрам, флуоксетин, нефазодон, флувоксамін, циталопрам, мілнаципран, пароксетин, венлафаксин, трамадол, сибутрамін, дулоксетин, дезфенлафаксин і депоксетин;

(xxi) антихолінергічні засоби, наприклад, дицикломін і гіосціамін;

(xxii) проносні засоби, наприклад, Trifyba®, Fybogel®, Konsyl®, Isogel®, Regulan®, Celevac® і Normacol®;

(xxiii) скловолоконні продукти, наприклад Metamucil®;

(xxiv) антиспазматичні засоби, наприклад, мебеверин;

(xxv) антагоністи допаміну, наприклад, метоклопрамід, домперидон і левосультілід;

(xxvi) холінергічні засоби, наприклад, неостігмін

(xxvii) інгібітор AChE: галантамін, метрифонат, ривастигмін, ітоприд і донепезил;

(xxviii) Антагоністи тазікініну (NK), особливо, NK-3, NK-2 і NK-1, наприклад, антагоністи, непадутант, саредутант, талнетант, (αR,9R)-7-[3,5-

тіс(трифторметил)бензил]-8,9,10,11-тетрагідро-9-метил-5-(4-метилфеніл)-7Н-[1,4]діазоцино[2,1-*g*][1,7]нафтиридин-6-13-діон (ТАК-637), 5-[[[(2*R*,3*S*)-2-[(1*R*)-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етокси-3-(4-фторфеніл)-4-морфолініл]метил]-1,2-дигідро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (МК-869), ланепітант, дапітант і 3-[[2-метокси-5-(трифторметокси)феніл]метиламіно]-2-феніл-піперидин (2*S*, 3*S*).

Спосіб оцінки біологічних активностей:

5-HT₄ рецептор зв'язувальні властивості сполук даного винаходу визначають відповідно до наступних методик.

Одержання Мембрани

Голови свиней поставляли з бойні. Стриарні тканини розтинали, зважували і гомогенізували у 15 об'ємах 50мМ льодяного HEPES (pH7,5) в гомогенізаторі Polytron (30сек. на повній швидкості). Суспензію центрифугували при 48,000*g* і 4°C протягом 5хв. Одержану гранулу ресуспендували у відповідному об'ємі 50мМ льодяного HEPES, розподіляли в аліквоти і зберігали при -80°C, до використання.

Бичачі голови також поставляли з бойні. Стриарні тканини розтинали, зважували і гомогенізували у 20 об'ємах 50мМ льодяного Tris-HCl (pH7,4) в гомогенізаторі Polytron (30сек. на повній швидкості). Суспензію центрифугували при 20,000*g* і 4°C протягом 30хв. Одержану гранулу ресуспендували у 15 об'ємах 50сМ льодяного Tris-HCl, гомогенізували і центрифугували знову таким же чином. Кінцеву гранулу ресуспендували у відповідному об'ємі 50мМ Tris-HCl, розподіляли в аліквоти і зберігали при -80°C, до використання.

Тканини кори головного мозку видаляли з самців щурів Sprague-Dawley (SD) (Japan SLC), зважували і вмішували у 10 об'ємів 50мМ льодяного Tris-HCl (pH7,5). Їх гомогенізували в гомогенізаторі Polytron (30сек. на повній швидкості) і згодом центрифугували при 48,000*g* і 4°C протягом 15хв. Одержану гранулу ресуспендували в 50мМ льодяного Tris-HCl, гомогенізували і центрифугували знову таким же чином. Кінцеву гранулу ресуспендували у відповідному об'ємі 50мМ Tris-HCl, розподіляли в аліквоти і зберігали при -80°C, до використання.

Протеїнові концентрації гомогенатів визначали способом Бредфорда або BCA протеїновим способом (Пірс) з BSA як стандартом.

Випробування на зв'язування

Властивості сполук для 5-HT₄ рецепторів свиней або биків і 5-HT₃ рецепторів щурів оцінювали з використанням радіомічених специфічних лігандів, GR 113808 ({1-[2-(метилсульфоніл)етил]-4-піперидиніл}[метил-³H]-1Н-індол-8-карбоксилат) і BRL 43694 (1-Метил-N-(9-[метил-³H]-9-азабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)-1Н-індазол-3-карбоксамід). Сполуки інкубували з 25-100рМ [³H]-GR 113 808 (Amersham) і 0,6-1мг білка свинячих або бичачих стріарних мембран, суспендованих в кінцевому об'ємі 0,8-1мл 50мМ Tris-HCl (pH7,5). Неспецифічне зв'язування визначали з 10-50мкМ 5-HT. Зв'язування 0,3нМ [³H]-BRL 43694 (NEN) вимірювали, використовуючи 400нг білка кортикальних мембран щурів, су-

спендованих в кінцевому об'ємі 500мкл 50мМ Tris-HCl (pH7,5). Неспецифічне зв'язування визначали з 10мкМ 5-HT.

Планшети інкубували при кімнатній температурі на планшетному шейкері протягом 30хв. Випробування припиняли швидким фільтруванням, використовуючи Brandell харвестер клітин через фільтри Wallace-B, попередньо вимочені в 0,2% полі(етиленімін) при 4°C протягом 60-90хв. Фільтри промивали тричі 1мл льодяного 50мМ HEPES, і висушували у мікрохвильовому пристрої або при кімнатній температурі. Їх пакували і нагрівали за допомогою сцинтилятора "Meltilex" (Wallace) або вимочували в BetaplateScint (Wallace). Рецепторзв'язану радіоактивність вимірювали, використовуючи лічильник "Big-spot", лічильник Betaplate (Wallace) або LS лічильник (Packard).

Зв'язування людського 5-HT₄ (1)

Людські 5-HT_{4(d)} трансфековані HEK293 клітини одержували і вирощували власного виготовлення. Зібрані клітини суспендували в 50мМ HEPES (pH7,4 при 4°C), доповнюючи протеаза інгібіторним коктейлем (Boehringer, 1:1000 розбавлення) і гомогенізували, використовуючи ручний Polytron PT 1200 подрібнювач, встановлений на повну потужність, протягом 30сек. на льоду. Гомогенати центрифугували при 40,000*g* при 4°C протягом 30хв. Гранули ресуспендували в 50мМ HEPES (pH7,4 при 4°C) і центрифугували ще раз таким же чином. Кінцеві гранули ресуспендували у відповідному об'ємі 50мМ HEPES (pH7,4 при 25°C), гомогенізували, аліквотували і зберігали при -80°C, до використання. Аліквоту мембранних частинок використовували для визначення концентрації білку, використовуючи набір BCA білкового аналізу (PIERCE) і ARVOSx планшетний зчитувач (Wallace).

Для експериментів на зв'язування інкубували 25мкл тестованих сполук з 25мкл [³H]-GR113808 (Amersham, кінцеве 0,2нМ) і 150мг мембранного гомогенату і WGA-SPA гранульованих (Amersham) суспензійних розчинів (10мкг протеїну і 1мг SPA шариків/клітину) протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Неспецифічне зв'язування визначали 1мкМ GR113808 (Toctris) при кінцевій концентрації. Інкубацію припиняли центрифугуванням при 1000 *g*м. Рецепторзв'язувальну радіоактивність визначали за допомогою підрахування з планшетним лічильником MicroBeta (Wallace).

Всі сполуки, одержані у робочих прикладах, як описано нижче, були тестовані цим способом, і вони показали значення K_i від 0,3нМ до 30нМ щодо інгібування зв'язування у 5-HT₅ рецепторі.

Зв'язування людського 5-HT₄ (2)

Людські 5-HT_{4(d)} трансфековані HEK293 клітини одержували і вирощували власного виготовлення. Зібрані клітини суспендували в 50мМ Tris буфері (pH7,4 при 4°C), доповнюючи протеаза інгібіторним коктейлем (Boehringer, 1:1000 розбавлення) і гомогенізували, використовуючи ручний Polytron PT 1200 подрібнювач, встановлений на повну потужність, протягом 30сек. на льоду. Гомогенати центрифугували при 40,000*g* при 4°C протягом 10хв. Гранули ресуспендували в 50мМ Tris буфері (pH7,4 при 4°C) і центрифугували ще

раз таким же чином. Кінцеві гранули ресуспендували у відповідному об'ємі 50мМ Tris буферу (pH7,4 при 25°C), який містить 10мМ MgCl₂, гомогенізували, аліквотували і зберігали при -80°C, до використання. Аліквоту мембранних частинок використовували для визначення концентрації білку, використовуючи набір BCA білкового аналізу (PIERCE) і ARVOSx планшетний зчитувач (Wallac).

Для експериментів на зв'язування інкубували 50мкл тестованих сполук з 50мкл [³H] 5-HT (Amersham, кінцеве 8,0нМ) і 400мкл мембранного гомогенату (300мкг білок/канал) протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Неспецифічне зв'язування визначали 50мкМ GR113808 (Tocris) при кінцевій концентрації. Всі інкубації припиняли швидким вакуумним фільтруванням над 0,2% PEI просоченим скловолоконним фільтрувальним папером, використовуючи харвестер BRANDEL, з наступними трьома промиваннями 50мМ Tris буфером (pH7,4 при 25°C). Рецептор-зв'язувальну радіоактивність визначали рідинним сцинтиляційним ліченням, використовуючи лічильник Packard LS.

Всі сполуки Прикладів показали 5HT₄ рецепторну афінність.

Функціональне випробування:

Наявність 5-HT₄ рецепторів у стравоході щурів і здатність демонструвати частковий агонізм в одержання TMM повідомляються в літературі [Див. G.S. Baxter et al. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol (1991) 343: 439-446; M. Yukiko et al. JPET (1997) 283:1000-1008; and J.J. Reeves et al. Br. J. Pharmacol. (1991) 103: 1067-1072]. Більш конкретно, часткова агоністична активність може бути виміряна відповідно до наступних процедур.

Самців SD щурів (Charles River), які важать 250-350г, оглушали і потім вбивали шийним вихом. Стравохід розтинали від безпосереднього проксимального до шлунку (включаючи частину шлунку, щоб позначити дистальний відділ) до рівня трахеї і потім вмищували у свіжий розчин Кребса.

Зовнішній скелетний м'язовий шар видаляли в один хід за допомогою очищення його від шару гладкого м'язу, який лежить нижче, використовуючи хірургічні щипці (до напрямку трахеї). Залишковий внутрішній канал гладкого м'язу був відомий як TMM. Його відрізали на 2см від первинного "кінця шлунку" і залишок відкидали.

TMM вкладали як цільні "відкриті" канали в подовжньому напрямі в 5мл органі бані, заповнені теплим (32°C) аерованим Кребс. Тканини вміщували під початковою напругою 750мг і було дозволяти урівноважитись протягом 60 хвилин. Тканини перенапружували двічі з 15 хвилинними проміжками протягом періоду урівноваження. Швидкість потоку насоса встановлювали на 2мл/хв. протягом цього часу.

Після урівноваження насос відключали. Тканини піддавали дії 1мкМ карбохоліну і скорочували і досягали до стійкого рівня скорочення протягом 15 хвилин. Тканини потім піддавали дії 1мкМ 5-HT (щоб затравити тканини). Тканини розслаблялись у відповідь на 5-HT досить швидко - про-

тягом 1 хвилини. Як тільки виникало максимальне розслаблення і здійснювалось вимірювання, тканини промивали при максимальній швидкості (66мл/хв.) протягом щонайменше 1 хвилини і поки базовий вихідний рівень не був встановлений (пре-карбохолін і 5-HT) (звичайно, вихідний рівень падає нижче первинного, що слідує за початковим урівноваженням). Швидкість потоку насоса зменшували до 2мл/хв. і тканини залишали на 60 хвилин.

Кумулятивна крива концентрація-ефект (СЕС) до 5-HT будували для діапазону від 0,1нМ до 1мкМ, з шагом збільшення одиниці наполовину (5-HT крива 1 для аналізу даних). Час контактування між дозами був 3 хвилини або доти, доки не встановлювалось плато. Тканини відповідали швидше, коли концентрація 5-HT у ванні збільшувалась. У кінці кривої, тканини промивали (при максимальній швидкості) якомога швидше, щоб уникнути десинсбілізації рецепторів. Швидкість потоку насоса зменшували до 2мл/хв. і тканини залишали на 60 хвилин.

Другий СЕС був проведений - або для 5-HT (для тканин контрольованого часу), інших агоністів 5-HT₄ (стандарт) або тестованої сполуки (крива 2 для аналізу даних). Час контактування змінювався для інших 5-HT₄ агоністів і тестованих сполук і адаптований відповідно до індивідуальних відповідей тканин для кожного конкретного агента. У тканинах, які піддаються дії тестованої сполуки, висока концентрація (1мкМ) 5-HT₄ антагоніста (SB 203,186: 1Н-індол-3-карбонова кислота, 2-(1-піперидиніл)етилловий ефір, Tocris) була додана до бані, після останньої концентрації тестованої сполуки. Це було зроблено з тим, щоб побачити, чи буде змінене будь-яке агоніст-індуковане розслаблення (якщо присутнє). SB 203,186 змінював 5-HT індуковане розслаблення, відновлюючи первинний ступінь тканини карбохолін-індукованого тонусу тканини.

Агоністична активність тестованих сполук була підтверджена за допомогою попереднього інкубування тканин з 100нМ стандартним 5HT₄ антагоністом, таким як SB 203,186. SB 203,186 додавали до бані за 5 хвилин перед додаванням карбахінолу до кривої 2. Тканини повинні бути "спарені" для аналізу даних, тобто тестовану сполуку за відсутності SB 203,186 в одній тканині порівнювали з тестованою сполукою у присутності SB 203,186 в окремій тканині. Було неможливим провести криву 3, тобто 5-HT криву 1, з наступною кривою 2 тестованої сполуки (-SB 203,186), з наступною кривою 2 тестованої сполуки (+SB 203,186).

Агоніст-індуковане зростання cAMP в людських 5-HT_{4(d)} трансфекованих HEK293 клітинах

Людські 5-HT_{4(d)} трансфековані HEK293 клітини одержували і вирощували власного виготовлення. Клітини вирощували при 37°C і 5% CO₂ в DMEM, доповненим 10% PCS, 20мМ HEPES (pH7,4), 200мкг/мл гігроміцину В (Gibco), 100одиниць/мл пеніциліну і 100мкг/мл стрептоміцину.

Клітини вирощували до 60-80% конфлюентності. У попередній день до обробки сполуками

діалізований FCS (Gibco) заміщували на нормальний і клітини інкубували протягом ночі.

Сполуки готували в 96-ямкові планшети (12,5мкл/ямку). Клітини збирали з PBS/1мМ EDTA, центрифугували і промивали PBS. На початку випробування, клітинну гранулу ресуспендували в DMEM, доповненому 20мМ HEPES, 10мкМ паргіліну (Sigma) і 1мМ 3-ізобутил-1-метилксантину (Sigma) у концентрації $1,6 \times 10^6$ клітин/мл і залишали на 15 хвилин при кімнатній температурі. Реакцію ініціювали додаванням клітин в планшети (12,5мкл/ямку). Після інкубування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі, додавали 1% Тритон X-100, щоб зупинити реакцію (25мкл/ямку) і планшети залишали протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Гомогенне основане на флуоресценції виявлення з часовим розділенням cAMP (Schering) здійснювали відповідно до інструкцій виробника. ARVOsx мультимічний лічильник (Wallac) використовували, щоб виміряти HTRF (збудження 320нм, виділення 665нм/620нм, час затримання 50мсек., вікно 400мсек.).

Дані аналізували, основуючись на співвідношенні інтенсивності флуоресценції кожної ямки при 620нм і 665нм, з наступним кількісним аналізом cAMP, використовуючи стандартну криву cAMP. Збільшення вироблення cAMP, яке викликається кожною сполукою, було нормалізоване до кількості cAMP, продукуючої 1000нМ серотоніну (Sigma).

Всі сполуки Прикладів показали 5HT₄ рецепторну агоністичну активність.

Зв'язування людського дофетиліду

Людські 5-HT_{4(d)} трансфектовані HEK293 клітини одержували і вирощували власного виготовлення. Зібрані клітини суспендували в 50мМ Tris-HCl (pH7,4 при 4°C) і гомогенізували, використовуючи ручний Polytron PT 1200 подрібнювач, встановлений на повну потужність, протягом 20сек. на льоду. Гомогенати центрифугували при $40,000 \times g$ при 4°C протягом 20хв. Гранули ресуспендували, гомогенізували і центрифугували ще раз таким же чином. Кінцеві гранули ресуспендували у відповідному об'ємі 50мМ Tris-HCl, 10мМ KCl, 1мМ MgCl₂ (pH7,4 при 25°C), гомогенізували, розділяли на аліквоти і зберігали при -80°C, до використання. Аліквоту мембранних частинок використовували для визначення концентрації білку, використовуючи набір BCA білкового аналізу (PIERCE) і ARVOsx планшетний зчитувач (Wallac).

Випробування на зв'язування проводили в повному об'ємі 200мкл в 96-ямкових планшетах. Двадцять мкл тестованих сполук інкубували з 20мкл [³H]-дофетиліду (Amersham, кінцевий 5нМ) і 160мкл мембранного гомогенату (25мг білка) протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Неспецифічне зв'язування визначали 10мкМ дофетиліду при кінцевій концентрації. Інкубування припиняли швидким вакуумним фільтруванням над 0,5% попередньо вимоченим GF/B Betaplate фільтром, використовуючи Skatron харвестер клітин з 50мМ Tris-HCl, 10мМ KCl, 1мМ MgCl₂, pH 7,4 при 4°C. Фільтри висушували, вкладали в типові пакети і наповнювали Betaplate Scint. Pa-

діоактивне зв'язування до фільтра визначали лічильником Wallac Betaplate.

Випробування Iherg

Клітини HEK 293, які стабільно експресують калієвий канал HERG, використовували для електрофізіологічного дослідження. Методологія для стабільної трансфекції цього каналу в клітинах HEK може бути знайдена в іншому джерелі [Z.Zhou et al., 1998, Biophysical journal, 74, pp.230-241]. Перед днем експериментування, клітини збирали з клітинних колб і вміщували на покривне скло у стандартному середовищі MEM з 10% PCS. Покриті клітини зберігали в інкубаторі при 37°C, який підтримується в атмосфері 95%O₂/5%CO₂. Клітини досліджували між 15-28год. після збирання.

Струми HERG досліджували, використовуючи стандартний метод "відкриття-закриття" в повноклітинній формі. Протягом експерименту клітини переохолоджували стандартним зовнішнім розчином наступної композиції (мМ): NaCl, 130; KCl, 4; CaCl₂, 2; MgCl₂, 1; Глюкоза, 10; HEPES, 5; pH7,4 з NaOH. Повноклітинні записи здійснювали, використовуючи петч-піпетковий ампліфікатор і петч-піпетки, які мають опір 1-3МОhm, коли заповнені стандартним внутрішнім розчином наступного складу (мМ): KCl, 130; MgATP, 5; MgCl₂, 1,0; HEPES, 10; EGTA 5, pH7,2 з KOH. Тільки ці клітини з опорами доступу нижче 15МΩ та опорами ущільнення >1GΩ були прийняті для подальшого експериментування. Компенсація послідовних опорів була прийнята аж до максимального 80%. Не було здійснено видалення витоку. Однак, прийнятний опір доступу залежав від розміру записаних струмів і рівня компенсації послідовних опорів, що може безпечно використовуватись. Слідуючи досягненню повноклітинної конфігурації і достатнього для клітинного діалізу з піпеточним розчином (>5хв.), стандартний протокол напруги застосовували до клітини, щоб викликати мембранні струми. Протокол напруги є таким, як зазначено нижче. Мембрану деполяризували з вихідного потенціалу у -80мВ до +20мВ протягом 1000мс. Це закінчувалось падінням лінійного вимірювання напруги (швидкість 0,5мВ в мсек.⁻¹) назад до вихідного потенціалу. Протокол напруги застосовували до клітини безперервно протягом експерименту кожні 4 секунди (0,25Гц). Амплітуда максимального струму встановлювалась близько 40мВ протягом вимірювання лінійної зміни. Як тільки одержували стійкі викликані струмові відповіді у зовнішньому розчині, носій (0,5% DMSO у стандартному зовнішньому розчині) застосовували протягом 10-20хв. за допомогою перистальтичного насосу. Забезпечувались мінімальні зміни в амплітуді викликаного струмової відповіді у стані контролю носієм, тестовану сполуку або 0, 3, 1, 3, 10мкМ застосовували протягом 10-хвилинного періоду 10-хвилинний період включав час, який розчин, який постачається, проходив через трубу з резервуару розчину до зчитувальної камери через насос. Час піддавання клітин дії розчину сполук був більше, ніж 5хв. після того, як концентрація лікарського засобу в ямці камери досягла бажаної концентрації. Спостерігалася оборотність. Нарешті, клітини підда-

вали дії високої дози дофетиліду (5мкМ), специфічного блокатора ІКг, щоб оцінити інтенсивний ендогенний струм.

Всі експерименти були виконані при кімнатній температурі (23±1°C). Викликані мембранні струми зчитувати on-line на комп'ютері, фільтрували при 500-1КГц (Бессель -3дБ) і відбирали зразки при 1-2КГц, використовуючи петч-піпетковий ампліфікатор і специфічне програмне забезпечення аналізування даних. Амплітуду максимального струму, яка виникала при близько 40мВ, вимірювали незалежно на комп'ютері.

Середнє арифметичне десяти значень амплітуди підраховували в контрольних умовах і у присутності лікарського засобу. Відсоткове зниження I_N в кожному експерименті одержували нормалізованим значенням струму, використовуючи наступну формулу: $I_N = (I_D - I_C) \times 100$, де I_D являє собою середнє значення струму у присутності лікарського засобу і I_C являє собою середнє значення струму у контрольних умовах. Окремі експерименти виконували для кожної концентрації лікарського засобу або узгодженого у часі контролю, і середнє арифметичне в кожному експерименті визначали як результат дослідження.

Півжиття у мікросомах печінки людини (HLM)

Тестовані сполуки (1мкМ) інкубували з 3,3мМ $MgCl_2$ і 0,78мг/мл HLM (HL101) в 100мМ кальцій фосфатного буферу (pH7,4) при 37°C на 96-ямковому планшеті. Реакційну суміш розділяли на дві групи, не-P450 групу і P450 групу. NADPH додавали тільки до реакційної суміші групи P450. Аліквоту зразків групи P450 збирали у точці часу в 0, 10, 30, і 60 хвилин, де 0 хвилинна точка часу вказувала на час, коли NADPH додавали в реакційну суміш групи P450. Аліквоту зразків не-P450 групи збирали в точці часу у -10 і 65 хвилин. Зібрані аліквоти екстрагували розчином ацетонітрилу, який містить внутрішній стандарт. Осаджений білок центрифугували в центрифугузі (2000об./хв, 15хв.). Концентрацію сполуки в супернатанті вимірювали системою PX/MS/MS.

Значення півжиття одержували за допомогою побудови натурального логарифму співвідношення максимальної зони сполук/внутрішнього стандарту проти часу. Нахил прямої найкращого узгодження через точки дає ступінь метаболізму (k). Це перетворювали у значення півжиття, використовуючи наступні рівняння:

Півжиття = $\ln 2/k$

Спосіб моделі шлункового вивільнення у щурів:

Впливи сполук на шлункове вивільнення у щурів досліджували модифікованим способом [D.A. Droppleman et al., J. Pharmacol. Methods 4, 227-230 (1980)]. Тестовану їжу, знежирену калорійну їжу одержували відповідно до способу [S. Ueki et al., Arzneim.-Forsch./Drug Res. 49 (П), 618-625 (1999)]. IGS-SD щурів (самець, 7w, 230-270г) придбавали у Charles River Japan (Atsugi). Цих щурів використовували в експериментах через один тиждень акліматизації. В експериментах щури голодували за 15 годин перед експериментами, але дозволяли вільний доступ до води. За сорок п'ять хвилин до початку експерименту, воду вилучали з клітки, щоб запобігти одержання

щурами води. За п'ять хвилин до введення тестованої їжі, тестовані сполуки, цизаприд або носій дозували відповідним шляхом щурам (n=8-10) в об'ємі 0,1мл на 100г ваги тіла. Цизаприд (3мг/кг) використовували як позитивний контроль для експерименту. Щурам давали 3мл тестованої їжі шляхом примусового харчування і повертали у клітки. Через тридцять хвилин після введення їжі, щурів вибраковували піддаванням дії CO_2 . Після серединної лапаротомії, шлунок лігували в нижньому стравохідному сфінктері (LES) і пілорусі. Потім шлунок видаляли і зважували (А). Після того, як шлунок відкривали і промивали 0,9% сольовим розчином, його блотували спереду тканиною, щоб видалити будь-яку надмірну рідину, і зважували знову (В). Після вивільнення щурів, які з'їли випорожнення або наданий штучний промах, ступінь шлункового вивільнення для індивідуальних тварин підраховували за формулою:

Ступінь шлункового вивільнення (%) = $(A - B) / \text{вага тестованої їжі}$.

Шлункова моторика у свідомих собак:

Хірургічну операцію на собаках виконували модифікованим способом Z. Itoh et al. [Gastroenterol. Jpn., 12,275-283 (1977)]. Впливи тестованих сполук на шлункову моторику у собаках досліджували модифікованим способом N. Toshida et al. [J. Pharmacol.Exp/Ther., 257, 781-787 (1991)].

Оцінка в голодному стані: Тваринам хронічно імплантували тензометричний датчик сили в тіло шлунку, і піддавали голодуванню протягом ночі перед експериментом. Шлункову моторику безперервно зчитували системою телеметрії протягом 8год. після введення сполуки. Щоб кількісно визначити зміну у моториці травного тракту, індекс моторики визначали як ділянку під кривими скорочення протягом кожного 2-годинного періоду, розділеного піковою висотою інтердигестивного мігруючого скорочення.

Оцінка в післяобідньому стані: Тваринам хронічно імплантували тензометричний датчик сили в тіло шлунку, і голодували протягом ночі перед експериментом. Післяобідню моторику індукували годуванням твердою їжею (100 грамів), і сполуку вводили через 2год. Шлункову моторику безперервно зчитували системою телеметрії протягом 8год. після введення сполуки. Індекс моторики визначали, щоб кількісно визначити зміну у моториці травного тракту як ділянку під кривими скорочення протягом кожного 1-годинного періоду, розділеного ділянкою під кривими скорочення протягом 1год. до введення сполуки.

Сполуки формули (I) даного винаходу можуть бути введені або орально, парентеральним або місцевим шляхом ссавцям. Звичайно, ці сполуки найбільш переважно вводять людині в дозах, які знаходяться в діапазоні від 0,3мг до 750мг на день, переважно від 10мг до 500мг на день, хоча можуть виникнути неминуче варіації, в залежності від ваги і стану суб'єкта, якого лікують, стану хвороби, який лікують і конкретного шляху введення, який обирають. Однак, наприклад, рівень дозування, який знаходиться в межах від 0,06мг до 2мг на кг ваги тіла на день, є найбільш переважним для лікування запалення.

Сполуки даного винаходу можуть бути введені одні або у поєднанні з фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами будь-яких із вищезазначених шляхів, і таке введення може бути проведене в єдиній або багаторазовій дозах. Більш конкретно, нові терапевтичні агенти винаходу можуть бути введені в широкий різноманітності різних форм дозування, тобто, вони можуть бути об'єднані з різними фармацевтично прийнятними інертними носіями у формі таблеток, капсул, коржиків, таблеток, твердих льодяників, порошків, спреїв, кремів, бальзамів, супозиторіїв, желе, гелів, паст, лосьйонів, мазей, водних суспензій, ін'єктованих розчинів, еліксирів, сиропів і тому подібне. Такі носії включають тверді розріджувачі або наповнювачі, стерильні водні засоби і різні нетоксичні органічні розчинники і т.д. Крім того, оральні фармацевтичні композиції можуть бути прийнятно підсолоджені і/або їм може бути надано смаку. Зазвичай, терапевтично ефективні сполуки даного винаходу присутні в таких формах дозування при рівнях концентрації, які варіюють від 5% до 70% за вагою, переважно від 10% до 50% за вагою.

Для орального введення, таблетки, які містять різні ексципієнти, такі як мікрокристалічна целюлоза, цитрат натрію, карбонат кальцію, фосфат дикальцію і гліцин, можуть бути залучені разом з різними дезінтегрантами, такими як крохмаль і переважно краще кукурудзяний, картопляний або тапіоковий крохмаль, альгінова кислота і конкретні комплексні силікати, разом з гранулюючими зв'язувальними речовинами, такими як полівінілпіролідон, сахароза, желатин і акація. Додатково, змащувальні агенти, такі як наприклад, стеарат магнію, лаурил сульфат натрію і тальк часто є дуже корисними з метою таблетування. Тверді композиції подібного типу такою можуть бути залучені як наповнювачі в желатинових капсулах; переважні матеріали в цьому випадку також включають лактозу або молочний цукор також як і високомолекулярні поліетиленгліколи. Коли водні суспензії і/або еліксири є бажаними для орального введення, активний інгредієнт може бути поєднаний з різними підсолоджувальними або смаковими агентами, барвниками, і, якщо бажано, емульгуючими а/або суспензуючими агентами також, разом з такими розріджувачами, як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин і їх різні подібні комбінації.

Для парентерального введення розчини сполуки даного винаходу або в кунжутній або арахісовій олії або у водному пропіленгліколі можуть бути залучені. Водні розчини повинні бути прийнятно буферовані (переважно pH>8), якщо необхідно, і рідкий розріджувач, має бути ізотонічним. Ці водні розчини є прийнятними з метою внутрішньовенних ін'єкцій Маслянисті розчини є прийнятними для внутрішньосуглобових, внутрішньом'язових і підшкірних ін'єкцій Одержання всіх цих розчинів у стерильних умовах можуть бути легко здійснені стандартними фармацевтичними методами, добре відомими кваліфікованим в даній галузі фахівцям. Додатково, також можливо вводити сполуки даного винаходу місцево при лікуванні запальних станів шкіри і це може бути пе-

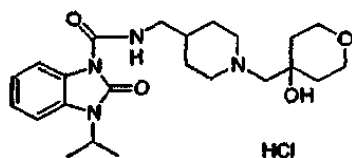
реважно зроблене за допомогою кремів, желе, гелів, паст, мазей і тому подібне, відповідно до стандартної фармацевтичної практики

Приклади

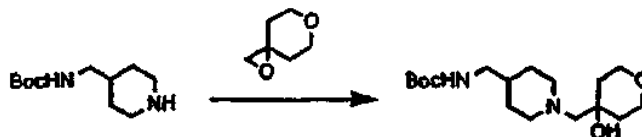
Винахід проілюстрований наступними необмежувальними прикладами, в яких, якщо не вказано інакше: всі дії були проведені при кімнатній або температурі навколишнього середовища, тобто, в діапазоні 18-25°C; випаровування розчинника проводили, використовуючи роторний випарник під зниженим тиском з температурою бані до 60°C; реакції контролювали тонкошаровою хроматографією (ТШХ) і часи реакції наведені лише для ілюстрації; точки плавлення (т.пл.) дані невіправленими (поліморфізм може привести до різних точок плавлення); структуру і чистоту всіх виділених сполук засвідчували щонайменше однією з наступних технік: ТШХ (Merck силікагель 60 F₂₅₄ покриті ТШХ планшети або Merck NH₂ F_{254S} покриті HPTLC планшети), мас-спектрометрія, ядерний магнітний резонанс (ЯМР), інфрачервоні спектри поглинання (14), мікроаналіз або порошкова рентенограма (PXRD). Виходи надані лише для ілюстративних цілей. Колонкову флеш-хроматографію проводили, використовуючи Merck силікагель 60 (230-400меш ASTM) або Fuji Silysia Chromatorex® DU3050 (Аміно Тип, 30-50мкМ). Мас-спектральні дані низького розділення (EI) одержували на мас-спектрометрі Integrity (Waters) або мас-спектрометрі Automass 120 (JEOL). Мас-спектральні дані низького розділення (ESI) одержували на мас-спектрометрі ZMD2 (Waters) або мас-спектрометрі Quattro II (Micromass). Дані ЯМР визначали при 270МГц (JNM-LA JEOL 270 спектрометр) або 300МГц (JEOL JNM-LA300), використовуючи дейстрований хлороформ (99,8% D) або диметилсульфоксид (99,9% D) як розчинник, якщо не вказано інакше, відносно тетраметилсилану (TMS), як внутрішній стандарт в частках на мільйон (м.ч.); умовні скорочення, які використовуються: s= синглет, d= дуплет, t= трилет, q= квартет, m= мультиплет, br.= ушир, і т.д. ІЧ спектри вимірювали інфрачервоним спектрометром Shimadzu (ІЧ-470). Оптичне обертання вимірювали, використовуючи JASCO DP-370 Digital Polarimeter (Japan Spectroscopic CO, Ltd.). Порошкову рентенограму PXRD визначали, використовуючи Rigaku RTNT-TTR порошковий дифрактометр, оснащений автоматичним відбірним перетворювачем, 2 тета-тета гоніометром, щілинами розходимості пучка, вторинним монохроматором і сцинтиляційним лічильником. Зразок одержували для аналізу за допомогою пакування порошку на алюмінієвий тримач зразків. Зразок обертало 60,00об./хв. і сканували 4°/хв.. Хімічні символи мають їх звичайні значення; т.к. (точка кипіння), т.пл. (точка плавлення), л (літр(и)), мл (мілілітр(и)), г (грам(и)), мг (міліграм(и)), моль (молі), мМоль (мілімолі), екв. (еквіваленти)).

Приклад 1:

N-({1-[(4-Гідрокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл}метил)-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бунзімідазол-1-карбоксамід гідрохлорид



Стадія 1. трет-Бутил ((1-[(4-гідрокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]-піперидин-4-іл)метил)карбамат



До перемішаного розчину трет-бутил (піперидин-4-ілметил)карбамату (22,3г, 104ммоль) в метанолі додають 1,6-діоксаспіро[2,5]октан (14,2г, 124ммоль, [Satyamurthy, Nagichettiar et al., Phosphorus Suljur, 1984, 19, 113]) при температурі навколишнього середовища.

Потім суміш нагрівають при 60°C протягом 4год. Леткі компоненти видаляють випаровуванням і одержану в'язку олію осаджують сумішшю гексану і діетилового ефіру. Осад збирають фільтруванням і перекристалізують сумішшю гекса-

ну і 2-пропанолу, щоб дати 14,2г вказаної у заголовку сполуки (42%) як безбарвний порошок.

MS (ESI) m/z: 329 (M+H⁺).

т.пл.: 104°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,23-1,31 (2H, м), 1,44 (9H, с), 1,51-1,69 (8H, м), 2,27-2,38 (4H, м), 2,83-2,88 (2H, м), 3,00 (2H, т, J=6,2Гц), 3,70-3,85 (4H, м).

Підраховано аналізом для C₁₇H₃₂N₂O₄: С, 62,17; Н, 9,82; N, 8,53. Знайдено: С, 62,07; Н, 9,92; N, 8,58.

Стадія 2. 4-[(4-(Амінометил)піперидин-1-іл)метил]тетрагідро-2Н-піран-4-ол



До розчину трет-бутил ((1-[(4-гідрокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл)метил)карбамату (50,28г, 153ммоль) в метанолі додають 4N HCl в діоксані (200мл, 800ммоль) при кімнатній температурі. Через 4год. леткі матеріали видаляють випаровуванням. Одержану аморфну речовину осаджують сумішшю діетилового ефір/метанол (5:1). Осад збирають і додають до льодяного 6N NaOH водн. (200мл) поступово. Суміш екстрагують сумішшю дихлорметан/метанол (10:1) протягом 4 годин. Об'єднану органічну фазу промивають

розсоллом, висушують над MgSO₄ і концентрують, щоб одержати 24,90г (99%) вказаної у заголовку сполуки як блідо-коричневу аморфну речовину.

MS (ESI) m/z: 229 (M+H⁺).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,19-1,28 (2H, м), 1,44-1,63 (8H, м), 1,65-1,71 (2H, м), 2,32 (2H, с), 2,35 (2H, т, J=11,0Гц), 2,57 (2H, д, J=5,7Гц), 2,85-2,90 (2H, м), 3,70-3,81 (4H, м).

Стадія 3. N-((1-[(4-Гідрокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл)метил)-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-1-карбоксамід



До перемішаної суміші 1-ізопропіл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-ону [J. Med. Chem. 1999, 42, 2870-2880] (23,0г, 130ммоль) і триетиламіну (54,6мл, 392ммоль) в тетрагідрофурани (300мл) додають трифосген (38,8г, 130ммоль) в тетрагідрофурани (200мл) поступово при кімнатній температурі. Потім суміш нагрівають при 80°C протягом 4год. Після охолодження розчин 4-[(4-(амінометил)піперидин-1-іл)метил]тетрагідро-2Н-піран-4-олу (стадія 2 Прикладу 1) (24,9г, 109ммоль) і триетиламіну (45мл, 109ммоль) в тетрагідрофурани (500мл) додають до суміші. Потім, суміш нагрівають 80°C протягом 6год. Після охолодження насич. NaHCO₃ водн. додають до суміші. Суміш екстрагують етилацетатом (500мл×4). Екстракти промивають розсоллом, висушують над MgSO₄ і концентрують. Залишок

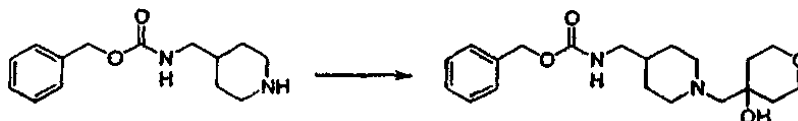
хроматографують на колонці амінопропіл-силікагелю, елюючи етилацетатом/гексаном (3:1), щоб дати 31,3г (67%) вказаної у заголовку сполуку як тверду речовину білого кольору. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 8,80 (1H, ушир, т, J=6,0Гц), 8,06 (1H, м), 7,41 (1H, м), 7,19 (1H, дт, J=1,5, 7,7Гц), 7,12 (1H, дт, J=1,3, 7,7Гц), 4,64 (1H, септет, J=7,0Гц), 4,08 (1H, ушир, с), 3,68-3,44 (4H, м), 3,19 (2H, т, J=6,0Гц), 2,89 (2H, м), 2,20 (2H, ушир, с), 2,09 (2H, м), 1,68-1,10 (9H, м), 1,47 (6H, д, J=7,0Гц). MS (ESI) m/z: 431 (M+H⁺).

Підраховано аналізом для C₂₃H₃₄N₄O₄: С, 64,16; Н, 7,96; N, 13,01. Знайдено: С, 64,13; Н, 7,97; N, 12,99.

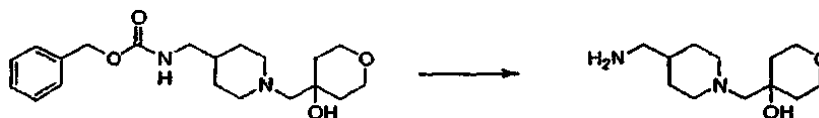
Стадія 4 N-((1-[(4-Гідрокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл)метил)-3-

ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-1-карбоксамід гідрохлорид

До перемішаного розчину N-({1-[(4-гідрокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл)метил}-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-1-карбоксаміду (27,0г, 62ммоль) в метанолі (150мл) додавали 10% HCl-метанол (100мл) при температурі навколишнього середовища. Через 30 хвилин леткі матеріали видаляли випаровуванням. Одержану аморфну речовину осаджували сумішшю етанол/діетиловий ефір. Осад перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий ефір (1:1), щоб одержати 26,5г (90%) вказаної у заголовку сполуки як безбарвний порошок. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,49 (6H, д, J=6,9Гц), 1,50-1,70 (4H, м), 1,76-1,91 (5H,



Суміш бензил (піперидин-4-ілметил)карбамату (7,77г, 31,3ммоль, [Bose, D. Subhas et al, Tetrahedron Lett., 1990, 31, 6903]) і 1,6-діоксаспіро[2,5]октану (4,29г, 37,6ммоль, Saryamurthy, Nagichettiar et al, [Phosphorus Sulfur, 1984, 19, 113]) в метанолі (93мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 20год. Потім суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 8год. Після охолодження до



Суміш бензил ({1-[(4-гідрокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл)метил}карбамату (5,60г, 15,5ммоль, стадія 1) і паладію на активованому вугіллі (10ваг.%, 1,20г) в метанолі (250мл) гідрогенізують при кімнатній температурі протягом 20год. Потім, сполуку фільтрують через подушку целіту, і фільтрат концентрують у вакуумі, щоб одержати 3,30г (94%) вказаної у заголовку сполуки як злегка жовту олію.

Наступне являє собою інший шлях, щоб синтезувати 4-{{4-(амінометил)піперидин-1-іл}метил}тетрагідро-2Н-піран-4-ол.

Стадія 1. 1-[(4-гідрокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]піперидин-4-карбоксамід

Суміш йодиду триметилсульфоксонію (0,791г, 3,52ммоль) і 2N-NaOH водн. (1,76мл, 3,52ммоль) в ацетонітрилі (1,62мл) перемішували при 50°C протягом 30хв. Потім до суміші додавали тетрагідро-4Н-піран-4-он (0,324г, 3,20ммоль) і одержану суміш перемішували при 50°C протягом 3год. Насич. NaCl водн. (10мл) додають до реакційної суміші при кімнатній температурі і органічний шар екстрагують CH_2Cl_2 (20мл), висушують над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують. Після видалення розчинника, MeOH (1,62мл) та ізоніпекотамід (0,381г, 2,88ммоль) додають до залишку, суміш перемішують при 75°C протягом 14год. під N_2 . Реакційну суміш концентрують і

м), 3,00-3,12 (3H, м), 3,15-3,45 (3H, м), 3,60-3,70 (6H, м), 4,61-4,69 (1H, м), 5,46-5,49 (1H, м), 7,13 (1H, т, J=7,8Гц) 7,20 (1H, т, J=7,8Гц), 7,42 (1H, д, J=7,9Гц), 8,07 (1H, д, J=8,0Гц), 8,86 (1H, м), 9,61-9,81 (1H, м).

MS (ESI) m/z: 431 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Підраховано аналізом для $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl}$: C, 59,15; H, 7,55; N, 2,00. Знайдено: C, 58,81; H, 7,57; N, 11,85.

Альтернативний шлях, щоб синтезувати 4-{{4-(амінометил)піперидин-1-іл}метил}тетрагідро-2Н-піран-4-ол описаний нижче.

Стадія 1. Бензил ({1-[(4-гідрокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл}метил)карбамат

кімнатної температури, розчинник видаляли у вакуумі. Залишок хроматографували на колонці силікагелю, елюючи сумішшю метанол/дихлорметан (1:20), щоб одержати 5,60г (49%) вказаної у заголовку сполуки як безбарвну олію.

Стадія 2. 4-{{4-(Амінометил)піперидин-1-іл}метил}тетрагідро-2Н-піран-4-ол

залишок перекристалізовують з MeOH-ацетонітрилу, щоб одержати 0,484г (2,00ммоль) вказаної у заголовку сполуки як тверду речовину білого кольору. $^1\text{H-NMR}$ (300МГц, DMSO- d_6) δ 7,19 (ушир, с, 1H), 6,69 (ушир, с, 1H), 4,10 (с, 1H), 3,70-3,50 (м, 4H), 2,95-2,85 (м, 2H), 2,20 (с, 2H), 2,15-1,85 (м, 3H), 1,65-1,50 (м, 6H), 1,40-1,25 (м, 2H).

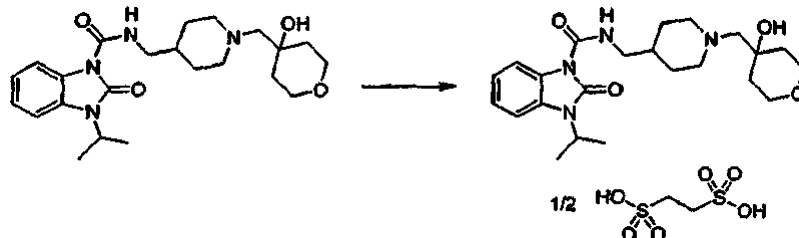
Стадія 2. 4-{{4-(Амінометил)піперидин-1-іл}метил}тетрагідро-2Н-піран-4-ол тозилат

До перемішаної суспензії NaBH_4 (0,505г, 13,2г) в триетилен гліколь диметиловому ефірі (12,8мл) додають розчин 1-[(4-гідрокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]піперидин-4-карбоксаміду (0,640г, 2,64ммоль) і AcOH (0,765мл, 13,2ммоль) в триетилен гліколь диметиловому ефірі (3,2мл) краплями при 80°C під N_2 . Реакційну суміш гасять 2N-HCl водн. доти, доки значення pH не досягне <3, потім одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. До суміші CH_2Cl_2 (30мл) і 2N-NaOH водн. додають, поки значення pH водного шару не досягне >10. Органічний шар екстрагують CH_2Cl_2 тричі, і об'єднаний органічний шар висушують над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують.

До залишкового розчину (вказана у заголовку сполука в триетиленгліколь диметиловому ефірі) додають розчин моногідрату р-

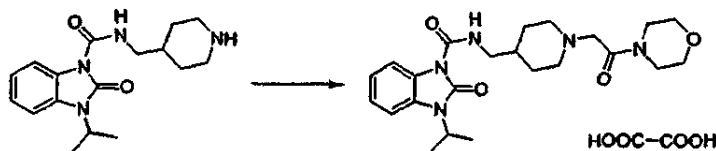
толуолсульфонової кислоти (0,408г, 2,11ммоль) в MeOH (1,28мл) при 60°C, потім суміш охолоджують до кімнатної температури. Виявлені тверді речовини збирають всмоктуванням і промивають гексаном, щоб одержати вказану у заголовку сполуку (0,340г, 0,849ммоль) як тверду речовину білого кольору.

$^1\text{H-NMR}$ (300МГц, DMSO- d_6) δ 7,61 (ушир, с, 2H), 7,55-7,40 (м, 2H), 7,15-7,05 (м, 1H), 4,11



До перемішаного розчину N-([1-[(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл)метил]-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксаміду 1,51г (3,51ммоль) в етилацетаті (10мл) і метанолу (10мл) додають розчин 1,2-етандисульфонової кислоти 397мг (1,75ммоль) в метанолі (5,0мл) і одержану суспензію перемішують протягом 5год. при кімнатній температурі. Суміш фільтрують і перший урожай висушують під вакуумом протягом 5год. при 100°C, щоб одержати 1,78г сирого продукту. 1,61г сирого продукту розчиняють в метанолі (20мл) і додають до розчину етилацетат (20мл). Одержану суспензію перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Суміш фільтрують і урожай висушують під вакуумом протягом 4год. при 100°C, щоб одержати вказану у заголовку сполуку 1,13г (61%) як безбарвні кристали.

MS (ESI) m/z: 431 (M+H) $^+$.



Вказану у заголовку сполуку одержують подібним способом, показаним на Стадії 3 Приготування 1, використовуючи 4-(хлорацетил)морфолін [B. G. Hazra; V. S. Pore; S. P. Maybhat, Org. Prep. Proced. Int., 1989, 21, 355-8].

MS (ESI) m/z: 440 (M+H) $^+$.

т.пл.: 194,2°C.

IR (KBr) ν : 3443, 2934, 1765, 1728, 1686, 1659, 1612, 1551 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (вільна основа) δ : 9,00-8,88 (1H, м) 8,30-8,22 (1H, м), 7,23-7,12 (3H, м), 4,78-4,62 (1H, м), 3,66 (4H, с), 3,70-3,58 (4H, м), 3,32 (2H, т, J=6,3Гц), 3,15 (2H, с), 2,94-2,84 (2H, м),

(ушир, с, 1H), 3,70-3,45 (м, 4H), 2,95-2,85 (м, 2H), 2,68 (д, J=7,0, 2H), 129 (с, 3H), 2,22 (с, 2H), 2,07 (т, J=11,0, 2H), 1,65-1,45 (м, 4H), 1,55-1,35 (м, 1H), 1,40-1,25 (м, 2H), 1,30-1,10 (м, 2H).

Приклад 2.

N-([1-[(4-Гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл)метил]-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксамід гемі-едизилат

т.пл.: 233°C.

IR (KBr) ν : 2866, 1738, 1683, 1558, 1373, 1217, 1028, 756 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8,96 (0,25 H, ушир, с), 8,85 (1H, ушир, т, J=6,0Гц), 8,61 (0,75H, ушир, с), 8,06 (1H, м), 7,43 (1H, м), 7,21 (1H, дт, J=13,7Гц), 7,13 (1H, дт, J=1,2, 7,7Гц), 5,26 (1H, ушир, с), 4,65 (1H, септет, J=7,0Гц), 3,74-2,92 (12 H, м), 2,64 (2H, с), 2,00-1,35 (9H, м), 1,47 (6H, д, J=7,0Гц).

Підраховано аналізом для $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,5 \text{C}_2\text{H}_6\text{O}_6\text{S}_2$: C, 54,84; H, 7,09; N, 10,66; S, 6,10.

Знайдено: C, 54,50; H, 7,24; N, 10,60; S, 6,08.

Кут рентгенограми PXRD (2-Theta $^\circ$): 10,2, 11,9, 16,3, 17,3, 17,6, 21,8, 24,2.

Приклад 3

3-Ізопропіл-N-([1-(2-морфолін-4-іл-2-оксоетил)піперидин-4-іл)метил]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксамід монооксолат

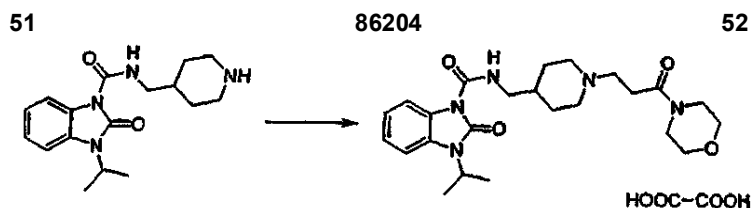
2,14-2,01 (2H, м), 1,86-1,23 (5H, м), 1,56 (6H, д, J=7,0Гц).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (сольова форма) δ : 8,92-8,80 (1H, м) 8,07 (1H, д, J=7,7Гц), 7,45 (1H, д, J=7,5Гц), 7,26-7,06 (2H, м), 4,76-4,56 (1H, м), 4,10-2,60 (18H, м), 1,90-1,40 (3H, м), 1,49 (6H, д, J=6,9Гц).

Підраховано аналізом для $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_8$: C, 56,27; H, 6,61; N, 13,13. Знайдено: C, 56,25; H, 6,82; N, 12,98.

Приклад 4.

3-Ізопропіл-N-([1-(3-морфолін-4-іл-3-оксопропіл)піперидин-4-іл)метил]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксамід монооксолат



До суміші 3-ізопропіл-2-оксо-N-(піперидин-4-ілметил)-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксаміду (150мг, 0,474ммоль) і 4-(3-хлорпропанол)-морфоліну [G. Mattalia; C. Serafini; U. Bucciarelli, Farmaco, Ed. Sri., 1976, 31, 457-67] (300мг, 1,185ммоль) в 4,7мл N,N-диметилформаміду додають триетиламін (0,23мл, 1,659ммоль) і йодид натрію (178мл, 1,185ммоль). Реакційну суміш перемішують при 90°C протягом 6 днів. Реакційну суміш потім концентрують випаровуванням. Залишок розбавляють водним NaHCO₃ 10мл, екстрагують дихлорметаном 30мл тричі. Об'єднаний екстракт висушують над MgSO₄ і концентрують. Препаративна ТШХ (елюент: CH₂Cl₂/метанол=10/1) дає коричневу аморфну олію 130мг (60%). Аморфну речовину (130мг) розчиняють в 3мл метанолу і ацилюють розчином 24мг щавлевої кислоти в 2мл MeOH. Суміш концентрують. Кристалізація одержаного залишку з AcOEt-EtOH дає білу аморфну речовину 107мг як вказану у заголовку сполуку.

MS (ESI) m/z: 458 (M+H)⁺.
 IR (KBr) ν: 3443, 2941, 1732, 1697, 1686, 1647, 1638, 1558cm⁻¹.

¹H-ЯМР (CDCl₃) (вільна основа) δ: 9,06-8,94 (1H, ушпр.) 8,24-8,19 (1H, м), 7,26-7,10 (3H, м), 4,76-4,64 (1H, м), 3,75-2,80 (10H, м), 2,60-1,30 (13H, м), 1,56 (6H, д, J=7,0Гц).

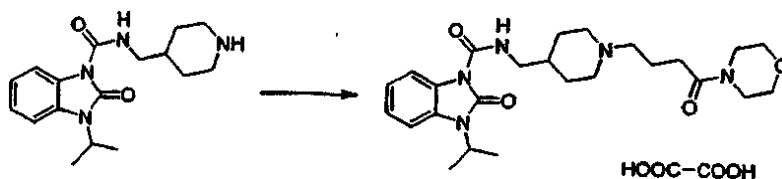
¹H-ЯМР (CDCl₃) (сольова форма) δ: 9,10-9,00 (1H, м) 8,27-8,17 (1H, м), 7,33-7,12 (3H, м), 4,87-4,62 (1H, м), 3,78-2,65 (16H, м), 2,20-1,60 (7H, м), 1,56 (6H, д, J=6,9Гц).

Підраховано аналізом для C₂₆H₃₇N₅O₈·0,9C₂H₂O₄·1,3H₂O: C, 51,21; H, 6,40; N, 10,74.

Знайдено: C, 50,90; H, 6,26; N, 11,13.

Приклад 5.

3-Ізопропіл-N-([1-(4-морфолін-4-іл-4-оксобутил)піперидин-4-іл]метил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксамід моноосолат



Вказану у заголовку сполуку одержують подібним способом, показаним у прикладі 4, використовуючи 4-(хлор-бутирил)морфолін [Schlesinger, Prill; B. G. Hazra; J.Amer.Chem.Soc, 1956, 78, 6123-6124].

MS (ESI) m/z: 472 (M+H)⁺.
 IR (KBr) ν: 3443, 1728, 1686, 1647-1616, 1551cm⁻¹.

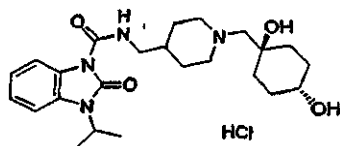
¹H-ЯМР (CDCl₃) (вільна основа) δ: 9,02-8,88 (1H, м), 8,31-8,20 (1H, м), 7,22-7,04 (3H, м), 4,80-4,60 (1H, м), 3,66-3,56 (8H, м), 3,40-3,22 (2H, м), 3,00-2,88 (2H, м), 2,50-2,30 (6H, м), 2,00-1,20 (7H, м), 1,57 (6H, д, J=7,1Гц).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) (сольова форма) δ: 8,93-8,79 (1H, м) 8,07 (1H, д, J=7,5Гц), 7,44 (1H, д, J=7,5Гц), 7,27-7,08 (2H, м), 4,75-4,58 (1H, м), 4,47-2,30 (18H, м), 1,90-0,90 (7H, м), 1,49 (6H, д, J=6,9Гц).

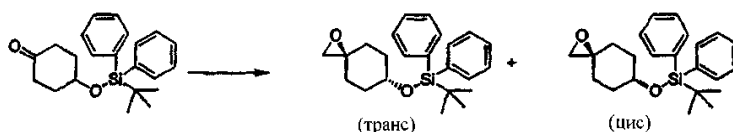
Підраховано аналізом для C₂₇H₃₉N₅O₈: C, 57,74; H, 7,00; N, 12,47. Знайдено: C, 57,52; H, 7,03; N, 12,32.

Приклад 6.

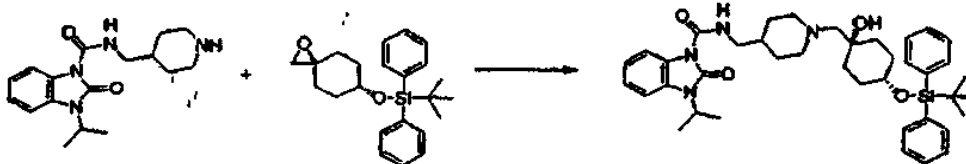
N-([1-[(транс-1,4-дигідроксигексил)метил]піперидин-4-іл]метил)-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксамід гідрохлорид



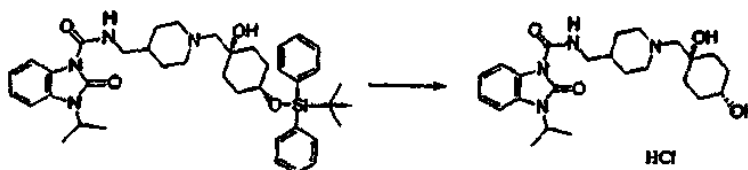
Стадія 1. трет-Бутил(1-оксаспіро[2,5]окт-6-ілокси)дифенілсилан



До перемішуваної суспензії гідриду натрію (60% в мінеральній олії, 441мг, 11,0ммоль) в DMSO (7мл) додають триметилсульфоксоній йодид (2,53г, 11,5ммоль) при кімнатній температурі, і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До цієї суміші додають розчин 4-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси]циклогексанону ([Okamura, William H. et al, J.Org.Chem., 1993, 58, 600-610], 3,53г, 10,0ммоль) в DMSO (35мл) краплями при кімнатній температурі, суміш перемішують при кімнатній температурі протягом для 2год. Потім суміш розбавляють водою (600мл) і екстрагують діетиловим ефіром (200мл×4). Об'єднаний органічний шар висушують над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на колонці силікагелю, елюючи сумішшю n-гексан/етилацетат (1:10), і потім



Суміш трет-бутил[(3R,6R)-1-оксаспіро[2,5]окт-6-ілокси]дифенілсилану (Стаді 1, транс-ізомер, 283,0мг, 0,772ммоль) і 3-ізопропіл-2-оксо-N-(піперидин-4-ілметил)-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксаміду (Приготування 1, стадія 2, 2,48г, 0,0194ммоль) в MeOH (4мл) нагрівають при 50°C з перемішуванням протягом 2 днів. Після охолодження реакційну суміш випаровують, щоб видалити розчинник, і залишок хроматографують на колонці силікагелю, елюючи сумішшю етилацетат/n-гексан (1:10), потім сумішшю метанол/дихлорметан (1:20), щоб одержати 308,1мг (58%) вказаної у заголовку сполуки як безбарвний сироп.



Суміш трет-бутил N-{1-[(транс-4-[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси]-1-гідроксициклогексил]метил]піперидин-4-іл]метил}-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксаміду (234мг, 0,343 мол) і HCl розчину MeOH (50мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 4год. Потім розчинник видаляють у вакуумі. Залишок роблять основним насиченим водним NaHCO₃ (30мл), екстрагують CH₂Cl₂ (30мл×3 рази) і об'єднаний органічний шар висушують над Na₂SO₄. Видалення розчинника дає залишок, який хроматографують на колонці NH-силікагелю, елюючи сумішшю етилацетат/n-гексан (1:1-2:1), щоб одержати 140,1мг (92%) вказаної у заголовку сполуки як безбарвний сироп.

MS (ESI) m/z: 445 (M+H)⁺.

очищують препаративною ТШХ, елюючи сумішшю n-гексан/етилацетат (1:15), щоб одержати 459мг (13%, транс) і 390мг (11%, цис) вказаної у заголовку сполуки як безбарвну олію відповідно.

(транс)

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,70-7,66 (4H, м), 7,46-7,35 (6H, м), 4,03-3,97 (1H, м), 2,63 (2H, с), 2,07-1,63 (8H, м), 1,08 (9H, с).

(цис)

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,70,7,65 (4H, м), 7,46-7,35 (6H, м), 3,97-3,83 (1H, м), 2,58 (2H, с), 1,83-1,37 (8H, м), 1,07 (9H, с).

Стадія 2.

N-{1-[(транс-4-[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси]-1-гідроксициклогексил]метил]піперидин-4-іл]метил}-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксамід гідрохлорид

MS (ESI) m/z: 683 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,93 (1H, м), 8,32-8,23 (1H, м), 7,72-7,60 (4H, м), 7,46-7,32 (6H, м), 7,22-7,10 (3H, м), 4,80-4,62 (1H, м), 3,96 (1H, м), 3,31 (2H, т, J=6,26Гц), 2,92 (2H, д, J=10,88Гц), 2,45-2,29 (4H, м), 1,85-1,65 (6H, м), 1,65-1,43 (9H, м, включаючи 6H, д, J=7,09Гц в 1,56м.ч.), 1,43-1,25 (4H, м), 1,06 (9H, с).

Стадія 3.

N-{1-[(транс-1,4-Дигідроксициклогексил)метил]піперидин-4-іл]метил}-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксамід гідрохлорид

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,93 (1H, ушир, т, J=5,87Гц), 8,32-8,20 (1H, м), 7,25-7,03 (3H, м), 4,80-4,62 (1H, м), 3,94 (1H, м), 3,31 (2H, т, J=6,10Гц), 2,89 (2H, ушир, д, J=11,53Гц), 2,36 (2H, с), 2,34 (2H, т, J=11,86Гц), 2,00-1,85 (2H, м), 1,82-1,25 (18H, м, включаючи 6H, д, J=7,09Гц в 1,56м.ч.).

140,1мг цього сиропу розчиняють у розчині HCl в MeOH (4мл), концентрують і висушують у вакуумі при 50°C протягом 5год., щоб одержати 139,2мг вказаної у заголовку сполуки, як жовту аморфну тверду речовину. MS (ESI) m/z: 445 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 9,35-8,75 (1H, м), 8,86 (1H, т, J=6,59Гц), 8,07 (1H, д, J=7,74Гц), 7,44 (1H, д, J=7,58Гц), 7,22 (1H, дт, J=1,15 Гц, 7,42Гц), 7,14 (1H, дт, J=1,32 Гц, 7,74Гц), 5,04 (1H, ушир, с),

55

4,75-4,45 (1H, м), 3,70 (1H, ушир, с), 3,59 (2H, д, J=11,70Гц), 3,50-2,90 (8H, м), 1,90-1,57 (8H, м), 1,57-1,30 (10H, м, включаючи 6H, д, J=6,92Гц в 1,49м.ч.).

ІЧ (KBr): 3285, 2936, 2677, 1728, 1686, 1611, 1549, 1481, 1375, 1298, 1204, 1157, 1101, 1018, 762см⁻¹.

Підраховано аналізом для C₂₄H₃₆N₄O₄·HCl·2H₂O: С, 57,76; Н, 7,88; N, 11,23. Знайдено: С, 57,54; Н, 7,90; N, 11,21.

86204

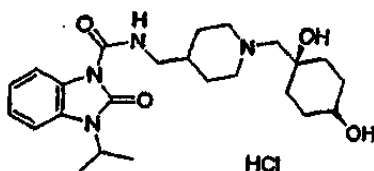
56

Кут рентгенограми PXRD (2-Theta°): 8,3, 14,5, 17,7, 18,3, 19,1, 26,4, 27,5.

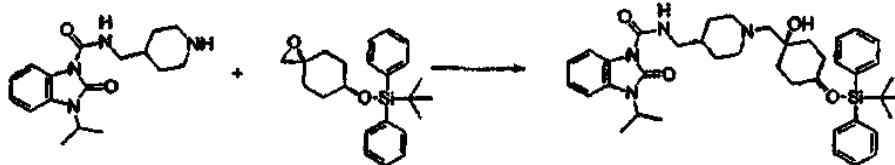
Приклад 7

N-({1-[(цис-1,4-

Дигідроксициклогексил)метил}піперидин-4-іл)метил-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксамід гідрохлорид



Стадія 1. N-({1-[(цис-4-[трет-Бутил(дифеніл)силіл]окси-1-гідроксициклогексил)метил}піперидин-4-іл)метил-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксамід.



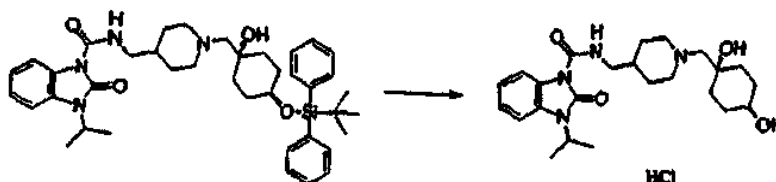
Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до методики, яка розкрита на Стадії 2 у Прикладі 6, використовуючи трет-бутил[(3S,6S)-1-оксаспіро[2,5]окт-6-ілокси]дифенілсилан (Приклад 6, Стадія 1, цис-ізомер, 311,0мг, 0,848ммоль) замість трет-бутил[(3R,6R)-1-оксаспіро[2,5]окт-6-ілокси]дифенілсилан.

MS (ESI) m/z: 683 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,91 (1H, т, J=5,87Гц), 8,30-8,22 (1H, м), 7,72-7,63 (4H, м), 7,45-7,30 (6H,

м), 7,20-7,10 (3H, м), 4,80-4,63 (1H, м), 3,59 (1H, м), 3,29 (2H, т, J=6,24Гц), 2,83 (2H, д, J=11,74Гц), 2,26 (2H, т, J=11,55Гц), 2,18 (2H, с), 1,85-1,65 (4H, м), 1,65-1,50 (11H, м, включаючи 6H, д, J=7,15Гц в 1,56м.ч.), 1,40-1,30 (2H, м), 1,15-1,00 (11H, м, включаючи 9H, с, 1,05м.ч.).

Стадія 2. N-({1-[(цис-1,4-Дигідроксициклогексил)метил}піперидин-4-іл)метил-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксамід гідрохлорид



Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до методики, яка розкрита на Стадії 3 у Прикладі 6, використовуючи N-({1-[(цис-4-[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси-1-гідроксициклогексил)метил}піперидин-4-іл)метил-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксамід (295,0мг, 0,432ммоль) замість N-({1-[(транс-4-[дифеніл(триметилсиліл)метокси]-1-гідроксициклогексил)метил}піперидин-4-іл)метил-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксамід.

MS (ESI) m/z: 445 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,93 (1H, ушир, т, J=5,60Гц), 8,31-8,22 (1H, м), 7,25-7,10 (3H, м), 4,80-4,62 (1H, м), 3,63-3,49 (1H, м), 3,31 (2H, т, J=6,10Гц), 2,89 (2H, ушир, д, J=11,54Гц), 2,33 (2H, дт, J=1,81Гц, 11,70Гц), 1,85-1,60 (16H, м, вклю-

чаючи 6H, д, J=7,09Гц при 1,57м.ч.), 1,45-1,18 (4H, м).

165,7мг цього сиропу розчиняють у розчині HCl в MeOH (4мл), концентрують і висушують у вакуумі при 50°C протягом 5год., щоб одержати 164,7мг вказаної у заголовку сполуки як жовту аморфну тверду речовину.

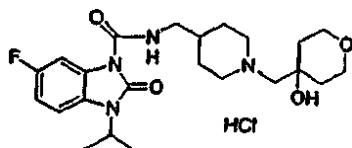
MS (ESI) m/z: 445 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 9,30-8,90 (1H, м), 8,86 (1H, т, J=5,93Гц), 8,07 (1H, д, J=7,58Гц), 7,44 (1H, д, J=7,58Гц), 7,22 (1H, дт, J=1,48Гц, 7,75Гц), 7,15 (1H, дт, J=1,15Гц, 7,74Гц), 4,75-4,58 (1H, м), 3,70-2,90 (11H, м), 1,90-1,67 (6H, м), 1,67-1,20 (12H, м, включаючи 6H, д, J=6,92Гц в 1,49м.ч.).

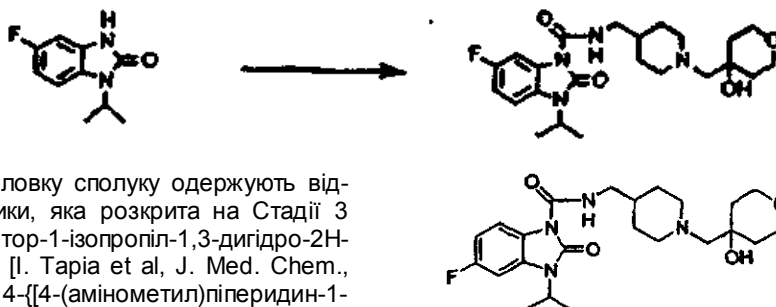
ІЧ (KBr): 3294, 2936, 2673, 1728, 1686, 3611, 1545, 1479, 1375, 1298, 1203, 1158, 1134, 1101, 1051, 762см⁻¹.

Підраховано аналізом для $C_{24}H_{36}N_4O_4 \cdot HCl \cdot 5H_2O$: С, 54,79; Н, 8,05; N, 10,65. Знайдено: С, 54,75; Н, 7,88; N, 10,56.

Приклад 8:



Стадія 1. 6-Фтор-N-({1-[(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]-піперидин-4-іл}метил)-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксамід



Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до методики, яка розкрита на Стадії 3 Прикладу 1, з 5-фтор-1-ізопропіл-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-ону [I. Taria et al, J. Med. Chem., 1999, 42, 2880] і 4-[[4-(амінометил)піперидин-1-іл]метил]тетрагідро-2H-піран-4-олу (стадія 2 Прикладу 1).

MS (ESI) m/z: 449 (M+H⁺).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,12-1,70 (8H, м), 1,55 (6H, д, J=7,0Гц), 1,74 (2H, ушир, д, 12,8 Hz), 2,31 (2H, с), 2,35 (2H, ушир, т, J=11,9Гц), 2,88 (2H, ушир, д, J=11,7Гц), 3,30 (2H, т, J=6,2Гц), 3,70-3,85 (4H, м), 4,62-4,75 (1H, м), 6,90 (1H, тд, J=9,0,2,4Гц), 7,02-7,07 (1H, м), 8,05 (1H, дд, J=9,5, 2,6Гц), 8,85-8,92 (1H, м).

Стадія 2. 6-Фтор-N-({1-[(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]-піперидин-4-іл}метил)-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксамід гідрохлорид

Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до методики, яка розкрита на Стадії 4 Прикладу 1, з 6-фтор-N-{{1-[(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл}метил}-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксаміду (стадія 1 Прикладу 8).

MS (ESI) m/z: 449 (M+H⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,46 (6H, д, J=6,9Гц), 1,55-1,65 (4H, м), 1,70-1,91 (4H, м), 2,90-3,28 (8H, м), 3,50-3,67 (6H, м), 4,56-4,69 (1H, м), 5,30-5,37 (1H, м), 5,76 (1H, с), 7,08 (1H, тд, J=9,0,2,4Гц), 7,44-7,49 (1H, м), 7,85 (1H, дд, J=9,5, 2,5Гц), 8,81-8,85 (1H, м).

Підраховано аналізом для $C_{23}H_{34}FN_4O_4Cl$: С, 56,96; Н, 7,07; N, 11,55. Знайдено: С, 57,00; Н, 7,20; N, 11,43.

Кут рентгенограми PXRD (2-Theta°): 10,0, 14,6, 16,2, 18,5, 23,2, 25,3, 27,3.

Приклад 9:

5-фтор-N-({1-[(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл}метил)-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксамід

6-Фтор-N-({1-[(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл}метил)-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксамід гідро хлорид

Стадія 1. (5-фтор-2-нітрофеніл)ізопропіламін
До перемішуваної суміші 2,4-дифтор-1-нітробензолу (4,77г, 30ммоль) і K₂CO₃ (4,14г, 30ммоль) в THF (30мл) додають ізопропіламін (1,77г, 30ммоль) в THF (10мл) при 0°C. Після перемішування протягом 13год. нерозчинні матеріали видаляють подушкою целіту і фільтрат концентрують під зниженим тиском, щоб одержати вказану у заголовку сполуку (5,25г, 88%) як блідо-жовту олію.

MS (ESI) m/z: 405 (M+H⁺).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 8,21 (1H, дд, J=9,3, 6,0Гц), 6,48 (1H, дд, J=11,7, 2,6Гц), 6,39-6,29 (1H, м), 3,81-3,66 (1H, м), 1,33 (6H, д, J=6,4Гц).

Стадія 2. 6-фтор-1-ізопропіл-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-он

Суміш (5-фтор-2-нітрофеніл)ізопропіламіну (Стадія 1 Прикладу 9, 5,85г, 30ммоль) і 10% Pd-C (600мг) в MeOH перемішують під атмосферою водневого газу при кімнатній температурі протягом 12год. Каталізатор відфільтровують на подушці целіту, і фільтрат випаровують під зниженим тиском. До залишку додають 1, Г-карбонілдіімідазол (4,5г, 28ммоль) і THF (100мл) і потім перемішують при 100°C протягом 10год. Після охолодження леткі матеріали видаляють під зниженим тиском і залишок розподіляють між етилацетатом і H₂O. Після екстрагування етилацетатом (3 рази), об'єднану органічну фазу промивають розсолем, висушують над MgSO₄ і концентрують. Залишок хроматографують на колонці силікагелю, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (2:1), щоб одержати 3,47г (60%) вказаної у заголовку сполуки як тверду речовину білого кольору.

MS (ESI) m/z: 195 (M+H⁺), 193 (M-H⁺).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7,06-6,99 (1H, м), 6,90 (1H, дд, J=9,2, 2,4Гц), 6,82-6,72 (1H, с), 4,83-4,62 (1H, м), 1,54 (6H, д, J=7,1Гц).

Стадія 3 5-фтор-N-({1-[(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]-піперидин-4-іл}метил)-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксамід

До перемішуваної суміші 6-фтор-1-ізопропіл-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-ону (Стадія 2 Прикладу 9, 0,58г, 3ммоль) і р-нітрофенілхлорформіату (0,66г, 3,3ммоль) в дихлоргоетані (15мл) додають триетиламін (1,25мл, 9,0ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 2год., розчин 4-[(4-амінометил)піперидин-1-іл]метил]тетрагідро-2H-піран-4-олу (Стадія 2 Прикладу 1, 0,75г, 3,3ммоль) в дихлорметані (15мл) додають до суміші. Після перемішування протягом 4год., суміш розбавляють етилацетатом (100мл). Потім органічний шар промивають 0,5N NaOH водн. (10мл) 5 разів і розсоллом, висушують над $MgSO_4$ і концентрують. Залишок хроматографують на колонці амінопропіл-силікагелю, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (3:1), щоб одержати 0,97г (79%) вказаної у заголовку сполуки як тверду речовину білого кольору.

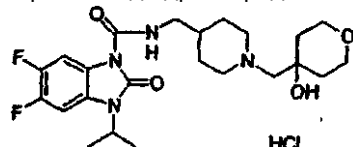
MS (ESI) m/z: 449 ($M+H^+$).

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,84-8,74 (1H, м), 8,21-8,11 (2H, м), 7,02-6,91 (2H, м), 4,68-4,56 (1H, м), 3,87-3,72 (4H, м), 3,34-3,25 (2H, м), 2,93-2,82 (2H, м), 2,42-2,25 (4H, м), 1,79-1,68 (2H, м), 1,67-1,29 (13H, м).

Підраховано аналізом для $C_{23}H_{33}N_4O_4F$: C, 61,59; H, 7,42; N, 12,49. Знайдено: C, 61,45; H, 7,33; N, 12,40.

Приклад 10:

5,6-дифтор-N-({1-[(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл}метил)-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксамід гідрохлорид



Стадія 1. 4,5-дифтор-N-ізопропіл-2-нітроанілін

4,5-дифтор-2-нітроанілін (3,48г, 20ммоль), 2,2-диметоксипропан (11,9мл, 100ммоль) і трифтороцтову кислоту (1,6мл, 21ммоль) розчиняють в толуолі (40мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Додають повільно комплекс бор-піридину (2,12мл, 21ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 20год. Розчинник випаровують у вакуумі, і залишок вміщують у воду і екстрагують дихлорметаном. Органічний екстракт висушують (Na_2SO_4) і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на колонці амінопропіл-силікагелю, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (30:1), щоб одержати 2,42г (56%) вказаної у заголовку сполуки як світло-оранжеву тверду речовину.

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,05 (1H, дд, $J=10,8$, 8,6Гц), 6,61 (1H, дд, $J=12,6$, 6,8Гц), 3,77-3,62 (1H, м), 1,33 (6H, д, $J=6,2$ Гц).

Стадія 2. 5,6-дифтор-1-ізопропіл-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-он

Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до методики, яка розкрита на Стадії 2

Прикладу 9, з 4,5-дифтор-N-ізопропіл-2-нітроаніліну (Стадія 1 Прикладу 10).

MS (ESI) m/z: 213 ($M+H^+$), 211 ($M+H^+$).

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,00-6,89 (2H, м), 4,76-4,57 (1H, м), 3,86-3,69 (4H, м), 3,31 (2H, т, $J=7,0$ Гц), 2,95-2,82 (2H, м), 2,35 (2H, т, $J=13,7$ Гц), 2,31 (2H, с), 1,67-1,25 (10H, м), 1,55 (6H, д, $J=7,7$ Гц).

Стадія 3. 5,6-дифтор-N-({1-[(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]-піперидин-4-іл}метил)-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксамід

Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до методики, яка розкрита на Стадії 3 Прикладу 9, з 5,6-дифтор-1-ізопропіл-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-ону (Стадія 2 Прикладу 10) і 4-[(4-амінометил)піперидин-1-іл]метил]тетрагідро-2H-піран-4-олу (Стадія 2 Прикладу 1).

MS (ESI) m/z 467 ($M+H^+$).

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,88-8,78 (1H, м), 8,25-8,15 (1H, м), 6,94-6,79 (2H, м), 4,73-4,57 (1H, м), 3,86-3,69 (4H, м), 3,31 (2H, т, $J=7,0$ Гц), 2,95-2,82 (2H, м), 2,35 (2H, т, $J=13,7$ Гц), 2,31 (2H, с), 1,67-1,25 (10H, м), 1,55 (6H, д, $J=7,7$ Гц).

Стадія 4. 5,6-дифтор-N-({1-[(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]-піперидин-4-іл}метил)-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксамід гідрохлорид

Суміш 5,6-дифтор-N-({1-[(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]-піперидин-4-іл}метил)-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксаміду (Стадія 3 Прикладу 10, 113мг, 0,242ммоль) і 10% HCl-метанолу (5мл) перемішують протягом 1год. Потім леткі компоненти видаляють під зменшеним тиском і залишок перекристалізують з етанолдіетилового ефіру, щоб одержати 88мг (72%) вказаної у заголовку сполуки як безбарвний порошок.

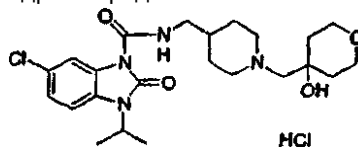
MS (ESI) m/z: 467 ($M+H^+$).

1H -ЯМР ($DMSO-d_6$): δ 8,82-8,71 (1H, м), 8,08-7,93 (1H, м), 7,78-7,67 (1H, м), 5,35-5,26 (1H, м), 4,69-4,52 (1H, м), 3,70-3,51 (6H, м), 3,41-2,91 (7H, м), 1,94-1,53 (8H, м), 1,45 (6H, д, $J=7,0$ Гц).

Підраховано аналізом для $C_{23}H_{33}N_4O_4F_2Cl \cdot H_2O$: C, 53,96; H, 6,69; N, 10,94. Знайдено: C, 53,67; H, 6,64; N, 10,89.

Приклад 11:

6-хлор-N-({1-[(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл}метил)-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксамід гідро хлорид



Стадія 1. 6-хлор-N-({1-[(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]-піперидин-4-іл}метил)-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксамід

Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до методики, яка розкрита на Стадії 3 Прикладу 9, з 5-хлор-1-ізопропіл-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-ону [I. Tapia et al, J. Med. Chem., 42, 2880 (1999)] і 4-[(4-амінометил)піперидин-1-

іл]метил]тетрагідро-2Н-піран-4-олу (Стадія 2 Прикладу 1).

MS (ESI) m/z: 465 (M+H⁺).

¹Н-ЯМР (CDCl₃): δ 8,33-8,30 (1Н, м), 7,19-7,14 (1Н, м), 7,04-7,03 (1Н, м), 4,73-4,57 (1Н, м), 3,82-3,71 (4Н, м), 3,31 (2Н, т, J=6,4Гц), 2,95-2,83 (2Н, м), 2,41-2,29 (4Н, м), 1,79-1,68 (2Н, м), 1,67-1,25 (8Н, м), 1,54 (6Н, д, J=7,0Гц).

Стадія 2. 6-хлор-N-({1-[(4-гідрокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]-піперидин-4-іл}метил)-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-1-карбоксамід гідрохлорид

Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до методики, яка розкрита на Стадії 4 Прикладу 10, з 6-хлор-N-({1-[(4-гідрокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл}метил)-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-1-карбоксаміду (Стадія 1 Прикладу 11).

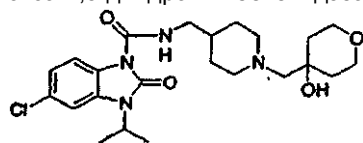
MS (ESI) m/z: 465 (M+H⁺).

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,84-8,76 (1Н, м), 8,10-8,07 (1Н, м), 7,51-7,45 (1Н, м), 7,32-7,25 (1Н, м), 5,38-5,32 (1Н, м), 4,73-4,56 (1Н, м), 3,70-3,55 (6Н, м), 3,41-2,91 (7Н, м), 1,95-1,58 (8Н, м), 1,48 (6Н, д, J=7,7Гц).

Підраховано аналізом для C₂₃H₃₄N₄O₄Cl₂·0,5H₂O: С, 54,12; Н, 6,91; N, 10,98. Знайдено: С, 53,85; Н, 6,90; N, 10,78.

Приклад 12:

5-хлор-N-({1-[(4-гідрокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл}метил)-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-1-карбоксамід



Стадія 1. 5-хлор-N-ізопропіл-2-нітроанілін

Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до методики, яка розкрита на Стадії 1 Прикладу 10, з 5-хлор-2-нітроаніліну.

¹Н-ЯМР (CDCl₃): δ 8,12 (1Н, д, J=9,2Гц), 6,84 (1Н, д, J=2,0Гц), 6,57 (1Н, дд, J=9,2,2,0Гц), 3,81-3,71 (1Н, м), 1,33 (6Н, д, J=6,2Гц).

Стадія 2. 6-хлор-1-ізопропіл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

Суміш 5-хлор-N-ізопропіл-2-нітроаніліну (Стадія 1 Прикладу 12, 0,76г, 3,54ммоль), залізо (0,99г, 17,7ммоль) і хлорид амонію (0,38г, 7,08ммоль) суспендують в етанолі (27мл) і Н₂O (9мл). Потім суміш нагрівають при 80°C протягом 3год. Після охолодження нерозчинні матеріали відфільтровують на подушці целіту, і фільтрат випаровують під зниженим тиском. До залишку додають N,N'-карбонілдімідазол (CDI, 0,57г, 3,50ммоль) і THF (10мл) і потім перемішують при 100°C протягом 10год. Після охолодження леткі матеріали видаляють під зниженим тиском і залишок розподіляють між етилацетатом і Н₂O. Після екстрагування етилацетатом (3 рази), об'єднану органічну фазу промивають розсоллом, висушують над MgSO₄ і концентрують. Залишок хроматографують на колонці силікагелю, елюючи сумішшю гексан/етилацетат (2:1), щоб одержати 0,30г (40%) вказаної у заголовку сполуку як тверду речовину білого кольору.

¹Н-ЯМР (CDCl₃): δ 6,99-6,90 (2Н, м), 6,84-6,74 (1Н, м), 4,94-4,77 (1Н, м), 1,64 (6Н, д, J=7,0Гц).

Стадія 3. 5-хлор-N-({1-[(4-гідрокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл}метил)-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-1-карбоксамід

Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до методики, яка розкрита на Стадії 3 Прикладу 9, з 6-хлор-1-ізопропіл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-ону (Стадія 2 Прикладу 12) і 4-[(4-амінометил)піперидин-1-іл]метил]тетрагідро-2Н-піран-4-олу (Стадія 2 Прикладу 1).

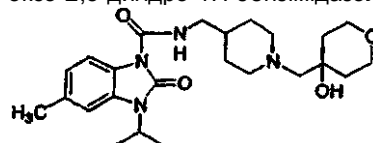
MS (ESI) m/z: 465 (M+H⁺).

¹Н-ЯМР (CDCl₃): δ 8,88-8,78 (1Н, м), 8,21-8,14 (1Н, м), 7,19-7,10 (2Н, м), 4,73-4,56 (1Н, м), 3,87-3,69 (4Н, м), 3,30 (2Н, т, J=6,2Гц), 2,94-2,84 (2Н, м), 2,41-2,27 (4Н, м), 1,79-1,68 (2Н, м), 1,67-1,25 (11Н, м).

Підраховано аналізом для C₂₃H₃₃N₄O₄Cl: С, 59,41; Н, 7,15; N, 12,05. Знайдено: С, 59,27; Н, 7,10; N, 11,72.

Приклад 13:

N-({1-[(4-гідрокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл}метил)-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-1-карбоксамід



Стадія 1. N-ізопропіл-5-метил-2-нітроанілін

Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до методики, яка розкрита на Стадії 1 Прикладу 9, з 2-фтор-4-метил-1-нітробензолу.

¹Н-ЯМР (CDCl₃): δ 8,12-8,01 (2Н, м), 6,63 (1Н, ушир, с), 6,42 (1Н, д, J=10,3Гц), 3,94-3,72 (1Н, м), 2,33 (3Н, с), 1,32 (6Н, д, J=6,4Гц).

Стадія 2. 1-ізопропіл-6-метил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до методики, яка розкрита на Стадії 2 Прикладу 9, з N-ізопропіл-5-метил-2-нітроаніліну (Стадія 1 Прикладу 13).

MS (ESI) m/z: 191 (M+H⁺).

¹Н-ЯМР (CDCl₃): δ 7,04-6,93 (2Н, м), 6,90-6,80 (1Н, м), 4,82-4,63 (1Н, м), 2,40 (3Н, с), 1,55(6Н, д, J=7,0Гц).

Стадія 3. N-({1-[(4-гідрокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл}метил)-3-ізопропіл-5-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-1-карбоксамід

Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до методики, яка розкрита на Стадії 3 Прикладу 9, з 1-ізопропіл-6-метил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-ону (Стадія 2 Прикладу 13) і 4-[(4-амінометил)піперидин-1-іл]метил]тетрагідро-2Н-піран-4-олу (Стадія 2 Прикладу 1).

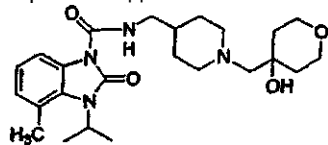
MS (ESI) m/z: 445 (M+H⁺).

¹Н-ЯМР (CDCl₃): δ 8,97-8,84 (1Н, м), 8,10 (1Н, д, J=8,8Гц), 7,01-6,93 (2Н, м), 4,76-4,58 (1Н, м), 3,85-3,69 (4Н, м), 3,30 (2Н, т, J=6,4Гц), 2,94-2,82 (2Н, м), 2,41 (3Н, с), 2,43-2,27 (4Н, м), 1,80-1,68 (2Н, м), 1,67-1,25 (11Н, м).

Підраховано аналізом для C₂₄H₃₆N₄O₄: С, 64,84; Н, 8,16; N, 12,60. Знайдено: С, 64,78; Н, 8,29; N, 12,58.

Приклад 14:

N-({1-[(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл}метил)-3-ізопропіл-4-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксамід



Стадія 1. N-({1-[(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл}метил)-3-ізопропіл-4-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксамід

Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до методики, яка розкрита на Стадії 3 Прикладу 9, з 1-ізопропіл-7-метил-1,3-Дигідро-2H-бензімідазол-2-ону [I. Tapia et al., J. Med. Chem., 42, 2880 (1999)] і 4-{{4-(амінометил)піперидин-1-іл}метил}тетрагідро-2H-піран-4-олу (Стадія 2 Прикладу 1).

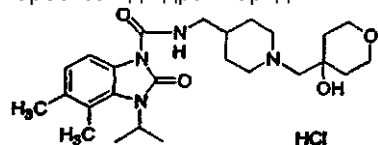
MS (ESI) m/z: 445 (M+H⁺).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 9,11-8,97 (1H, м), 8,17 (1H, д, J=7,7Гц), 7,10-6,88 (2H, м), 4,99-4,82 (1H, м), 3,91-3,69 (4H, м), 3,29 (2H, т, J=6,2Гц), 2,94-2,82 (2H, м), 2,59 (3H, с), 2,43-2,27 (4H, м), 1,84-1,19 (7H, м), 1,62 (6H, д, J=6,8Гц).

Підраховано аналізом для C₂₄H₃₆N₄O₄: С, 64,84; Н, 8,16, N, 12,60. Знайдено: С, 64,73; Н, 8,35; N, 12,56.

Приклад 15

N-({1-[(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл}метил)-3-ізопропіл-4,5-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксамід гідрохлорид



Стадія 1. N-ізопропіл-2,3-диметил-6-нітроанілін

Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до методики, яка розкрита на Стадії 1 Прикладу 10, з 2,3-диметил-6-нітроаніліну.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7,82 (1H, д, J=8,6Гц), 6,79 (1H, д, J=8,4Гц), 3,52-3,34 (1H, м), 2,30 (3H, с), 2,24 (3H, с), 1,11 (6H, д, J=6,2Гц).

Стадія 2. 1-ізопропіл-6,7-диметил-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-он

Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до методики, яка розкрита на Стадії 2 Прикладу 9, з N-ізопропіл-2,3-диметил-6-нітроаніліну (Стадія 1 Прикладу 15).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7,11 (1H, ушир, с), 6,92-6,70 (1H, м), 5,00-4,82 (1H, м), 2,45 (3H, с), 2,32 (3H, с), 1,63 (6H, д, J=7,0Гц).

Стадія 3. N-({1-[(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл}метил)-3-ізопропіл-4,5-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксамід гідрохлорид

До перемішуваної суміші 1-ізопропіл-6,7-диметил-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-ону (Стадія 2 Прикладу 15, 204мг, 1ммоль) і р-нітрорфенілхлорформіату (220мг, 1,1ммоль) в дихлорметані (7мл) додають триетиламін

(0,42мл, 3,0ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 2год. розчин 4-{{4-(амінометил)піперидин-1-іл}метил}тетрагідро-2H-піран-4-олу (Стадія 2 Прикладу 1, 230мг, 1,0ммоль) в дихлорметані (3мл) додають до суміші. Після перемішування протягом 4год., суміш розбавляють етилацетатом (50мл). Потім органічний шар промивають 0,5N NaOH водн. (5мл) 5 разів і розсоллом, висушують над MgSO₄ і концентрують. Залишок фільтрують через подушку амінопропіл-силікагелю, елюючи сумішшю гексан/етилацетату (3:1) і фільтрат концентрують. До суміші додають 10% HCl-метанол (5мл), перемішують протягом 1год. Потім леткі компоненти видаляють під зниженим тиском і залишок перекристалізують з етанол-діетилового ефіру, щоб одержати 100мг (20%) вказаної у заголовку сполуки як безбарвний порошок.

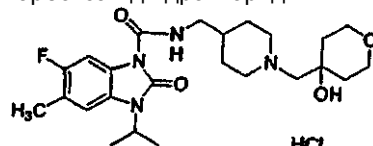
MS (ESI) m/z: 459 (M+H⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,96-8,87 (1H, м), 7,84 (1H, д, J=8,3Гц), 6,95 (1H, д, J=8,3Гц), 5,34-5,21 (1H, м), 5,01-4,86 (1H, м), 3,69-3,53 (6H, м), 3,41-2,91 (7H, м), 2,45 (3H, с), 2,28 (3H, с), 1,87-1,70 (3H, м), 1,67-1,48 (5H, м), 1,52 (6H, д, J=6,6Гц).

Підраховано аналізом для C₂₃H₃₉N₄O₄Cl·0,5H₂O: С, 59,57; Н, 8,00; N, 11,12. Знайдено: С, 59,53; Н, 7,98; N, 11,10.

Приклад 16:

6-фтор-N-({1-[(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл}метил)-3-ізопропіл-5-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксамід гідрохлорид



Стадія 1. 4-фтор-N-ізопропіл-5-метил-2-нітроанілін

Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до методики, яка розкрита на Стадії 1 Прикладу 9, з 1,4-дифтор-2-метил-5-нітробензолу [T. Timothy et al, J. Med. Chem., 35,2321 (1992)].

MS (ESI) m/z: 213(M+H⁺).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7,82 (1H, д, J=10,3Гц), 6,64 (1H, д, J=6,4Гц), 3,88-3,67 (1H, м), 2,30 (3H, с), 1,31 (6H, д, J=6,4Гц).

Стадія 2. 5-фтор-1-ізопропіл-6-метил-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-он

Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до методики, яка розкрита на Стадії 2 Прикладу 9, з 4-фтор-N-ізопропіл-5-метил-2-нітроаніліну (Стадія 1 Прикладу 16).

MS (ESI) m/z: 209 (M+H⁺).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7,00-6,96 (1H, м), 6,92-6,90 (1H, м), 4,75-4,56 (1H, м), 2,31 (3H, с), 1,55(6H, д, J=7,0Гц).

Стадія 3. 6-фтор-N-({1-[(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл}метил)-3-ізопропіл-5-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксамід

Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до методики, яка розкрита на Стадії 3 Прикладу 9, з 5-фтор-1-ізопропіл-6-метил-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-ону (Стадія 2 Прикладу 16) і 4-{{4-(амінометил)піперидин-1-

іл]метил]тетрагідро-2Н-піран-4-олу (Стадія 2 Прикладу 1).

MS (ESI) m/z : 463 ($M+H^+$).

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,92-8,83 (1H, м), 7,96 (1H, д, $J=10,1$ Гц), 6,91 (1H, д, $J=6,2$ Гц), 4,75-4,56 (1H, м), 3,85-3,70 (4H, м), 3,30 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 2,94-2,82 (2H, м), 2,42-2,29 (7H, м), 1,84-1,19 (7H, м), 1,55 (6H, д, $J=7,0$ Гц).

Стадія 4. 6-фтор-N-({1-[(4-гідрокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл}метил)-3-ізопропіл-5-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-1-карбоксамід гідрохлорид

Вказану у заголовку сполуку одержують відповідно до методики, яка розкрита на Стадії 4 Прикладу 10, з 6-фтор-N-({1-[(4-гідрокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]піперидин-4-іл}метил)-3-ізопропіл-5-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-1-карбоксаміду (Стадія 3 Прикладу 16).

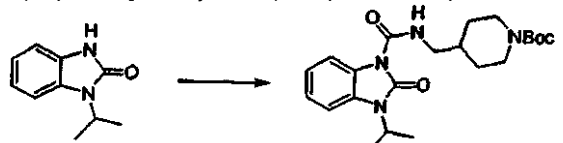
MS (ESI) m/z : 463 ($M+H^+$).

1H -ЯМР ($DMSO-d_6$): δ 9,55-9,11 (1H, м), 8,89-8,74 (1H, м), 7,77 (1H, д, $J=10,4$ Гц), 7,40 (1H, д, $J=6,6$ Гц), 5,42-5,34 (1H, м), 4,70-4,56 (1H, м), 3,69-3,53 (6H, м), 3,52-2,91 (7H, м), 2,29 (3H, с), 1,87-1,70 (3H, м), 1,95-1,55 (8H, м), 1,48 (6H, д, $J=6,8$ Гц).

Підраховано аналізом для $C_{24}H_{36}N_4O_4FCl$: C, 57,76; H, 7,27; N, 11,23. Знайдено: C, 57,47; H, 7,40; N, 11,05.

Приготування 1.

Стадія 1. трет-Бутил 4-({[(3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-1-іл)карбоніл]аміно}метил)піперидин-1-карбоксилат

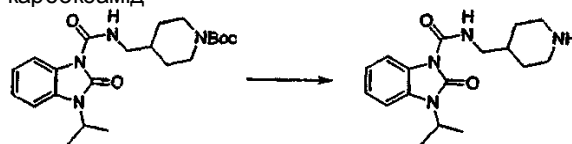


До перемішаного розчину 1-ізопропіл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-ону [J. Med. Chem. 1999, 42, 2870-2880] (3,00г, 17,02ммоль) і триетиламіну (7,12мл, 51,06ммоль) в 70мл тетрагідрофурану додають трифосген (5,15г, 17,02ммоль) в 14мл тетрагідрофурану при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 19 годин. Суміш потім охолоджують до кімнатної температури, додають трет-бутил

4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилат [J. Prugh, L.A. Birchenough and M. S. Egbertson, Synth. Commun., 1992, 22, 2357-60] (3,28г, 15,32ммоль) в 10мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом інших 24 годин. Потім охолоджують і роблять основою водним насиченим $NaHCO_3$ 50мл, і екстрагують етилацетатом 100мл три рази. Об'єднаний екстракт промивають розсоллом, висушують над $MgSO_4$ і концентрують. Флеш-хроматографія залишку (елюент: гексан/етилацетат=5/1 до 1/2) дає безбарвну олію 3,99г (62%) як вказану у заголовку сполуку

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 9,04-8,88 (1H, м), 8,83-8,20 (1H, м), 7,26-7,10 (3H, м), 4,80-4,60 (1H, м), 4,28-4,02 (2H, м), 3,32 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 2,82-2,60 (2H, м), 1,94-1,10 (5H, м), 1,57 (6H, д, $J=7,1$ Гц), 1,45 (9H, с).

Стадія 2. 3-Ізопропіл-2-оксо-N-(піперидин-4-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-1-карбоксамід

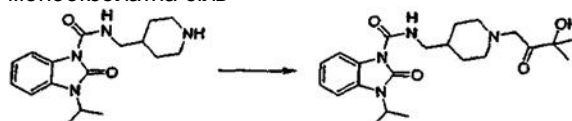


Розчин трет-бутил 4-({[(3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-1-іл)карбоніл]аміно}метил)піперидин-1-карбоксилату (3,992г, 9,58ммоль) в 50мл 10% хлористоводневої кислоти в метанолі і 10мл концентрованої хлористоводневої кислоти перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш потім концентрують і роблять основою з водним Na_2CO_3 , екстрагують $CHCl_3$ 100мл 3 рази. Об'єднаний екстракт висушують і концентрують. Флеш-хроматографія залишку (NH-силікагель, елюент: CH_2Cl_2 /метанол=100/1) дає безбарвну олію 2,272г (75%) як вказану у заголовку сполуку.

MS (ESI) m/z : 317($M+H^+$).

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ : 8,93 (1H, ушпр.), 8,32-8,22 (1H, м), 7,24-7,02 (3H, м), 4,80-4,61 (1H, м), 3,31 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 3,20-3,05 (2H, м), 2,79-2,54 (2H, м), 1,84-1,52 (3H, м), 1,57 (6H, д, $J=6,9$ Гц), 1,36-1,13 (2H, м).

Стадія 3. N-({1-(3-Гідрокси-3-метил-2-оксобутил)піперидин-4-іл}метил)-3-ізопропіл-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-1-карбоксамід, монооксолатна сіль



Суміш 3-ізопропіл-2-оксо-N-(піперидин-4-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-1-карбоксаміду (250мг, 0,790ммоль), 1-бром-3-гідрокси-3-метилбутан-2-ону [G. Bertram; A. Scherer; W. Steglich; W. Weber, Tetrahedron Lett., 1996, 37, 7955-7958] (181мг, 1,343ммоль) і триетиламіну (0,28мл, 1,975ммоль) в 8мл тетрагідрофурану нагрівають зі зворотним холодильником протягом 15 годин.

Потім охолоджують і розбавляють 100мл етилацетату і промивають водним $NaHCO_3$ 20мл, розсоллом, висушують над $MgSO_4$ і концентрують. Флеш-хроматографія залишку (елюент: CH_2Cl_2 /метанол=100/1 до 30/1) дає безбарвну олію 202мг (61%). Олію (202мг) розчиняють в 3мл метанолу і ацилюють розчином 44мг щавлевої кислоти в 1мл MeOH. Суміш концентрують. Перекристалізація одержаної твердої речовини EtOH-AcOEt дає білу тверду речовину 246мг як вказану у заголовку сполуку.

MS (ESI) m/z : 417 ($M+H^+$).

т.пл.: 140,5°C.

IR (KBr) ν : 3404, 3306, 2980, 2941, 1728, 1690, 1612, 1541 cm^{-1} .

1H -ЯМР ($CDCl_3$) (вільна основа) δ : 8,90 (1H, ушпр.), 8,30-8,20 (1H, м), 7,24-7,10 (3H, м), 4,78-4,61 (1H, м), 3,37 (2H, с), 3,33 (2H, т, $J=6,3$ Гц), 3,00-2,86 (2H, м), 2,22-2,06 (2H, м), 1,90-1,22 (5H, м), 1,57 (6H, д, $J=7,0$ Гц), 1,35 (6H, с).

67

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) (сольова форма) δ: 8,92-8,81 (1H, м) 8,07 (1H, дд, J=7,7, 6,8Гц), 7,44 (1H, д, J=7,7Гц), 7,28-7,10 (2H, м), 4,74-4,60 (1H, м), 4,36 (2H, ушир.), 4,00-2.70 (6H, м), 1,90-1,44 (5H, м), 1,49 (6H, д, J=6,4Гц), 1,24 (6H, с).

86204**68**

Підраховано аналізом для
C₂₄H₃₄N₄O₈·0,3C₂H₆O·1H₂O: С, 54,88; Н, 7,08; N, 10,41. Знайдено: С, 55,26; Н, 7,18; N, 10,07.

Комп'ютерна верстка Т. Чепелева

Підписне

Тираж 28 прим.

Міністерство освіти і науки України

Державний департамент інтелектуальної власності, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601