



УКРАЇНА

(19) UA (11) 85232 (13) C2

(51) МПК

C07D 498/08 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

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

(54) ОКСАБІСПІДИНОВІ СПОЛУКИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ У ЛІКУВАННІ СЕРЦЕВИХ АРИТМІЙ

1

2

(21) a200612693

(22) 13.06.2005

(24) 12.01.2009

(86) PCT/SE2005/000890, 13.06.2005

(31) 0401540-0

(32) 15.06.2004

(33) SE

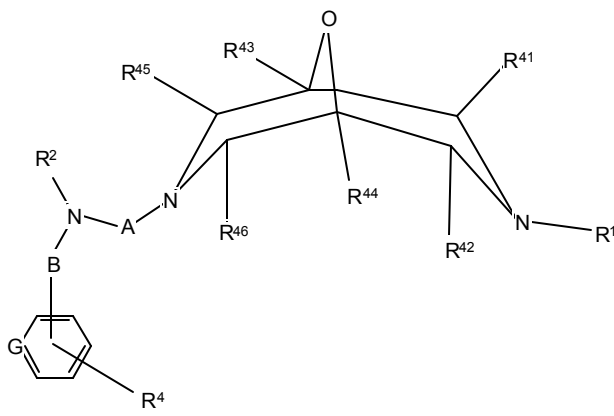
(46) 12.01.2009, Бюл.№ 1, 2009 р.

(72) БЙОРЕ АННІКА, ГРАН УЛЬРІК, СТРАНДЛУНД
ГЕРТ

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ

(56) WO 0128992; 26.04.2001

(57) 1. Сполука формули I



де

R^1 - C_{1-12} алкіл (цей алкіл, як варіант, заміщений одним або більше, вибраним з групи: галоген, ціано, нітро, арил, Het^1 , $-C(O)R^{5a}$, $-OR^{5b}$, $-N(R^6)R^{5c}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$, $-OC(O)N(R^{8b})R^{5e}$, $-S(O)_2R^{9a}$, $-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ та $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$) або R^1 - $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$ або $-S(O)_2R^{9a}$,

R^{5a} - R^{5e} , незалежно, у кожному випадку, - H, C_{1-6} алкіл (останній, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, галоген, ціано, нітро, арил, арилоксил, Het^2 , $-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ та $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$), арил або Het^3 , або R^{5d} або R^{5e} , разом з, відповідно, R^{8a} або R^{8b} , можуть представляти C_{3-6} алкілен (цей алкілен, як варіант, перервано атомом O та/або, як варіант, заміщено одним або більше C_{1-3} алкілами);

R^6 - H, C_{1-6} алкіл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, галоген, ціано, нітро, арил, $-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ та $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$), арил, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10b}$, $-C(O)N(R^{10c})R^{10d}$ або $-S(O)_2R^{10e}$,

R^{10a} - R^{10e} , незалежно, - C_{1-6} алкіл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, галоген, ціано, нітро та арил), арил, або R^{10a} , R^{10c} або R^{10d} - H;

R^7 , у кожному випадку, - C_{1-12} алкіл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, галоген, ціано, нітро, арил, C_{1-6} алкоксил, Het^4 , $-S(O)_2N(R^{9d})R^{9c}$ та $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$); R^{8a} та R^{8b} , незалежно, - H, C_{1-12} алкіл, C_{1-6} алкоксил (останні дві групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH,

галоген, ціано, нітро, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкоксил, $-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ та $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$), -D-арил, -D-арилоксил, -D- Het^5 , -D- $N(H)C(O)R^{11a}$, -D- $S(O)_2R^{12a}$, -D- $C(O)R^{11b}$, -D- $C(O)OR^{12b}$, -D- $C(O)N(R^{11c})R^{11d}$ або R^{8a} або R^{8b} , разом з, відповідно, R^{5d} або R^{5e} , можуть представляти C_{3-6} алкілен (цей алкілен, як варіант, перервано атомом O та/або, як варіант, заміщено одним або більше C_{1-3} алкілами);

R^{11a} - R^{11d} незалежно, - H, C_{1-6} алкіл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, галоген, ціано, нітро та арил), арил, або R^{11c} та R^{11d} , разом, - C_{3-6} алкілен;

(13) C2

(11) 85232

(19) UA

R^{12a} та R^{12b} , незалежно, - C_{1-6} алкіл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -ОН, галоген, ціано, нітро та арил) або арил;

D, у кожному випадку, - безпосередній зв'язок або C_{1-6} алкілен;

X-O або S;

R^{9a} , у кожному випадку, - C_{1-6} алкіл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -ОН, галоген, ціано, нітро, арил, - $S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ та - $N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$) або арил;

R^{9b} , у кожному випадку, - H або C_{1-6} алкіл;

R^{9c} та R^{9d} незалежно, у кожному випадку наявності тут, - C_{1-6} алкіл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -ОН, галоген, ціано, нітро, арил та Het^6), арил або Het^7 , або R^{9c} - H;

R^2 - $S(O)_2R^{3a}$, - $C(O)OR^{3b}$, - $C(O)R^{3c}$, - $C(O)N(R^{3d})(R^{3e})$ або - $S(O)_2N(R^{3f})(R^{3g})$;

R^{3a} - R^{3g} , незалежно, - C_{1-6} алкіл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, -E-арил, -E- Het^8 , - $C(O)R^{16a}$, - $C(O)OR^{16b}$ та - $C(O)N(R^{16c})R^{16d}$), арил або Het^9 , або R^{3c} та R^{3d} - R^{3g} , незалежно, - H;

R^{16a} - R^{16d} незалежно, у кожному випадку, - H, C_{1-6} алкіл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, арил та Het^{10}), арил, Het^{11} , або R^{16c} та R^{16d} , разом, - C_{3-6} алкілен, як варіант, перерваний атомом O;

E, у кожному випадку, - безпосередній зв'язок або C_{1-4} алкілен;

Het^1 - Het^{11} , незалежно, - 5-12-членні гетероциклічні групи, що містять один або більше гетероатомів, вибраних з оксигену, нітрогену та/або сульфору, ці групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи: -ОН, оксо, галоген, ціано, нітро, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкоксил, арил, арилоксил, - $N(R^{17a})R^{17b}$, - $C(O)R^{17c}$, - $C(O)OR^{17d}$, - $C(O)N(R^{17e})R^{17f}$, - $N(R^{17g})C(O)R^{17h}$, - $S(O)_2N(R^{17i})R^{17j}$ та - $N(R^{17k})S(O)_2R^{17l}$;

R^{17a} - R^{17l} , незалежно, - C_{1-6} алкіл, арил або R^{17a} - R^{17k} , незалежно, - H;

A - C_{2-6} алкілен, як варіант, перерваний - $S(O)_2N(R^{18a})$ - або - $N(R^{18b})S(O)_2$ - та/або, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -ОН, галоген та аміно;

B - $Z^1-[C(O)]_aC(H)(R^{19a})_b$, - $Z^2-[C(O)]_cN(R^{19b})$, - $Z^2-S(O)_n$, - $Z^2-N(R^{18c})S(O)_2$, - $Z^2-S(O)_2N(R^{18d})$ - або - Z^2-O - (де 6 груп Z^1 або Z^2 приєднано до атома нітрогену, що з'єднаний з R^2);

Z^1 - безпосередній зв'язок або C_{1-4} алкілен, як варіант, перерваний - $N(R^{18e})S(O)_2$ - або - $S(O)_2N(R^{18f})$ -;

Z^2 , у кожному випадку, - C_{2-4} алкілен, як варіант, перерваний - $N(R^{18g})S(O)_2$ або - $S(O)_2N(R^{18h})$ -;

a, b та c, незалежно, - 0 або 1;

n - 0, 1 або 2;

R^{18a} - R^{18h} незалежно, - H або C_{1-6} алкіл;

R^{19a} - H, або разом з одиничним замісником R^4 у позиції на фенільній або піридинській групі, що знаходиться у позиції орто- відносно позиції зв'язку групи B, R^{19a} - C_{2-4} алкілен, як варіант, перерваний або закінчений O, S або $N(R^{20})$;

R^{19b} - H, C_{1-6} алкіл або, разом з одиничним замісником R^4 у позиції на фенільній або піридинській

групі, що знаходиться у позиції орто- відносно позиції зв'язку групи B, R^{19b} - C_{2-4} алкілен;

R^{20} - H або C_{1-6} алкіл;

G - CH або N;

R^4 - один або більше можливих замісників, вибраних з групи: -ОН, ціано, галоген, нітро, C_{1-6} алкіл (як варіант, закінчений - $N(H)C(O)OR^{21a}$), C_{1-6} алкоксил, - $N(R^{22a})R^{22b}$, - $C(O)R^{22c}$, - $C(O)OR^{22d}$, - $C(O)N(R^{22e})R^{22f}$, - $N(R^{22g})C(O)R^{22h}$, - $N(R^{22i})C(O)N(R^{22j})R^{22k}$, - $N(R^{22m})S(O)_2R^{21b}$, - $S(O)_2N(R^{22n})R^{22o}$, - $S(O)_2R^{21c}$, - $OS(O)_2R^{21d}$ та арил, а R^4 замісник у позиції на фенільній або піридинській групі, що знаходиться у позиції орто- відносно позиції зв'язку групи B може

(i) разом з R^{19a} , представляти C_{2-4} алкілен, як варіант, перерваний або закінчений O, S або $N(R^{20c})$, або

(ii) разом з R^{19b} , представляти C_{2-4} алкілен;

R^{21a} - R^{21d} , незалежно, представляти C_{1-6} алкіл;

R^{22a} та R^{22b} , незалежно, представляти H, C_{1-6} алкіл або разом представляти C_{3-6} алкілен, що дає 4-7-членне нітрогеновмісне кільце;

R^{22c} - R^{22o} , незалежно, - H або C_{1-6} алкіл; та

R^{41} - R^{46} , незалежно, - H або C_{1-3} алкіл;

де кожний арил та арилоксил, якщо не вказане інше, як варіант, заміщений;

або її фармацевтично прийнятне похідне.

2. Сполука за п. 1, де з можливих замісників на арил та арилоксил є один або більше замісників, вибраних з групи: -ОН, галоген, ціано, нітро, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкоксил, - $N(R^{22a})R^{22b}$, - $C(O)R^{22c}$, - $C(O)OR^{22d}$, - $C(O)N(R^{22e})R^{22f}$, - $N(R^{22g})C(O)R^{22h}$, - $N(R^{22i})S(O)_2R^{21b}$, - $S(O)_2N(R^{22n})R^{22o}$, - $S(O)_2R^{21c}$, та - $OS(O)_2R^{21d}$ (де R^{21b} - R^{21d} та R^{22a} - R^{22o} визначені вище у п. 1).

3. Сполука за п. 1 або п. 2, де R^1 - C_{1-8} алкіл (цей алкіл, як варіант, заміщений одним або більше, вибраними з групи: галоген, арил (останній, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -ОН, галоген, ціано, нітро, C_{1-5} алкіл, C_{1-4} алкоксил (останні дві групи, як варіант, заміщені одним або більше атомами галогену), - $C(O)R^{22c}$ та - $S(O)_2R^{21c}$), Het^1 , - $C(O)R^{5a}$, - OR^{5b} , - $N(R^6)R^{5c}$, - $C(O)N(R^{8a})R^{5d}$, - $OC(O)N(R^{8b})R^{5e}$, - $S(O)_2R^{9a}$, - $S(O)_2N(H)R^{9c}$ та - $N(H)S(O)_2R^{9d}$) або R^1 - $C(O)OR^7$, - $C(O)N(R^{8a})R^{5d}$ або - $S(O)_2R^{9a}$.

4. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^{5a} - R^{5e} , незалежно, у кожному випадку, - H, C_{1-6} алкіл (останній, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: ціано, нітро, як варіант, заміщений арил та, як варіант, заміщений арилоксил), арил (останній, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -ОН, галоген, ціано, нітро, $N(R^{22a})R^{22b}$ (де останні групи R^{22a} та R^{22b} , разом, - C_{3-6} алкілен), C_{1-5} алкіл та C_{1-5} алкоксил (останні дві групи, як варіант, заміщені одним або більше атомами галогену), Het^3 , або R^{5d} , разом з R^{5a} , - C_{4-5} алкілен (цей алкілен, як варіант, перерваний атомом O).

5. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^6 - H, C_{1-6} алкіл, як варіант, заміщений арил - $C(O)R^{10a}$, - $C(O)OR^{10b}$, - $C(O)N(R^{10c})R^{10d}$ або - $S(O)_2R^{10e}$.

6. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^{10a} , R^{10b} та R^{10e} , незалежно, - C_{1-4} алкіл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген та, як варіант, заміщений арил) або, як варіант, заміщений арил.
7. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^{10c} та R^{10d} , незалежно, - H або C_{1-4} алкіл.
8. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^7 - C_{1-6} алкіл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, як варіант, заміщений арил, C_{1-4} алкоксил та Het^4).
9. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^{8a} та R^{8b} , незалежно, - H, C_{1-6} алкіл (останній, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, ціано та нітро), -D- (як варіант, заміщений арил), -D- (як варіант, заміщений арилоксил), -D- Het^8 , -D-N(H)C(O) R^{11a} , -D-C(O) R^{11b} , або R^{8a} , разом з R^{5d} - C_{4-5} алкілен (цей алкілен, як варіант, перервано атомом O).
10. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^{11a} та R^{11d} , незалежно, - C_{1-4} алкіл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, ціано, нітро та, як варіант, заміщений арил) або, як варіант, заміщений арил.
11. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де D, у кожному випадку, - безпосередній зв'язок або C_{1-4} алкілен.
12. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^{9a} - C_{1-6} алкіл (як варіант, заміщений одним або більше галогенами групи) або, як варіант, заміщений арил.
13. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^{9c} та R^{9d} , незалежно, у кожному випадку, - C_{1-5} алкіл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, як варіант, заміщений арил та Het^6), як варіант, заміщений арил або Het^7 , або R^{9c} - H.
14. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^2 - $-S(O)_2R^{3a}$, $-C(O)OR^{3b}$, $-C(O)R^{3c}$ або $-C(O)N(R^{3d})R^{3e}$.
15. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^{3a} - R^{3e} , незалежно, - C_{1-5} алкіл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, як варіант, заміщений арил та Het^8), як варіант, заміщений арил або Het^9 , або R^{3d} - H.
16. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де Het^1 та Het^3 - Het^9 , незалежно, 4-10-членні гетероциклічні групи, що містять 1-4 гетероатоми, вибрані з оксигену, нітрогену та/або сульфору, ці групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, оксо, галоген, ціано, Сщ алкіл, S_M алкоксил, феніл, $-N(H)R^{17a}$, $-C(O)R^{17c}$, $-N(H)C(O)R^{17h}$ та $-N(H)S(O)_2R^{17j}$.
17. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^{17a} , R^{17c} , R^{17h} та R^{17j} , незалежно, - C_{1-4} алкіл або, як варіант, заміщений арил або R^{17a} , R^{17c} та R^{17h} , незалежно, - H.
18. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де A - C_{2-4} алкілен, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH та аміно.
19. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де B - $-Z^1$, $-Z^2-N(H)-$, $-Z^2-C(O)N(R^{19b})-$, $-Z^2-S(O)_2-$, $-Z^2-N(H)S(O)_2-$, $-Z^2-S(O)_2N(H)-$ або $-Z^2-O-$ (де останні 6

груп Z^2 приєднано до атома нітрогену, що з'єднаний з R^2).

20. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де Z^1 - безпосередній зв'язок або C_{1-4} алкілен.

21. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де Z^2 - C_{2-4} алкілен.

22. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^{19b} - H, C_{1-4} алкіл, або, разом з одиничним замісником R^4 у позиції на фенільній або піридинній групі, що знаходиться у позиції орто- відносно позиції зв'язку групи B, R^{19b} - C_{2-4} алкілен.

23. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де коли G - N, G знаходиться в орто- або пара-позиції відносно точки приєднання B.

24. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де коли G - N, R^4 відсутній або є одиничною ціаногрупою.

25. Сполука за будь-яким з пп. від 1 до 23, де R^4 відсутній або є одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, ціано, галоген, нітро, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкоксил, $-C(O)N(R^{22e})R^{22f}$ та $-N(R^{22m})S(O)_2-C_{1-4}$ алкіл, або замісник R^4 у позиції на фенільній або піридинній групі, що знаходиться у позиції орто- відносно позиції зв'язку групи B може разом з R^{19b} представляти C_{2-4} алкілен.

26. Сполука за будь-яким з пп. 1 до 23 та 25, де R^{21c} - C_{1-4} алкіл, а R^{22c} , R^{22e} , R^{22f} та R^{22m} , незалежно, - H або C_{1-4} алкіл.

27. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^{41} - R^{46} , незалежно, - H.

28. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де з можливих замісників на арилі та арилоксилі є, якщо не вказане інше, один або більше замісників, вибраних з групи: галоген, ціано, нітро, C_{1-4} алкіл та C_{1-4} алкоксил (останні дві групи, як варіант, заміщені одним або більше атомами галогену), $-N(H)S(O)_2R^{21b}$ та $-S(O)_2N(H)R^{22o}$.

29. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де алкіл та алкоксил можуть бути, якщо не вказане інше:

(i) з лінійним чи розгалуженим ланцюгом або циклічним, або є частиною циклічного/ациклічного алкілу;

(ii) насиченим або ненасиченим;

(iii) перерваним одним або більше атомами оксигену, та/або

(iv) заміщеним одним або більше атомами фтору або хлору.

30. Сполука за п. 1, котрою є:

(i) трет-бутил [2-(7-{2-[2-(4-ціанофеноксил)етил](метилсульфоніл)аміно]етил}-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]карбамат;

(ii) трет-бутил {2-[7-(2-{(амінокарбоніл)[2-(4-ціанофеноксил)етил]аміно]етил}-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]карбамат;

(iii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-(2-(4-метоксифеніл)-2-оксоетил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил)метансульфонамід;

(iv) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-(2-(4-метоксифеніл)-2-оксоетил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил)сечовина;

(v) N-[2-(7-бензил-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]-N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]метансульфонамід;
 (vi) N-[2-(7-бензил-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]-N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]сечовина;
 (vii) 2-[7-(2-((амінокарбоніл)[2-(4-ціанофеноксил)етил]аміно)етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]-N-(трет-бутил)ацетамід;
 (viii) 2-[7-(2-((амінокарбоніл)[2-(4-ціанофеноксил)етил]аміно)етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]-N-бензилацетамід;
 (ix) 2-[7-(2-((амінокарбоніл)[2-(4-ціанофеноксил)етил]аміно)етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]-N-(1-метил-1-фенілетил)ацетамід;
 (x) N-(трет-бутил)-2-(7-{2-[[2-(4-ціанофеноксил)етил](метилсульфоніл)аміно]етил}-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)ацетамід;
 (xi) N-бензил-2-(7-{2-[[2-(4-ціанофеноксил)етил](метилсульфоніл)аміно]етил}-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)ацетамід;
 (xii) 2-[7-(2-[[2-(4-ціанофеноксил)етил](метилсульфоніл)аміно]етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]-N-(1-метил-1-фенілетил)ацетамід;
 (xiii) трет-бутил [2-(7-{2-[[3-(4-ціанофеніл)пропіл](метилсульфоніл)аміно]етил}-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]карбамат;
 (xiv) N-(трет-бутил)-2-(7-{2-[[3-(4-ціанофеніл)пропіл](метилсульфоніл)аміно]етил}-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)ацетамід;
 (xv) N-[2-(7-бензил-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]-N-[3-(4-ціанофеніл)пропіл]метансульфонамід;
 (xvi) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-{7-[2-(2,6-диметилфеноксил)етил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]сечовина;
 (xvii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-{7-[2-(4-ціанофеніл)етил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]сечовина;
 (xviii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-{7-[2-(4-метоксифеніл)етил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]сечовина;
 (xix) N-(2-{7-[2-(4-ацетилфеніл)етил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил)-N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]сечовина;
 (xx) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-[2-{7-(2-фенілетил)-9-окса-3,7-діазабіцикло-[3,3,1]нон-3-іл)етил]сечовина;
 (xxi) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-{7-[2-(3-флуорбеніл)етил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]сечовина;
 (xxii) N-{2-{7-[(2-хлорпіридин-3-іл)метил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил}-N-(2-(4-ціанофеноксил)етил]метансульфонамід;
 (xxiii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-{7-[(6-метоксипіридин-3-іл)метил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]метансульфонамід;
 (xxiv) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-{7-[(4,5-диметил-2-фурил)метил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]метансульфонамід;

(xxv) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-[2-{7-(4-флуорбензил)-9-окса-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]метансульфонамід;
 (xxvi) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-{7-[4-(трифлуорметил)бензил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]метансульфонамід;
 (xxvii) N-[2-{7-(4-хлорбензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]-N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]метансульфонамід;
 (xxviii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-{7-[4-(дифлуорметоксил)бензил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]метансульфонамід;
 (xxix) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-{7-[4-(метилсульфоніл)бензил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]метансульфонамід;
 (xxx) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-[2-{7-(2-флуорбензил)-9-окса-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]метансульфонамід;
 (xxxi) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-[2-{7-(2,4-дифлуорбензил)-9-окса-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]метансульфонамід;
 (xxxii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-[2-{7-(2,5-дихлорбензил)-9-окса-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]метансульфонамід;
 (xxxiii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-{7-[3-(трифлуорметил)бензил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]метансульфонамід;
 (xxxiv) N-[2-{7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]-N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]метансульфонамід;
 (xxxv) N-[2-{7-(2-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]-N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]метансульфонамід;
 (xxxvi) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-{7-[(2,6-дихлорпіридин-4-іл)метил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]метансульфонамід;
 (xxxvii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-{7-(піридин-4-іл)метил)-9-окса-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]метансульфонамід;
 (xxxviii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-[2-{7-(3-дихлорбензил)-9-окса-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]метансульфонамід;
 (xxxix) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-{7-[(3,5-диметилізоксазол-4-іл)метил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]метансульфонамід;
 (xl) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-{7-[(2,4-диметил-1,3-тіазол-5-іл)метил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]метансульфонамід;
 (xli) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-{7-[(1-метил-1H-імідазол-2-іл)метил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]метансульфонамід;
 (xlii) N-бензил-N-[2-{7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]метансульфонамід;
 (xliii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-[2-{7-(3-фенілпропіл)-9-окса-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]метансульфонамід;

(Ixxxv) N-бензил-N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}пропан-2-сульфонамід; або

(Ixxxvi) N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}-N-(4-флуорбензил)сечовина;
або її фармацевтично прийнятне похідне.

31. Сполука за п. 30, котрою є N-бензил-N-{2-[7-(4-ціанобензил)-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}метан-сульфонамід, або її фармацевтично прийнятне похідне.

32. Фармацевтична композиція, що містить сполуку, визначено у будь-якому з пп. 1-31, у суміші з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем чи носієм.

33. Фармацевтична композиція для застосування у профілактиці або лікуванні аритмії, яка містить сполуку, яку визначено у будь-якому з пп. 1-31.

34. Сполука, яку визначено у будь-якому з пп. 1-31, для застосування як фармацевтична сполука.

35. Сполука, яку визначено у будь-якому з пп. 1-31, для застосування у профілактиці або лікуванні аритмії.

36. Застосування сполуки, яку визначено у будь-якому з пп. 1-31, як активного інгредієнта для виробництва медикаменту для застосування у профілактиці або лікуванні аритмії.

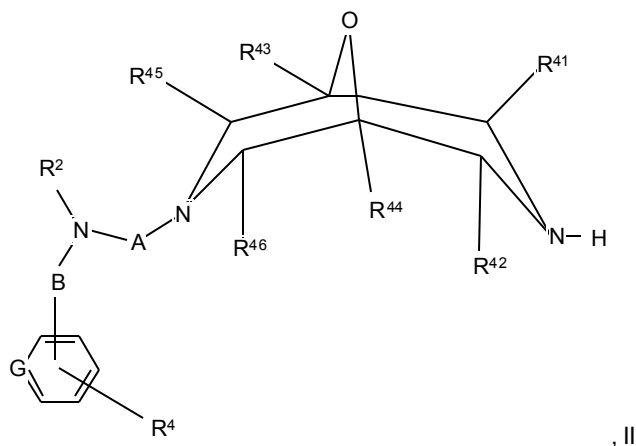
37. Застосування за п. 36, де аритмією є атріальна або вентрикулярна аритмія.

38. Спосіб профілактики або лікування аритмії, який полягає у застосуванні терапевтично ефективної кількості сполуки, яку визначено у будь-якому з пп. 1-31, до особи, що страждає від такого стану чи схильна до нього.

39. Сполука за будь-яким з пп. 1-31 у комбінації з будь-якими іншими ліками для застосування як медикаменту для лікування аритмії або серцево-судинних розладів.

40. Спосіб отримання сполуки формули I, яку визначено у п. 1, в якому здійснюють:

(a) реакцію сполуки формули II



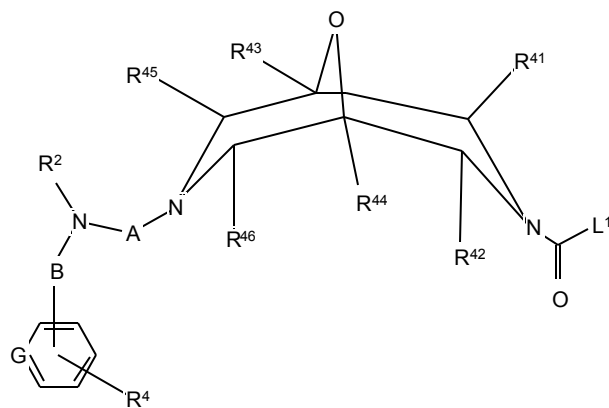
, II

де R^2 , R^4 , R^{41} - R^{46} , A, B та G визначені вище у п. 1, зі сполукою формули III

R^1-L^1 , III

де L^1 - відщеплювана група, а X, R^1 та R^7 визначені вище у п. 1;

(b) для сполуки формули I, де R^1 - $-C(O)XR^7$ або $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$, реакцію сполуки формули IV



, IV

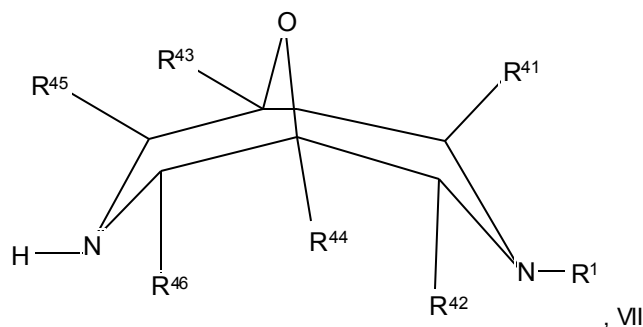
де R^2 , R^4 , R^{41} - R^{46} , A, B, та G визначені вище у п. 1, а L^1 визначено вище, зі сполукою формули V
 $R^{24}-H$, V

де R^{24} - $-XR^7$ або $-N(R^{8a})R^{5d}$ та R^{5d} , R^7 , R^{8a} та X визначені вище у п. 1;

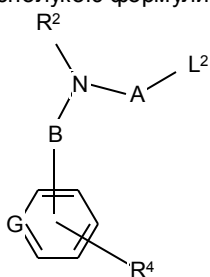
(c) для сполуки, де R^1 - $-C(O)N(H)R^{8a}$,

реакцію сполуки формули II, яку визначено вище,
зі сполукою формули VI
 $R^{8a}-N=C=O$, VI

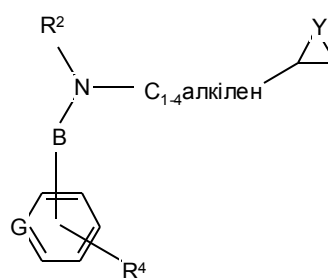
де R^{8a} визначено вище у п. 1;
(d) реакцію сполуки формули VII



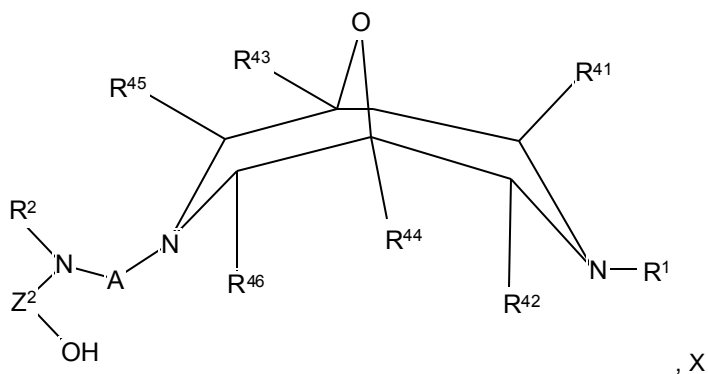
де R^1 та R^{41} - R^{46} визначені вище у п. 1,
зі сполукою формули VIII



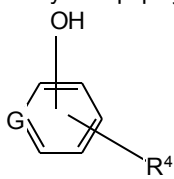
де L^2 - відщеплювана група, а R^2 , R^4 , A, B та G
визначені вище у п. 1;
(e) для сполуки формули I, де A - C_{3-6} алкілен, за-
міщений у 2-позиції (відносно N-атома оксабіспі-
дину) -OH або аміно,
реакцію сполуки формули VII, яку визначено вище,
зі сполукою формули IX



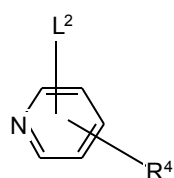
або її захищеним похідним, де Y' - O або NH, а R^2 ,
 R^4 , B та G визначені вище у п. 1;
(f) для сполуки формули I, де B - $-Z^2-O-$,
реакцію сполуки формули X



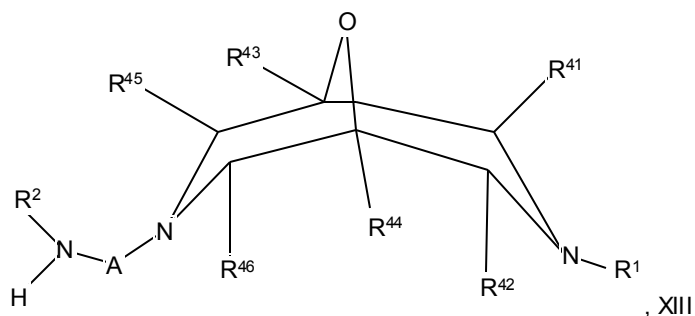
де R^1 , R^2 , R^{41} - R^{46} , A та Z^2 визначені вище у п. 1,
зі сполукою формули XI



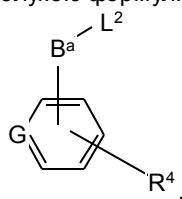
де R^4 та G визначені вище у п. 1;
(g) для сполуки формули I, де G - N та B - $-Z^2-O-$,
реакцію сполуки формули X, яку визначено вище,
зі сполукою формули XII



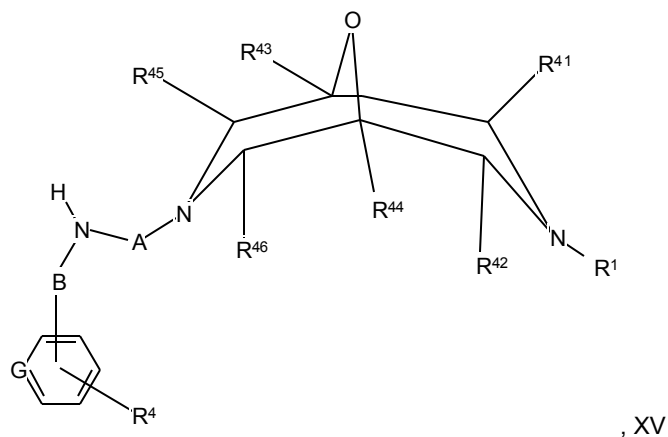
де R^4 визначено вище у п. 1, а L^2 визначено вище;
(h) для сполуки формули I, де B визначено вище у
п. 1, за винятком того, що він не є безпосереднім
зв'язком,
реакцію сполуки формули XIII



де $R^1, R^2, R^{41} - R^{46}$ та A визначені вище у п. 1, зі сполукою формули XIV



де $B^a - B$, як визначено у п. 1, за винятком того, що він не є безпосереднім зв'язком, R^4 та G визначені вище у п. 1, а L^2 визначено вище;
(i) реакції сполуки формули XV



де $R^1, R^4, R^{41} - R^{46}$, A, B та G визначені вище у п. 1, зі сполукою формули XVI

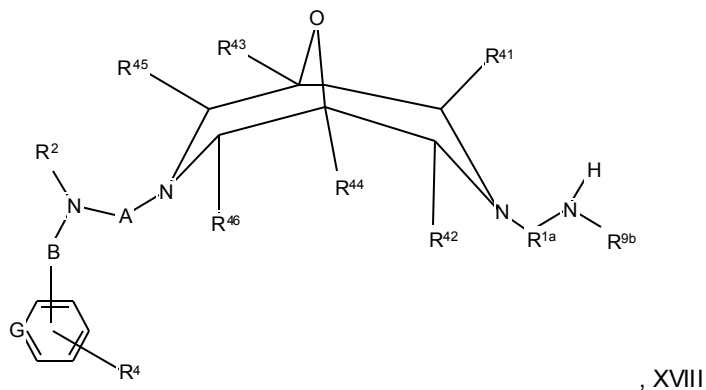
$R^2 - L^3$, XVI

де L^3 - придатна відщеплювана група, а R^2 визначено вище у п. 1;

(j) для сполуки формули I, де $R^2 - -C(O)N(H)R^{3d}$, реакцію сполуки формули XV, яку визначено вище, зі сполукою формули XVII $O=C=N-R$, XVII

де R - моновалентний катіон металу або $R - R^{3d}$, як визначено у п. 1, за винятком того, що він не представляє H;

(k) для сполуки формули I, де $R^1 - C_{1-12}$ алкіл, заміщений одним або більше замісниками, як визначено у п. 1 у відношенні R^1 , ці замісники представляють чи охоплюють групу $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$, реакцію сполуки формули XVIII



де R^{1a} - C_{1-12} алкілен, ця група, як варіант, заміщена одним або більше замісниками як визначено у п. 1 у відношенні R^1 , а $R^2, R^4, R^{9b}, R^{41} - R^{46}, A, B$ та G визначені вище у п. 1,

зі сполукою формули XIX

$L^2-S(O)_2R^{9d}$, XIX

де R^{9d} визначено вище у п. 1, а L^2 визначено вище; (l) для сполуки формули I, де R^1 - C_{1-12} алкіл, заміщений одним або більше замісниками, як визначено у п. 1 у відношенні R^1 , ці замісники представляють чи охоплюють групу $-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ або $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$,

реакцію сполуки формули II, яку визначено вище, зі сполукою формули XIXA або XIXB

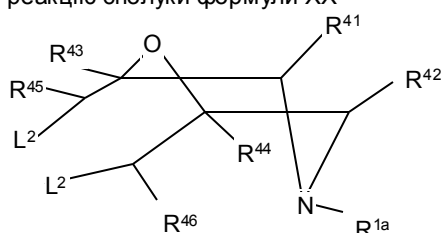
$L^1-R^{1a}-SO_2N(R^{9b})R^{9c}$, XIXA

$L^1-R^{1a}-N(R^{9b})-SO_2-R^{9d}$, XIXB

де L^1 та R^{1a} визначені вище, а R^{9b}, R^{9c} та R^{9d} визначені вище у п. 1;

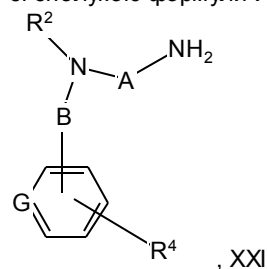
(m) для сполуки формули I, де R^1 - $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$ або $-S(O)_2R^{9a}$,

реакцію сполуки формули XX



, XX
де $R^{1a} - -C(O)XR^7, -C(O)N(R^{8a})R^{5d}$ або $S(O)_2R^{9a}$ та $R^{5d}, R^7, R^{8a}, R^{9a}$ та $R^{41} - R^{46}$ визначені вище у п. 1, а L^2 визначено вище,

зі сполукою формули XXI



де R^2, R^4, A, B та G визначені вище у п. 1;

(n) для сполук формули I, котрими є N-оксидні похідні оксабіспідину,

реакцію окиснення відповідного нітрогену оксабіспідину відповідної сполуки формули I, у присутності окисника;

(o) для сполук формули I, котрими є похідні C_{1-4} алкіл-четвертинної солі амонію, де алкіл приєднано до нітрогену оксабіспідину,

реакції на нітрогені оксабіспідину, відповідної сполуки формули I зі сполукою формули XXII

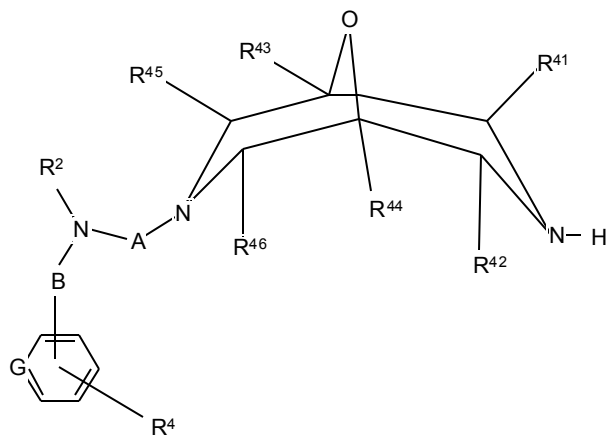
$R^{25}-L^4$, XXII

де R^{25} - C_{1-4} алкіл, а L^4 - відщеплювана група;

(o) перетворення одного замісника R^4 у ще один;

(p) введення одного або більше наступних замісників R^4 в ароматичне кільце;

(q) для сполук формули I, де R^1 - C_{1-12} алкілен, де ця група, як варіант, заміщена одним або більше замісниками, що визначено вище у відношенні R^1 , реакцію сполуки формули II

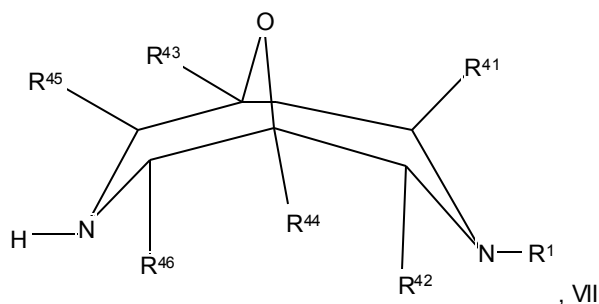


, II

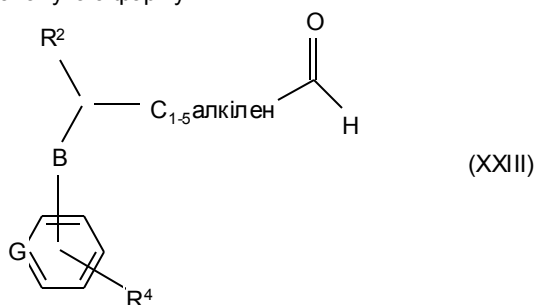
де $R^2, R^4, R^{41} - R^{46}, A, B$ та G визначені вище, з належним альдегідом, наприклад, в умовах, що є відомими фахівцям (наприклад, при кімнатній температурі, як-то від 15 до 30 °C) у присутності відновника (як-то натрій ціаноборогідрид, натрій три-

ацетоксиборогідрид, або подібні сполуки) та належного розчинника (як-то 1,2-дихлоретан, дихлоретан, метанол, етанол або їх суміші);

(r) реакцію сполуки формули VII



де R^1 та R^{41} - R^{48} визначені вище,
зі сполукою формули XXIII



де R^2 , R^4 , B та G визначені вище, наприклад, в умовах, що є відомими фахівцям (наприклад, при кімнатній температурі, як-то від 15 до 30 °C),

у присутності відновника (як-то натрій ціаноборогідрид, натрій триацетоксиборогідрид, або подібні гідридні сполуки) та належного розчинника (як-то 1,2-дихлоретан, дихлоретан, метанол, етанол або їх суміші); або
(s) зняття захисту із захищеного похідного сполуки формули I, яку визначено у п. 1.

41. Сполука формули II, яку визначено у п. 40, або її захищене похідне.

42. Сполука формули IV, яку визначено у п. 40, або її захищене похідне.

43. Сполука формули X, яку визначено у п. 40, або її захищене похідне.

44. Сполука формули XIII, яку визначено у п. 40, або її захищене похідне.

45. Сполука формули XVIII, яку визначено у п. 40, або її захищене похідне.

Цей винахід стосується нових фармацевтично корисних сполук, зокрема сполук, котрі є корисними у лікуванні серцевих аритмій.

Серцеві аритмії можна визначити як аномальності швидкості, регулярності або місця походження серцевого імпульсу або як порушення провідності, що викликає аномальну послідовність активації. Аритмії можна класифікувати клінічно за гіпотетичним місцем походження (тобто як суправентрикулярні, охоплюючи атріальні та атріовентрикулярні аритмії та вентрикулярні аритмії) та/або за швидкістю (тобто брадіаритмії (повільна) та тахіаритмії (швидка)).

У лікуванні серцевих аритмій негативний результат у клінічних дослідженнях (дивись, наприклад, результат дослідження пригнічення серцевих аритмій (CAST) - [New England Journal of Medicine, 321, 406 (1989)] "традиційними" антиаритмічними ліками, котрі діють головним чином уповільненням швидкості провідності (клас I антиаритмічних ліків), підказав розробку ліків стосовно сполук, котрі селективно затримують серцеву реполяризацію, таким чином подовжуючи інтервал QT. Клас III антиаритмічних ліків можна визначити як ліки, котрі подовжують тривалість трансмембранного біоелектричного потенціалу (що може бути викликаним блокуванням спрямованих назовні струмів K^+ або збільшенням спрямованих усередину іонних струмів) та резистентності, без ураження серцевої провідності.

Одним з ключових недоліків відомих до цього ліків, котрі діють затримкою реполяризації (клас III

або інший) є те, що усі вони, як відомо, виявляють унікальну форму проаритмії, відому як хаотична поліморфна шлуночкова тахікардія, котра може бути фатальною. З точки зору безпеки мінімізація цього явища (котре також виявлене як результат застосування не-серцевих ліків як-то фенотіазини, трициклічні антидепресанти, антигістаміни та антибіотики) є ключовою проблемою, яку слід розв'язати для отримання ефективних антиаритмічних ліків.

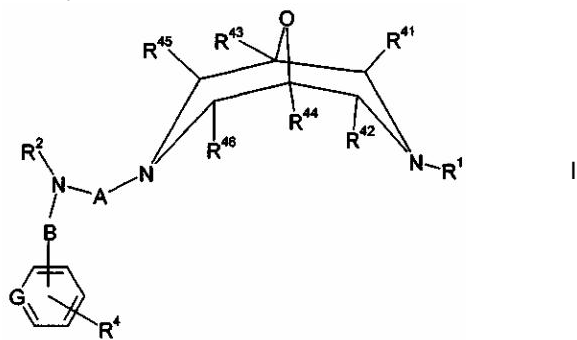
Антиаритмічні ліки на основі біспідинів (3,7-діазабіцикло[3,3,1]нонанів), є відомими серед іншого з [міжнародних патентних заяв WO 91/07405 та WO 99/31100, європейських патентних заяв 306 871, 308 843 та 655 228 та патентів США 3,962,449, 4,556,662, 4,550,112, 4,459,301 та 5,468,858, а також статей з журналів, охоплюючи, серед іншого, J. Med. Chem. 39, 2559, (1996), Pharmacol. Res., 24, 149 (1991), Circulation, 90, 2032 (1994) та Anal. Sci. 9, 429, (1993)].

Деякі оксабіспідинові сполуки розкриті як хімічні диковини у [Chem. Ber., 96, 2872 (1963)]. Застосування деяких інших оксабіспідинових сполук у лікуванні серцевих аритмій розкрито у [WO 01/28992]. Способи отримання таких оксабіспідинових сполук розкриті у [WO 02/28863, WO 02/28864, WO 02/83690 та WO 02/83691]. Оксабіспідинові сполуки формули I₁ як визначено нижче, не розкриті та не запропоновані жодним з цих документів.

Ми несподівано виявили, що нова група сполук на основі оксабіспідинів виявляє електрофізіо-

логічну активність, та тому, як очікують, будуть корисними у лікуванні серцевих аритмій. Нова група сполук на основі оксабіспідинів має переважні властивості порівняно зі сполуками попереднього рівня техніки, як-то посилена потужність, посилена селективність, та/або зменшення загального кліренсу. Ці переважні властивості можуть характеризувати застосування таких сполук як фармацевтичних засобів за зниженням добової клінічної дози, подовженням тривалості дії, та/або поліпшенням профілю побічної дії.

Згідно з винаходом запропоновано сполуки формули I,



де
 R^1 - C_{1-2} алкіл (цей алкіл, як варіант, заміщений одним або більше, вибраним з групи: галоген, ціано, нітро, арил, Het^1 , $-C(O)R^{5a}$, $-OR^{5b}$, $-N(R^6)R^{5c}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$, $-OC(O)N(R^{8b})R^{5e}$, $-S(O)_2R^{9a}$, $-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ та $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$) або $R^1 - C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$ або $-S(O)_2R^{9a}$;

R^{5a} - R^{5e} , незалежно, у кожному випадку наявності тут, - H, C_{1-6} алкіл (останній, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, галоген, ціано, нітро, арил, арилоксил, Het^2 , $-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ та $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$), арил або Het^3 , або R^{5d} або R^{5e} , разом з, відповідно, R^{8a} або R^{8b} , можуть представляти C_{3-6} алкілен (цей алкілен, як варіант, перервано атомом O та/або, як варіант, заміщено одним або більше C_{1-3} алкілами);

R^6 - H, C_{1-6} алкіл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, галоген, ціано, нітро, арил, $-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ та $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$), арил, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10b}$, $-C(O)N(R^{10c})R^{10d}$ або $-S(O)_2R^{10e}$;

R^{10a} - R^{10e} , незалежно, - C_{1-6} алкіл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, галоген, ціано, нітро та арил), арил, або

R^{10a} , R^{10c} або R^{10d} - H;

R^7 , у кожному випадку наявності тут, - C_{1-12} алкіл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, галоген, ціано, нітро, арил, C_{1-6} алкоксил, Het^4 , $-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ та $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$);

R^{8a} та R^{8b} , незалежно, - H, C_{1-12} алкіл, C_{1-6} алкоксил (останні дві групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, галоген, ціано, нітро, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкоксил, $-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ та $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$), -D-арил, -D-арилоксил, -D- Het^5 , -D- $N(H)C(O)R^{11a}$, -D- $S(O)_2R^{12a}$, -D- $C(O)R^{11b}$, -D- $C(O)OR^{12b}$, -D- $C(O)N(R^{11c})R^{11d}$, або R^{8a} або R^{8b} , разом з, відповідно, R^{5d} або R^{5e} , можуть представляти C_{3-6} алкілен

(цей алкілен, як варіант, перервано атомом O та/або, як варіант, заміщено одним або більше C_{1-3} алкілами);

R^{11a} - R^{11d} незалежно, - H, C_{1-6} алкіл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, галоген, ціано, нітро та арил), арил, або R^{11c} та R^{11d} , разом, - C_{3-6} алкілен;

R^{12a} та R^{12b} , незалежно, - C_{1-6} алкіл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, галоген, ціано, нітро та арил) або арил;

D, у кожному випадку наявності тут, - безпосередній зв'язок або C_{1-6} алкілен;

X-O або S;

R^{9a} , у кожному випадку наявності тут, - C_{1-6} алкіл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, галоген, ціано, нітро, арил, $-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ та $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$) або арил;

R^{9b} , у кожному випадку наявності тут, - H або C_{1-6} алкіл;

R^{9c} та R^{9d} , незалежно, у кожному випадку наявності тут, - C_{1-6} алкіл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, галоген, ціано, нітро, арил та Het^6), арил або Het^7 , або R^{9c} - H;

R^2 - $-S(O)_2R^{3a}$, $-C(O)OR^{3b}$, $-C(O)R^{3c}$, $-C(O)N(R^{3d})(R^{3a})$ або $-S(O)_2N(R^{3f})(R^{3g})$;

R^{3a} - R^{3g} , незалежно, - C_{1-6} алкіл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, -E-арил, -E- Het^8 , $-C(O)R^{16a}$, $-C(O)OR^{16b}$ та $-C(O)N(R^{16c})R^{16d}$), арил або Het^9 , або R^{3c} та R^{3d} - R^{3g} , незалежно, - H;

R^{16a} - R^{16d} , незалежно, у кожному випадку наявності тут, - H, C_{1-6} алкіл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, арил та Het^{10}), арил, Het^{11} , або R^{16c} та R^{16d} , разом, - C_{3-6} алкілен, як варіант, перерваний атомом O;

E, у кожному випадку наявності тут, - безпосередній зв'язок або C_{1-4} алкілен;

Het^1 - Het^{11} , незалежно, - 5-12-членні гетероциклічні групи, що містять один або більше гетероатомів, вибраних з оксигену, нітрогену та/або сульфору, ці групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, оксо, галоген, ціано, нітро, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкоксил, арил, арилоксил, $-N(R^{17a})R^{17b}$, $-C(O)R^{17c}$, $-C(O)OR^{17d}$, $-C(O)N(R^{17e})R^{17f}$, $-N(R^{17g})C(O)R^{17h}$, $-S(O)_2N(R^{17i})R^{17j}$ та $-N(R^{17k})S(O)_2R^{17l}$;

R^{17a} - R^{17l} , незалежно, - C_{1-6} алкіл, арил або R^{17a} - R^{17k} , незалежно, - H;

A - C_{2-6} алкілен, як варіант, перерваний - $S(O)_2N(R^{18a})$, або $-N(R^{18b})S(O)_2$, та/або, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, галоген та аміно;

B - $-Z^1-[C(O)]_aC(H)(R^{19a})_b-$, $-Z^2-[C(O)]_cN(R^{19b})-$, $-Z^2-S(O)_n-$, $-Z^2-N(R^{18c})S(O)_2-$, $-Z^2-S(O)_2N(R^{18d})-$ або $-Z^2-O-$ (де 6 груп Z^1 або Z^2 приєднано до атому нітрогену, що з'єднаний з R^2);

Z^1 - безпосередній зв'язок або C_{1-4} алкілен, як варіант, перерваний $-N(R^{18a})S(O)_2-$ або $-S(O)_2N(R^{18f})-$;

Z^2 , у кожному випадку наявності тут, - C_{2-4} алкілен, як варіант, перерваний $-N(R^{18g})S(O)_2-$ або $-S(O)_2N(R^{18h})-$;

a, b та c, незалежно, - 0 або 1;

n - 0, 1 або 2;

$R^{18a} - R^{18h}$, незалежно, - H або C_{1-6} алкіл;

$R^{19a} - H$, або разом з одиничним замісником R^4 у позиції на фенільній або піридиній групі, що знаходиться у позиції орто- відносно позиції зв'язку групи B, $R^{19a} - C_{2-4}$ алкілен, як варіант, перерваний або закінчений O, S або $N(R^{20})$;

$R^{19b} - H$, C_{1-6} алкіл або, разом з одиничним замісником R^4 у позиції на фенільній або піридиній групі, що знаходиться у позиції орто- відносно позиції зв'язку групи B, $R^{19b} - C_{2-4}$ алкілен;

$R^{20} - H$ або C_{1-6} алкіл;

G - CH або N;

R^4 - один або більше можливих замісників, вибраних з групи: -OH, ціано, галоген, нітро, C_{1-6} алкіл (як варіант, закінчений $-N(H)C(O)OR^{21a}$), C_{1-6} алкоксил, $-N(R^{22a})R^{22b}$, $-C(O)R^{22c}$, $-C(O)OR^{22d}$, $-C(O)N(R^{22e})R^{22f}$, $-N(R^{22g})C(O)R^{22h}$, $-N(R^{22i})C(O)R^{22j}$, $-N(R^{22k})C(O)N(R^{22l})R^{22m}$, $-N(R^{22n})S(O)_2R^{21b}$, $-S(O)_2N(R^{22o})R^{22p}$, $-S(O)_2R^{21c}$, $-OS(O)_2R^{21d}$ та арил, а замісник R^4 у позиції на фенільній або піридиній групі, що знаходиться у позиції орто- відносно позиції зв'язку групи B може

(i) разом з R^{19a} , представляти C_{2-4} алкілен, як варіант, перерваний або закінчений O, S або $N(R^{20c})$, або

(ii) разом з R^{19b} , представляти C_{2-4} алкілен;

$R^{21a} - R^{21d}$ незалежно, представляти C_{1-6} алкіл;

R^{22a} та R^{22b} , незалежно, представляти H, C_{1-6} алкіл або, разом, представляти C_{3-6} алкілен, що дає 4-7-членне нітрогеномісне кільце;

$R^{22c} - R^{22o}$, незалежно, представляти H або C_{1-6} алкіл; та

$R^{41} - R^{46}$, незалежно, представляти H або C_{1-6} алкіл;

де кожний арил та арилоксил, якщо не вказане інше, як варіант, заміщений;

або її фармацевтично прийнятне похідне;

ці сполуки далі позначені як "сполуки винаходу".

Для запобігання невизначеності слід розуміти, що там, де у цьому описі група 'визначена вище', вказана група охоплює перше та найширше визначення а також кожне та усі з інших визначень для цієї групи.

Якщо не вказане інше, алкіл та алкоксил, що тут визначено, можуть мати лінійний ланцюг, або, коли є достатнє число (тобто мінімум три) атомів карбону мати розгалужений ланцюг, та/або бути циклічними. Крім того, коли є достатнє число (тобто мінімум чотири) атомів карбону, такі алкіл та алкоксил можуть також бути циклічними/ациклічними. Такі алкіл та алкоксил можуть також бути насиченими або, коли є достатнє число (тобто мінімум два) атомів карбону, бути ненасиченими та/або перерваними одним або більше атомами кисню та/або сульфуру. Якщо не вказане інше, алкіл та алкоксил можуть також бути заміщеними одним або більше галогенами, а особливо атоми фтору.

Якщо не вказане інше, алкілени, що тут визначено, можуть мати лінійний ланцюг або, коли є

достатнє число (тобто мінімум два) атомів карбону, мати розгалужений ланцюг. Такі ланцюги алкілену можуть також бути насиченими або, коли є достатнє число (тобто мінімум два) атомів карбону, бути ненасиченими та/або перерваними одним або більше атомами кисню та/або сульфуру. Якщо не вказане інше, алкілени можуть також бути заміщеними одним або більше атомами галогену.

Термін "арил", при застосуванні тут, охоплює C_{6-10} арил як-то феніл, нафтил тощо. Термін "арилокси", при застосуванні тут охоплює C_{6-10} арилоксили як-то феноксил, нафтоксил тощо. Для запобігання невизначеності, арилоксили, згадані тут, приєднані до рештки молекули через O-атом окси-групи. Якщо не вказане інше, арил та арилоксил можуть бути заміщеними одним або більше замісниками, охоплюючи -OH, галоген, ціано, нітро, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкоксил, $-N(R^{22a})R^{22b}$, $-C(O)R^{22c}$, $-C(O)OR^{22d}$, $-C(O)N(R^{22e})R^{22f}$, $-N(R^{22g})C(O)R^{22h}$, $-N(R^{22i})S(O)_2R^{21b}$, $-S(O)_2N(R^{22j})R^{22k}$, $-S(O)_2R^{21c}$, та/або $-OS(O)_2R^{21d}$ (де $R^{21b} - R^{21d}$ та $R^{22a} - R^{22o}$ визначені вище). Коли вони заміщені, арил та арилоксил переважно заміщені одним-трьма замісниками.

Термін "галоген", при застосуванні тут, охоплює флуор, хлор, бром та йод.

Het ($Het^1, Het^2, Het^3, Het^4, Het^5, Het^6, Het^7, Het^8, Het^9, Het^{10}$ та Het^{11}), що можна згадати охоплюють групи, що містять 1-4 гетероатоми (вибрані з кисню, нітрогену та/або сульфуру), у котрих загальне число атомів у кільцевій системі між 5 та 12. Het ($Het^1, Het^2, Het^3, Het^4, Het^5, Het^6, Het^7, Het^8, Het^9, Het^{10}$ та Het^{11}) можуть бути повністю насиченими, повністю ароматичними, частково ароматичними та/або біциклічними. Гетероциклічні групи, що можна згадати, охоплюють 1-азабіцикло[2,2,2]октаніл, бензимидазоліл, бензизоксазоліл, бензодіоксаніл, бензодіоксепаніл, бензодіоксоліл, бензофураніл, бензофуразаніл, бензоморфолініл, 2,1,3-бензоксадіазоліл, бензоксазиноніл, бензоксазолідиніл, бензоксазоліл, бензопіразоліл, бензо[e]піримідин, 2,1,3-бензотіадіазоліл, бензотіазоліл, бензотієніл, бензотриазоліл, хроманіл, хроменіл, цинолініл, 2,3-дигідробензимидазоліл, 2,3-дигідробензо[b]фураніл, 1,3-дигідробензо[c]фураніл, 2,3-дигідропіроло[2,3-b]піридиніл, діоксаніл, фураніл, гексагідропіримідиніл, гідантоїніл, імідазоліл, імідазо[1,2-a]піридиніл, імі-дазо[2,3-b]тіазоліл, індоліл, ізохінолініл, ізоксазоліл, малеїмідо, морфолініл, оксадіазоліл, 1,3-оксазинаніл, оксазоліл, фталазиніл, піперазиніл, піперидиніл, рігініл, піраніл, піразиніл, піразоліл, піридиніл, піримідиніл, піролідиноніл, піролідиніл, піролініл, піроло[2,3-b]піридиніл, піроло[5,1-b]піридиніл, піроло[2,3-c]піридиніл, піроліл, хіназолініл, хінолініл, сульфоланіл, 3-сульфоленіл, 4,5,6,7-тетрагідробензимидазоліл, 4,5,6,7-тетрагідробензопіразоліл, 5,6,7,8-тетрагідробензо[e]-піримідин, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, 3,4,5,6-тетрагідропіридиніл, 1,2,3,4-тетрагідропіримідиніл, 3,4,5,6-тетрагідропіримідиніл, тіадіазоліл, тіазолідиніл, тіазоліл, тієніл, тієно[5,1-c]піридиніл, тіохроманіл, триазоліл, 1,3,4-триазоло[2,3-b]піримідиніл тощо.

Значення Het^1 , що можна згадати, охоплюють 2,3-дигідробензо[b]фураніл, фураніл, імідазоліл, ізоксазоліл, піридиніл та тіазоліл.

Замісники на Het ($\text{Het}^1, \text{Het}^2, \text{Het}^3, \text{Het}^4, \text{Het}^5, \text{Het}^6, \text{Het}^7, \text{Het}^8, \text{Het}^9, \text{Het}^{10}$ та Het^{11}) можуть, де належно, бути локалізованими на будь-якому атомі у кільцевій системі, що містить гетероатом. Точка приєднання Het ($\text{Het}^1, \text{Het}^2, \text{Het}^3, \text{Het}^4, \text{Het}^5, \text{Het}^6, \text{Het}^7, \text{Het}^8, \text{Het}^9, \text{Het}^{10}$ та Het^{11}) може бути через будь-який атом у кільцевій системі, що містить (де належно) гетероатом, або атом на будь-якому конденсованому карбоциклічному кільці, що може бути частиною кільцевої системи. Het ($\text{Het}^1, \text{Het}^2, \text{Het}^3, \text{Het}^4, \text{Het}^5, \text{Het}^6, \text{Het}^7, \text{Het}^8, \text{Het}^9, \text{Het}^{10}$ та Het^{11}) можуть також бути у N- або S-окисненій формі.

Фармацевтично прийнятні похідні охоплюють солі та сольвати. Солі, котрі можна згадати, охоплюють кислотно-адитивні солі. Фармацевтично прийнятні похідні також охоплюють для оксабіспідину або (коли G-N) піридинільні нітрогени, C1-алкіл-четвертинні солі амонію та N-оксиди, за умови, що наявний N-оксид:

(a) жодний Het ($\text{Het}^1, \text{Het}^2, \text{Het}^3, \text{Het}^4, \text{Het}^5, \text{Het}^6, \text{Het}^7, \text{Het}^8, \text{Het}^9, \text{Het}^{10}$ та Het^{11}) не містить неокиснений S-атом; та/або

(b) n не дорівнює 0 коли B - $\text{Z}^2\text{-S(O)}_n$.

Сполуки винаходу можуть виявляють таутомерію. Усі таутомерні форми та їх суміші охоплені рамками винаходу.

Сполуки винаходу можуть також містити один або більше асиметричних атомів карбону та можуть тому виявляти оптичну та/або діастереоізомерію. Діастереоізомери можна розділяти звичайними способами, наприклад, хроматографією або фракційною кристалізацією. Різні стереоізомери можна виділяти розділенням рацемічної або іншої суміші сполук звичайними способами, наприклад, фракційною кристалізацією або ВЕРХ. Альтернативно потрібні оптичні ізомери можна отримувати реакцією належних оптично активних вихідних матеріалів в умовах, котрі не викликають рацемізацію або епімеризацію, або дериватизацію, наприклад, гомохіральною кислотою, а потім розділенням діастереоізомерних етерів звичайними способами (наприклад, ВЕРХ, хроматографією через силкагель). Усі стереоізомери охоплені рамками винаходу.

Скорочення наведені у кінці цього опису.

Переважає значення кожної змінної групи такі. Ці значення можна застосовувати де належно з будь-яким зі значень, визначень, пунктів формули винаходу, аспектів або втілень, визначених вище або далі. Зокрема, кожне можна застосовувати як індивідуальне обмеження найширшого визначення формули (I).

Конкретні значення кожної змінної групи такі. Ці значення можна застосовувати де належно з будь-яким зі значень, визначень, пунктів формули винаходу, аспектів або втілень, визначених вище або далі. Зокрема, кожне можна застосовувати як індивідуальне обмеження найширшого визначення формули (I).

R^1 - C₁₋₄алкіл, цей алкіл заміщений принаймні одним фенілом або феноксилом (обидва, як варіант, заміщені одним або більше з групи: галоген,

ціано, метил, метоксил, флуорметоксил, дифлуорметоксил або трифлуорметоксил);

A - безпосередній зв'язок або C₁-алкілен (як-то C₂алкілен);

B - безпосередній зв'язок, C₁-алкілен (як-то C₂алкілен), або C₁-алкоксил (як-то C₂алкоксил, де оксиген приєднано до фенілу, що, як варіант, заміщений R^4);

R^2 - $\text{-S(O)}_2\text{R}^{3a}$, -C(O)OR^{3b} , -C(O)R^{3c} або $\text{-C(O)N(R}^{3d})\text{R}^{3e}$;

R^{3a} - R^{3b} кожний незалежно, - гідроген або C₁-алкіл (як-то метил, етил, ізопропіл або пропіл);

G - карбон;

R^{41} - R^{46} - гідроген; a

R^4 - один або більше можливих замісників, вибраних з групи: ціано та/або галоген (як-то флуор), а замісник R^4 є у позиції на фенільній групі, що розташований орто- та/або пара- відносно позиції зв'язку групи B.

Переважає сполуки винаходу охоплюють сполуки, де:

R^1 - C₁₋₈ алкіл (цей алкіл, як варіант, заміщений одним або більше, вибраним з групи: галоген, арил (останній, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, галоген, ціано, нітро, C₁₋₅алкіл, C₁₋₄алкоксил (останні дві групи, як варіант, заміщені одним або більше атомами галогену), -C(O)R^{22c} та $\text{-S(O)}_2\text{R}^{21c}$), Het^1 , -C(O)R^{5a} , -OR^{5b} , $\text{-N(R}^6)\text{R}^{5c}$, $\text{-C(O)N(R}^{8a})\text{R}^{5d}$, $\text{-OC(O)N(R}^{8b})\text{R}^{5e}$, $\text{-S(O)}_2\text{R}^{9a}$, $\text{-S(O)}_2\text{N(H)R}^{9c}$ та $\text{-N(H)S(O)}_2\text{R}^{9d}$) або R^1 - -C(O)OR^7 , $\text{-C(O)N(R}^{8a})\text{R}^{5d}$ або $\text{-S(O)}_2\text{R}^{9a}$;

R^{5a} - R^{5e} незалежно, у кожному випадку наявності тут, - H, C₁₋₆алкіл (останній, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: ціано, нітро, як варіант, заміщений арил та, як варіант, заміщений арилоксил), арил (останній, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, галоген, ціано, нітро, $\text{N(R}^{22a})\text{R}^{22b}$ (де останні групи R^{22a} та R^{22b} , разом, - C₃₋₆алкілен), C₁₋₅алкіл та C₁₋₅алкоксил (останні дві групи, як варіант, заміщені одним або більше атомами галогену)), Het^3 , або R^{5d} , разом з R^{8a} , - C₄₋₅алкілен (цей алкілен, як варіант, перервано атомом O);

R^6 - H, C₁₋₆алкіл, як варіант, заміщений арил - C(O)R^{10a} , -C(O)OR^{10b} , $\text{-C(O)N(R}^{10c})\text{R}^{10d}$ або $\text{-S(O)}_2\text{R}^{10e}$;

R^{10a} , R^{10b} та R^{10e} , незалежно, - C₁₋₅алкіл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген та, як варіант, заміщений арил) або, як варіант, заміщений арил;

R^{10c} та R^{10d} , незалежно, - H або C₁₋₄алкіл;

R^7 - C₁₋₆алкіл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, як варіант, заміщений арил, C₁₋₄алкоксил та Het^4);

R^{8a} та R^{8b} , незалежно, - H, C₁₋₆алкіл (останній, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, ціано та нітро), - O- (як варіант, заміщений арил), -O- (як варіант, заміщений арилоксил), -D-Het^5 , $\text{-D-N(H)C(O)R}^{11a}$, -D-C(O)R^{11b} , або R^{8a} , разом з R^{5d} - C₄₋₅алкілен (цей алкілен, як варіант, перервано атомом O);

R^{11a} та R^{11d} , незалежно, - C_{1-4} алкіл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, ціано, нітро та, як варіант, заміщений арил) або, як варіант, заміщений арил;

D, у кожному випадку наявності тут, - безпосередній зв'язок або C_{1-4} алкілен;

R^{9a} - C_{1-6} алкіл (як варіант, заміщений одним або більше галогенами групи) або, як варіант, заміщений арил;

R^{9c} та R^{9d} , незалежно, у кожному випадку наявності тут, - C_{1-5} алкіл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, як варіант, заміщений арил та Het^6), як варіант, заміщений арил або Het^7 , або R^{9c} - H;

R^2 - $-S(O)_2R^{3a}$, $-C(O)OR^{3b}$, $-C(O)R^{3c}$ або $-C(O)N(R^{3d})R^{3e}$;

R^{3a} - R^{3e} , незалежно, - C_{1-5} алкіл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, як варіант, заміщений арил та Het^8), як варіант, заміщений арил або Het^9 , або R^{3d} - H;

Het^1 та Het^3 - Het^9 , незалежно, - 4-10-членні гетероциклічні групи, що містять 1-4 гетероатоми, вибрані з оксигену, нітрогену та/або сульфору, ці групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, оксо, галоген, ціано, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкоксил, феніл, $-N(H)R^{17a}$, $-C(O)R^{17c}$, $-N(H)C(O)R^{17h}$ та $-N(H)S(O)_2R^{17i}$;

R^{17a} , R^{17c} , R^{17h} та R^{17i} незалежно, - C_{1-4} алкіл або, як варіант, заміщений арил або R^{17a} , R^{17c} та R^{17h} , незалежно, - H;

A - C_{2-4} алкілен, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH та аміно;

B - $-Z^1$, $-Z^2-N(H)-$, $-Z^2-C(O)N(R^{19b})-$, $-Z^2-S(O)_2-$, $-Z^2-N(H)S(O)_2-$, $-Z^2-S(O)_2N(H)-$ або $-Z^2-O-$ (де останні 6 груп Z^2 приєднано до атому нітрогену, що з'єднаний з R^2);

Z^1 - безпосередній зв'язок або C_{1-4} алкілен;

Z^2 - C_{2-4} алкілен;

R^{19b} - H, C_{1-4} алкіл, або, разом з одиничним замісником R^4 у позиції на фенільній або піридинній групі, що знаходиться у позиції орто- відносно позиції зв'язку групи B, R^{19b} - C_{2-4} алкілен;

коли G - N, G знаходиться в орто- або, зокрема, пара-позиції відносно точки приєднання B;

коли $G-N_1R^4$ відсутній або є одиничною ціаногрупою;

R^4 відсутній (тобто представляє H) або є одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, ціано, галоген, нітро, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкоксил, $-C(O)N(R^{22e})R^{22f}$, та $-N(R^{22m})S(O)_2-C_{1-4}$ алкіл, або замісник R^4 у позиції на фенільній або піридинній групі, що знаходиться у позиції орто- відносно позиції зв'язку групи B може разом з R^{19b} , представляти C_{2-4} алкілен;

R^{21c} - C_{1-4} алкіл;

R^{22c} , R^{22e} , R^{22f} та R^{22m} , незалежно, - H або C_{1-4} алкіл;

R^{41} - R^{46} , незалежно, - H;

можливими замісниками на арилі та арилокси-лі є, якщо не вказане інше, один або більше замісників, вибраних з групи: галоген, ціано, нітро, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкоксил (останні дві групи, як варіант,

заміщені одним або більше атомами галогену), $-N(H)S(O)_2R^{21b}$ та $-S(O)_2N(H)R^{22o}$.

Більш переважні сполуки винаходу охоплюють сполуки, де:

R^1 - алкіл з лінійним чи розгалуженим ланцюгом, або є частиною циклічного/ациклічного алкілу C_{1-6} , цей алкіл, як варіант, перерваний оксигеном та/або заміщений: (i) одним або більше галогенами або OR^{5b} ; та/або (ii) одним вибраним з групи: феніл (останній, як варіант, заміщений одним або більше (наприклад, 1 - 3) замісниками, вибраними з групи: галоген, ціано, C_{1-4} алкіл, C_{1-3} алкоксил (останні дві групи, як варіант, заміщені одним або більше атомами галогену (наприклад, фтору)), $-C(O)-C_{1-3}$ алкіл та $-S(O)_2-C_{1-4}$ алкіл), Het^1 , $-C(O)R^{5a}$, $-N(R^6)JR^{5c}$, $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$, $-OC(O)N(H)R^{8b}$ та $-S(O)_2-C_{1-4}$ алкіл, або R^1 - $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$ чи $-S(O)_2-C_{1-5}$ алкіл;

Het^1 - 4- (наприклад, 5-)-10-членна гетероциклічна група, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з оксигену, нітрогену та/або сульфору, цю групу, як варіант, заміщено одним або більше (наприклад, 1-3) замісниками, вибраними з групи: галоген, C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкоксил та $-C(O)-C_{1-4}$ алкіл;

R^{5a} , R^{5b} та R^{5d} незалежно, - H, C_{1-5} алкіл, феніл (останній, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, галоген, ціано, піролідін-1-іл, C_{1-4} алкіл та C_{1-5} алкоксил (останній, як варіант, заміщений одним або більше атомами галогену (наприклад, фтору))), або Het^3 ;

R^{5c} - H або C_{1-5} алкіл (як варіант, заміщений фенілом або феноксилом, останні дві групи, як варіант, заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи: галоген, ціано та C_{1-2} алкіл);

Het^3 - 5-10-членна гетероциклічна група, що містить один або два гетероатоми, вибрані з групи: оксиген та нітроген, ця група, як варіант, заміщена одним або більше замісниками, вибраними з групи: оксо, C_{1-2} алкіл та $-C(O)-C_{1-4}$ алкіл;

R^6 - H_1 C_{1-4} алкіл, феніл (останній, як варіант, заміщений одною або більше ціаногрупами), $-C(O)O-C_{1-5}$ алкіл, $-C(O)N(R^{10c})R^{10d}$ або $-S(O)_2R^{10e}$;

R^{10c} та R^{10d} , незалежно, - H або C_{1-3} алкіл;

R^{10e} - C_{1-5} алкіл (як варіант, заміщений одним або більше атомами фтору) або феніл (як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, C_{1-3} алкіл та C_{1-3} алкоксил);

R^7 - C_{1-5} алкіл, як варіант, заміщений Het^4 ;

Het^4 - 5-10-членна гетероциклічна група, що містить один або два гетероатоми, вибрані з групи: оксиген та нітроген, ця група, як варіант, заміщена одним або більше замісниками, вибраними з групи: C_{1-2} алкіл та $-C(O)-C_{1-4}$ алкіл;

R^{8a} та R^{8b} , незалежно, - H, C_{1-5} алкіл або -D- (феніл), фенільна частина останнього, як варіант, заміщена одним або більше (наприклад, 1-3) замісниками, вибраними з групи: галоген, C_{1-3} алкіл та C_{1-3} алкоксил;

D - C_{1-3} алкілен (наприклад, CH_2 або $C(CH_3)_2$);

R^2 - $-S(O)_2R^{3a}$ або $-C(O)N(R^{3d})R^{3e}$;

R^{3a} - C_{1-4} алкіл (як варіант, заміщений фенілом або одним або більше атомами галогену (наприклад, фтору)), феніл (останній, як варіант, заміщений одним або більше (наприклад, 1-3) замісниками,

ками, вибраними з групи: галоген, C₁-залкіл та C₁-залкоксил) або Het⁹;

Het⁹ - 5-10-членна гетероциклічна група, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з ок-сигену, нітрогену та/або сульфуру, цю групу, як варіант, заміщено 1-3 замісниками, вибраними з групи: галоген, C₁-залкіл та C₁-залкоксил;

R^{3d} та R^{3e}, незалежно, - H або C₁-залкіл (ця остання група є фенілом або одним або більше атомами галогену (наприклад, флуору)), феніл (останній, як варіант, заміщений одним або більше (наприклад, 1-3) замісниками, вибраними з групи: галоген, C₁-залкіл та C₁-залкоксил);

A-C₂ н-алкілен або C₃н-алкілен, ця остання група, як варіант, заміщена у 2-позиції відносно точки приєднання до N-атому оксабіспідину, -OH;

B - -Z¹-, -Z²-N(H)-, -Z²-C(O)N(R^{19b})-, -Z²-S(O)₂- або -Z²-O- (де останні 4 групи, Z² приєднано до атому нітрогену, що з'єднаний з R²);

Z¹ - C₁-алкілен;

Z² - C₂₋₃ алкілен;

R^{19b}, разом з одиничним замісником R⁴ у позиції на фенільній або піридинській групі, що знаходиться у позиції орто- відносно позиції зв'язку групи B, представляє C₂₋₃ алкілен;

G - CH;

R⁴ відсутній (тобто представляє H) або представляє одну або дві ціаногрупи в орто-позиції та/або, зокрема, пара-позиції відносно точки приєднання групи B, або альтернативно, коли B - -Z²-C(O)N(R^{19b})-;

(i) R⁴-замісник у позиції на фенільній або піридинській групі, що знаходиться у позиції орто- відносно позиції зв'язку групи B може разом з R^{19b} представляти C₂₋₃ алкілен, та

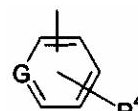
(ii) R⁴ може крім того представляти нітрогрупу у пара-позиції відносно точки приєднання групи B.

Конкретні сполуки винаходу охоплюють, наприклад, сполуки формули I, або їх фармацевтично-прийнятні солі, де, якщо не вказане інше, кожна з кожної змінної групи має будь-яке зі значень, визначених вище або у параграфах (a) - (d) далі:

(a) R¹ - C₁-C₅ алкіл, (як-то метил, етил, пропіл, бутіл, пропіл або пентил), що, як варіант, заміщено групою, вибраною з групи: феніл, 2-ціанофеніл, 4-ціанофеніл, 2,4-диціанофеніл, 2,6-диметилфеніл, 3-метоксифеніл, 4-метоксифеніл, 4-ацетилфеніл, 2-флуорфеніл, 3-флуорфеніл, 4-флуорфеніл, 4-хлорфеніл, 2,4-дифлуорфеніл, 3-піридин, 4-піридин, 2-хлор-3-піридин, 6-метокси-3-піридин, 2,6-дихлор-4-піридин, 4,5-диметил-2-фуран, 3-трифлуорметилфеніл, 4-трифлуорметилфеніл, 4-хлорфеніл, 4-(дифлуорметоксил)феніл, 4-(метилсульфоніл)феніл, 2,5-дихлорфеніл, 3,5-диметил-4-ізоксазол, 2,4-диметил-5-(1,3-тіазол), (1-метил-2-(1H-імідазол), 2,6-диметилфеніл, 4-трет-бутилфеніл, або 2-флуор-4-(трифлуорметил)феніл; та/або, як варіант, перерваний або закінчений атомом оксигену;

(b) R⁴¹ - R⁴⁶ - гідрогени;

(c) R² - метилсульфоніл, амінокарбоніл, N,N-диметиламінокарбоніл, фенілсульфоніл, етилсульфоніл, N-метиламінокарбоніл, трифлуорметилсульфоніл, ацетил, або ізопропілсульфоніл;



(d) група R⁴ - феніл, 2-ціанофеніл, 3-ціанофеніл, 4-ціанофеніл, 2-флуорфеніл, 3-флуорфеніл, 4-флуорфеніл, 4-(дифлуорметоксил)феніл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, або 4-хлорфеніл.

Зокрема переважні сполуки винаходу охоплюють сполуки, де:

R¹ - C₁₋₆алкіл з лінійним чи розгалуженим ланцюгом, або є частиною циклічного/ациклічного C₁₋₆алкілу, цей алкіл, як варіант, перерваний оксигеном та/або заміщений групою: (i) одним або більше галогенами або OR^{5b}; та/або (ii) одним вибраним з групи: феніл (останній, як варіант, заміщений одним або більше (наприклад, 1 - 3) замісниками, вибраними з групи: галоген, ціано, C₁₋₄алкіл (наприклад, метил або C₄алкіл як-то трет-бутил), C₁₋₂алкоксил (ці C₁₋₄алкіл та C₁₋₂алкоксил, як варіант, заміщені одним або більше атомами галогену (наприклад, флуору)), -C(O)-C₁₋₂алкіл та -S(O)₂-C₁₋₂алкіл), Het¹, -C(O)R^{5a}, -N(R⁶)R^{5c}, -C(O)N(H)R^{8a} та -S(O)₂-C₁₋₄алкіл;

Het¹ - 5- чи 6-членна гетероциклічна група, що містить 1 чи 2 гетероатоми, вибрані з оксигену, нітрогену та/або сульфуру, цю групу, як варіант, заміщено одним або більше (наприклад, 1 або 2) замісниками, вибраними з групи: галоген (наприклад, хлор), C₁₋₂алкіл та C₁₋₂алкоксил;

R^{5a} та R^{5b}, незалежно, - феніл, як варіант, заміщений 1-3 замісниками, вибраними з групи: галоген, C₁₋₂алкіл та C₁₋₂алкоксил;

R^{5c} - C₁₋₃алкіл, заміщений фенілом або фенокситом (останні дві групи, як варіант, заміщені однією або двома ціаногрупами);

R⁶ - H, C₁₋₄алкіл, -C(O)O-C₁₋₅алкіл - C(O)N(R^{10c})R^{10d} або -S(O)₂R^{10e};

R^{10c} та R^{10d}, незалежно, - H або C₁₋₂алкіл (наприклад, метил);

R^{10e} - C₁₋₃ алкіл (як варіант, заміщений одним або більше атомами флуору);

R^{8a} - C₁₋₄алкіл (наприклад, трет-бутил) або -O- (феніл);

R² - -S(O)₂R^{3a} або -C(O)N(R^{3d})R^{3e};

R^{3a} - C₁₋₂алкіл (як варіант, заміщений фенілом або одним або більше атомами галогену (наприклад, флуору));

R^{3d} та R^{3e}, незалежно, - H або C₁₋₂алкіл (наприклад, метил); A-C₂ або C₃н-алкілен;

B - -Z¹- або -Z²-O- (де остання група Z² приєднана до атому нітрогену, що з'єднаний з R²);

Z¹ - C₁-алкілен;

Z² - C₂₋₃н-алкілен (наприклад, C₂н-алкілен);

R⁴ відсутній (тобто представляє H) або є ціаногрупою у пара-позиції відносно точки приєднання групи B.

Особливо переважні сполуки винаходу охоплюють сполуки, де:

R¹ - C₁₋₃алкіл з лінійним чи розгалуженим ланцюгом, заміщений OR^{5b}, феніл (останній, як варіант, заміщений одним або двома замісниками, вибраними з групи: галоген (наприклад, флуор або хлор), ціано, трет-бутил, метил, метоксил (останній

дві групи, як варіант, заміщені 1-3 атомами флуору), $-C(O)CH_3$ та $-S(O)_2CH_3$, Het^1 , $-C(O)R^{5a}$, $-N(R^6)R^{5c}$, $-N(H)C_{3-4}alkil$ або $-C(O)N(H)R^{8a}$;

Het^1 - ароматична 5- чи 6-членна гетероциклічна група, що містить 1 чи 2 гетероатоми, вибрані з кисню, нітрогену та/або сульфуру, цю групу, як варіант, заміщено одним або двома замісниками, вибраними з групи: хлор, метил та метоксил;

R^{5a} та R^{5b} , незалежно, - феніл, як варіант, заміщений одним або двома метилами чи метоксимами;

R^{5c} - H або бензил;

R^6 - $-C(O)O-C_{3-4}alkil$, $-C(O)N(R^{10c})R^{10d}$ або $-S(O)_2CH_3$;

R^{10c} та R^{10d} , незалежно, - метил або, переважно, H;

R^{8a} - трет-бутил, CH_2 -феніл або $C(CH_3)_2$ -феніл;

R^2 - $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)N(H)CH_3$, $-C(O)NH_2$, або, зокрема, $-S(O)_2CH_3$;

A - $-(CH_2)_2$;

B - $-(CH_2)_{1-3}$ (наприклад, $-CH_2$ або $-(CH_2)_3$) або $-(CH_2)_2O$ - (в останній групі частину $-(CH_2)_2$ приєднано до атому нітрогену, що з'єднаний з R^2).

Переважні сполуки винаходу охоплюють сполуки з прикладів, розкритих далі. У цьому відношенні переважні сполуки винаходу, що можна згадати, охоплюють:

(i) трет-бутил 2-(7-{2-[[2-(4-ціанофеноксил)етил](метилсульфоніл)аміно]етил}-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]карбамат;

(ii) трет-бутил 2-[7-(2-{(амінокарбоніл)[2-(4-ціанофеноксил)етил]аміно}етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил]карбамат;

(iii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-{7-[2-(4-метоксифеніл)-2-оксоетил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]метансульфонамід;

(iv) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-{7-[2-(4-метоксифеніл)-2-оксоетил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил]сечовина;

(v) N-[2-(7-бензил-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]-N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]метансульфонамід;

(vi) N-[2-(7-бензил-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]-N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]сечовина;

(vii) 2-[7-(2-{(амінокарбоніл)[2-(4-ціанофеноксил)етил]аміно}етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]-N-(трет-бутил)ацетамід;

(viii) 2-[7-(2-{(амінокарбоніл)[2-(4-ціанофеноксил)етил]аміно}етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]-N-бензилацетамід;

(ix) 2-[7-(2-{(амінокарбоніл)[2-(4-ціанофеноксил)етил]аміно}етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]-N-(1-метил-1-фенілетил)ацетамід;

(x) N-(трет-бутил)-2-(7-{2-[[2-(4-ціанофеноксил)етил](метилсульфоніл)аміно]етил}-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)ацетамід;

(xi) N-бензил-2-(7-{2-[[2-(4-ціанофеноксил)етил](метилсульфоніл)аміно]етил}-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)ацетамід;

(xii) 2-(7-{2-[[2-(4-ціанофеноксил)етил](метилсульфоніл)аміно]етил}-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)-N-(1-метил-1-фенілетил)ацетамід;

(xiii) трет-бутил 2-(7-{2-[[3-(4-ціанофеніл)пропіл](метилсульфоніл)аміно]етил}-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]карбамат;

(xiv) N-(трет-бутил)-2-(7-{2-[[3-(4-ціанофеніл)пропіл](метилсульфоніл)аміно]етил}-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)ацетамід;

(xv) N-[2-(7-бензил-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]-N-[3-(4-ціанофеніл)пропіл]метансульфонамід;

(xvi) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-{7-[2-(2,6-диметилфеноксил)етил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил]сечовина;

(xvii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-{7-[2-(4-ціанофеніл)етил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил]сечовина;

(xviii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-{7-[2-(4-метоксифеніл)етил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил]сечовина;

(xix) N-(2-{7-[2-(4-ацетилфеніл)етил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)-N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]сечовина;

(xx) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-{7-[2-(фенілетил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил]сечовина;

(xxi) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-{7-[2-(3-флуорфеніл)етил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил]сечовина;

(xxii) N-(2-{7-[(2-хлорпіридин-3-іл)метил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)-N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]метансульфонамід;

(xxiii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-{7-[(6-метоксипіридин-3-іл)метил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил]метансульфонамід;

(xxiv) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-{7-[(4,5-диметил-2-фурил)метил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил]метансульфонамід;

(xxv) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-{7-(4-флуорбензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил]метансульфонамід;

(xxvi) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-{7-[4-(трифлуорметил)бензил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил]метансульфонамід;

(xxvii) N-[2-(7-(4-хлорбензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил]-N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]метансульфонамід;

(xxviii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-{7-[4-(дифлуорметоксил)бензил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил]метансульфонамід;

(xxix) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-{7-[4-(метилсульфоніл)бензил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил]метансульфонамід;

(xxx) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-{7-(2-флуорбензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил]метансульфонамід;

(Ixi) N-бензил-N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}бензолсульфонамід;

(Ixx) N-(4-ціанобензил)-N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}метансульфонамід;

(Ixxi) N-(2-ціанобензил)-N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}метансульфонамід;

(Ixxii) N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}-N-(4-флуорбензил)метансульфонамід;

(Ixxiii) N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}-N-(3-флуорбензил)метансульфонамід;

(Ixxiv) N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}-N-[4-(дифлуорметоксил)бензил]метансульфонамід;

(Ixxv) N-(4-хлорбензил)-N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}метансульфонамід;

(Ixxvi) N-бензил-N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}етансульфонамід;

(Ixxvii) N-бензил-N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}-N'-метилсечовина;

(Ixxviii) N-бензил-N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}-N',N'-диметилсечовина;

(Ixxix) N-бензил-N-(2-{7-[2-(4-ціанофеніл)етил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)метансульфонамід;

(Ixxx) N-бензил-N-(2-{7-[2-(2,4-диціанофеноксил)етил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)метансульфонамід;

(Ixxxi) N-бензил-N-(2-{7-[3-(4-ціанофеноксил)пропіл]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)метансульфонамід;

(Ixxxii) N-бензил-N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}-1,1,1-трифлуорметансульфонамід;

(Ixxxiii) N-бензил-N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}ацетамід;

(Ixxxiv) N-бензил-N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}сечовина;

(Ixxxv) N-бензил-N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}пропан-2-сульфонамід; та

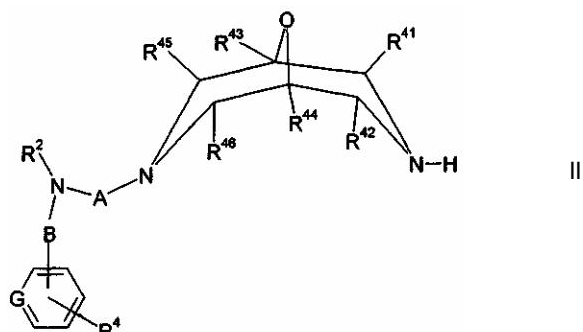
(Ixxxvi) N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}-N-(4-флуорбензил)сечовина;

або їх фармацевтично прийнятні похідні.

Отримання

Згідно з винаходом також запропоновано спосіб отримання сполук формули I, котрий полягає у:

(а) реакції сполуки формули II,

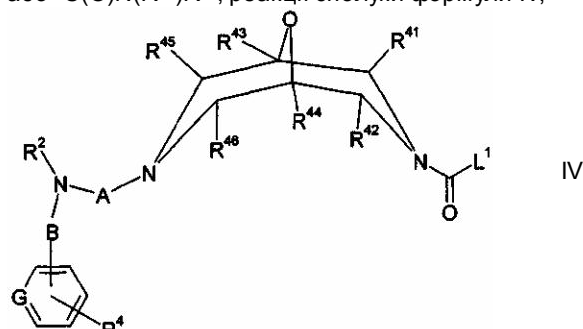


де R^2 , R^4 , R^{41} - R^{46} , A, B та G визначені вище, зі сполукою формули III, R^1-L^1

III

де L^1 - відщеплювана група, як-то галоген, алкансульфонат, перфлуоралкансульфо-нат, аренсульфонат, $-OC(O)XR^7$, імідазол або $R^{23}O-$ (де R^{23} , наприклад, - C_{1-10} алкіл або арил, ці групи, як варіант, заміщені одним або більше галогенами або нітрогрупами), а X, R^1 та R^7 визначені вище, наприклад, при температурі між кімнатною та температурою кипіння під зворотним холодильником у присутності придатної основи (як-то триетиламін, калій карбонат або гідрокарбонат, як-то натрій гідрокарбонат) та належного розчиннику (як-то дихло-рметан, хлороформ, ацетонітрил, N,N-диметилформамід, ТГФ, толуол, вода, нижчий алкіл-спирт (як-то етанол) або їх суміші);

(b) для сполуки формули I, де R^1 - $-C(O)XR^7$ або $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$, реакції сполуки формули IV,



де R^2 , R^4 , R^{41} - R^{46} , A, B, G та L^1 визначені вище, зі сполукою формули V, $R^{24}-H$

V

де R^{24} - $-XR^7$ або $-N(R^{8a})R^{5d}$, а R^{5d} , R^7 , R^{8a} та X визначені вище, наприклад, в умовах, подібним описаним вище (спосіб етапу (а));

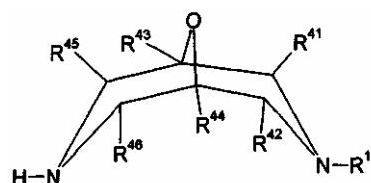
(с) для сполуки, де R^1 - $-C(O)N(H)R^{8a}$, реакції сполуки формули II, яку визначено вище, зі сполукою формули VI,

$R^{8a}-N=C=O$

VI

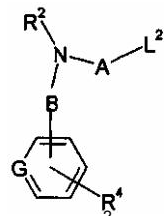
де R^{8a} визначено вище, наприклад, при температурі між 0°C та температурою кипіння під зворотним холодильником у присутності належного органічного розчиннику (як-то дихло-рметан), або твердо-фазним синтезом в умовах, відомих фахівцям;

(d) реакції сполуки формули VII,



VII

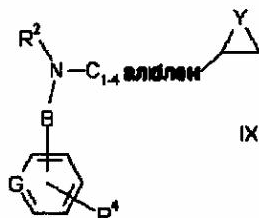
де R^1 та $R^{41} - R^{46}$ визначені вище, зі сполукою формули VIII,



VIII

де L^2 - відщеплювана група, як-то галоген, алкансульфонат (як-то мезилат), перфлуоралкансульфонат або аренсульфонат (як-то бензолсульфонат, 2- або 4-нітробензолсульфонат або, зокрема, толуолсульфонат), а R^2 , R^4 , A, B та G визначені вище, наприклад, при підвищеній температурі (як-то між 35°C та температурою кипіння під зворотним холодильником) у присутності придатної основи (як-то триетиламін або калій карбонат) та належного органічного розчиннику (як-то ацетонітрил, дихлорметан, хлороформ, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамід, нижчого алкіл-спирту (як-то етанол), ізопропілацетат або їх суміші);

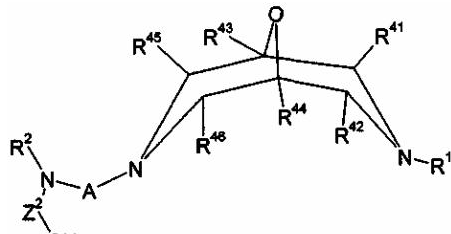
(е) для сполуки формули I, де A - C_{3-6} алкілен, заміщений у 2-позиції (відносно N-атому оксабіспідину), -OH або аміно, реакції сполуки формули VII, яку визначено вище, зі сполукою формули IX,



IX

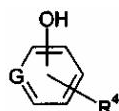
або її захищеним похідним, де Y - O або NH та R^2 , R^4 , B та G визначені вище, наприклад, при підвищеній температурі (наприклад, при температурі між 60°C та температурою кипіння під зворотним холодильником) у присутності придатного розчиннику (як-то нижчого алкіл-спирту (як-то IPA), ацетонітрил, або суміш нижчого алкіл-спирту та води);

(f) для сполуки формули I, де B - $-\text{Z}^2-\text{O}-$, реакції сполуки формули X,



X

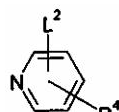
де R^1 , R^2 , $R^{41} - R^{46}$, A та Z^2 визначені вище, зі сполукою формули XI,



XI

де R^4 та G визначені вище, наприклад, в умовах реакції Міцунобу, наприклад, при температурі між зовнішньою (як-то 25°C) та температурою кипіння під зворотним холодильником у присутності похідного третинного фосфіну (як-то трибутилфосфін або трифенілфосфін), азодикарбоксилату (як-то діетилазодикарбоксилат або 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин) та належного органічного розчиннику (як-то дихлорметан або толуол);

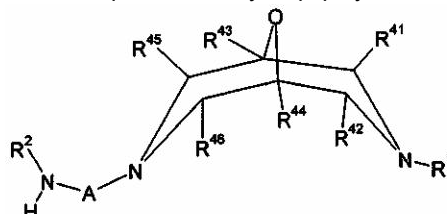
(g) для сполуки формули I, де G - N та B - $-\text{Z}^2-\text{O}-$, реакції сполуки формули X, яку визначено вище, зі сполукою формули XII,



XII

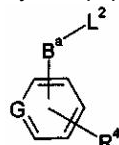
де R^4 та L^2 визначені вище, наприклад, при температурі між 10°C та температурою кипіння під зворотним холодильником у присутності придатної основи (як-то натрій гідрид) та належного розчиннику (як-то N,N-диметилформамід);

(h) для сполуки формули I, де B визначено вище, за винятком того, що він не є безпосереднім зв'язком, реакції сполуки формули XIII,



XIII

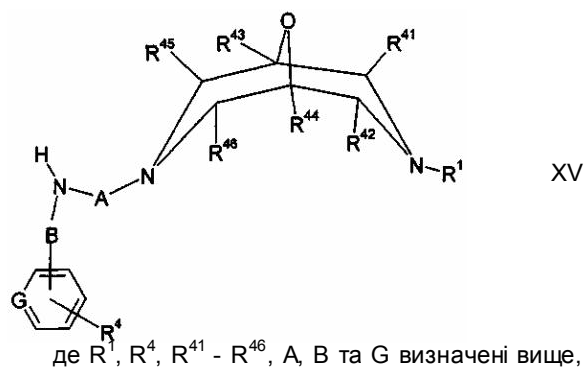
де R^1 , R^2 , $R^{41} - R^{46}$ та A визначені вище, зі сполукою формули XIV,



XIV

де $B^1 - B_1$ що визначено вище, за винятком того, що він не є безпосереднім зв'язком, а R^4 , G, та L^2 визначені вище, наприклад, при підвищеній температурі (як-то між 35°C та температурою кипіння під зворотним холодильником) у присутності придатної основи (як-то три-етиламін або калій карбонат) та належного органічного розчиннику (як-то ацетонітрил, дихлорметан, хлороформ, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамід, нижчий алкіл-спирт (як-то етанол), ізопропілацетат або їх суміші);

(i) реакції сполуки формули XV,



де $R^1, R^4, R^{41} - R^{46}, A, B$ та G визначені вище, зі сполукою формули XVI,

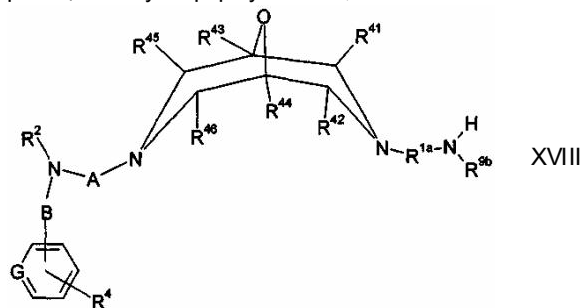
R^2-L^3 XVIII

де L^3 - придатна відщеплювана група (як-то галоген, $-OS(O)_2R^{3a}$, $-OC(O)OR^{3b}$, $-OC(O)R^{3c}$ або $-NH_2$), та R^2 визначено вище, наприклад, в умовах, відомих фахівцям (як-то: (1) коли $R^2 - -S(O)_2R^{3a}$, $-C(O)N(R^{3d})(R^{3e})$ або $S(O)_2N(R^{3f})(R^{3g})$, а L^3 - галоген або $-OS(O)_2R^{3a}$, реакції при температурі між підззовнішньою (як-то $0-10^\circ C$) та зовнішньою температурою (як-то $20-30^\circ C$) у присутності придатної основи (як-то триетиламін) та належного розчиннику (як-то ДХМ, $CHCl_3$, ацетонітрил, ДМФ, ТГФ, толуол, або їх суміші);

(j) для сполуки формули I, де $R^2 - -C(O)N(H)R^{3d}$, реакції сполуки формули XV, яку визначено вище, зі сполукою формули XVII $O=C=N-R$

де R - моновалентний катіон металу (як-то катіон лужного металу, як-то іон калію) або $R - R^{3d}$, що визначено вище, за винятком того, що він не є H , наприклад, в умовах, відомих фахівцям (як-то коли R - іон калію, реакції при зовнішній температурі (як-то $15-30^\circ C$) у присутності придатної кислоти (як-то оцтової кислоти) та належного розчиннику (як-то 1,4-діоксан, вода або їх суміш);

(k) для сполуки формули I, де $R^1 - C_{1-12}$ алкіл, заміщений одним або більше замісниками, що визначено вище у відношенні R^1 , ці замісники представляють чи охоплюють $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$, реакції сполуки формули XVIII,



де $R^{1a} - C_{1-12}$ алкілен, ця група, як варіант, заміщена одним або більше замісниками, що визначено вище у відношенні R^1 , та $R^2, R^4, R^{9b}, R^{41} - R^{46}, A, B$ та G визначені вище, зі сполукою формули XIX,

$L^2-S(O)_2R^{9d}$ XIX

де R^{9d} та L^2 визначені вище, наприклад, в умовах, що відомі фахівцям (як-то при зовнішній температурі (як-то від 15 до $30^\circ C$) у присутності придатної основи (як-то триетиламін, калій карбонат

або натрій гідрокарбонат) та належного розчиннику (як-то ДХМ, $CHCl_3$, ацетонітрил, ДМФ, ТГФ, толуол, або їх суміші);

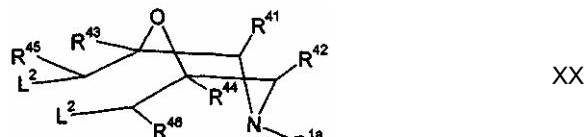
(l) для сполуки формули I, де $R^1 - C_{1-12}$ алкіл, заміщений одним або більше замісниками, що визначено вище у відношенні R^1 , ці замісники представляють чи охоплюють $-S(O)_2N(R^{9b})R^{9c}$ або $-N(R^{9b})S(O)_2R^{9d}$, реакції сполуки формули II, яку визначено вище, зі сполукою формул XIXA або XIXB,

$L^1-R^{1a}-SO_2-N(R^{9b})R^{9c}$ XIXA

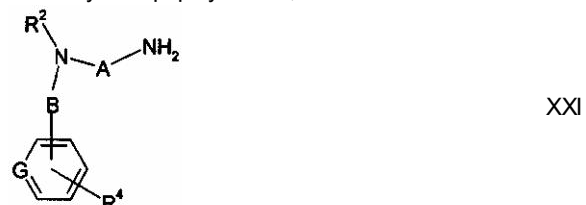
$L^1-R^{1a}-N(R^{9b})-SO_2-R^{9d}$ XIXB

де $L^1, R^{1a}, R^{9b}, R^{9c}$ та R^{9d} визначені вище, наприклад, в умовах, що відомі фахівцям, (як-то при температурі між зовнішньою та температурою кипіння під зворотним холодильником у присутності придатної основи (як-то триетиламін, калій карбонат або натрій гідрокарбонат) та належного розчиннику (як-то ДХМ, $CHCl_3$, ацетонітрил, ДМФ, ТГФ, толуол, або їх суміші);

(m) для сполуки формули I, де $R^1 - -C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$ або $-S(O)_2R^{9a}$, реакції сполуки формули XX,



де $R^{1a} - -C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^{8a})R^{5d}$ або $-S(O)_2R^{9a}$ та $R^{5d}, R^7, R^{8a}, R^{9a}, R^{41} - R^{46}$ та L^2 визначені вище, зі сполукою формули XXI,



де R^2, R^4, A, B та G визначені вище, наприклад, при температурі між кімнатною та температурою кипіння під зворотним холодильником у присутності придатної основи (як-то натрій гідрокарбонат або калій карбонат) та належного органічного розчиннику (як-то ацетонітрил);

(n) для сполук формули I, котрі є N-оксидними похідними оксабіспідину, окиснення відповідного нітрогену оксабіспідину відповідної сполуки формули I, у присутності придатного окиснику (як-то мХПБК), наприклад, при $0^\circ C$ у присутності придатного органічного розчиннику (як-то дихлорметан);

(o) для сполук формули I, котрими є похідні C_{1-4} алкіл-четвертинної солі амонію, де алкіл приєднано до нітрогену оксабіспідину, реакції на нітрогені оксабіспідину, відповідної сполуки формули I зі сполукою формули XXII,

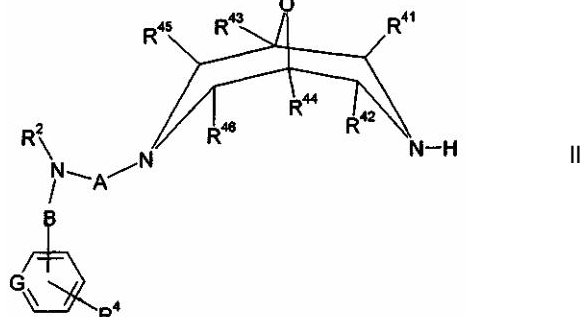
$R^{25}-L^4$ XXII

де $R^{25} - C_{1-4}$ алкіл, а L^4 - відщеплювана група, як-то галоген, алкансульфонат або аренсульфонат, наприклад, при кімнатній температурі у присутності належного органічного розчиннику (як-то N,N-диметилформамід), з наступною очисткою (наприклад, ВЕРХ) у присутності придатного по-стачальнику проти-іону (як-то NH_4OAc);

(о) перетворення одного замісника R^4 у ще один способами, добре відомими фахівцям;

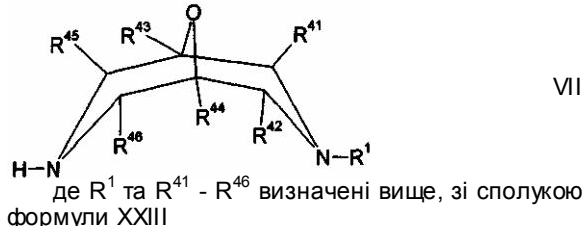
(р) уведення одного або більше (наступних) замісників R^4 в ароматичне кільце способами, добре відомими фахівцям (як-то хлорування);

(q) для сполуки формули I, де R^1 - C_{1-12} алкілен, ця група, як варіант, заміщена одним або більше замісниками, що визначено вище у відношенні R^1 , реакції сполуки формули II

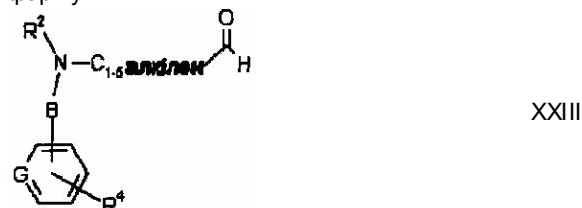


де R^2 , R^4 , R^{41} - R^{46} , A, B та G визначені вище, з належним альдегідом, наприклад, в умовах, що є відомими фахівцям (наприклад, при кімнатній температурі, як-то від 15 до 30°C) у присутності відновнику (як-то натрій ціаноборогідрид, натрій триацетоксиборогідрид, або подібні сполуки) та належного розчиннику (як-то 1,2-дихлоретан, дихлоретан, метанол, етанол або їх суміші);

(г) реакції сполуки формули VII



де R^1 та R^{41} - R^{46} визначені вище, зі сполукою формули XXIII



де R^2 , R^4 , B та G визначені вище, наприклад, в умовах, що є відомими фахівцям (наприклад, при кімнатній температурі, як-то від 15 до 30°C) у присутності відновнику (як-то натрій ціаноборогідрид, натрій триацетоксиборогідрид, або подібна гібридна сполука) та належного розчиннику (як-то 1,2-дихлоретан, дихлоретан, метанол, етанол або їх суміші); або

(s) зняття захисту із захищеного похідного сполуки формули I, що визначено вище.

Сполуки формул II, IV, VII, VIII, IX, X, XIII, XV, XVIII, XX та XXI можна отримувати способами, описаними у [WO 01/28992, WO 02/28863, WO 02/28864, WO 02/83690 та WO 02/83691], чи аналогічно, розкриття цих документів уведені як посилання.

Сполуки формул III, V, VI, XI, XII, XIV, XVI, XVII, XIX, XIXA, XIXB, XXII та їх похідні, комерційно доступні, відомі з літератури, або їх можна отримувати

аналогічно способам, описаними тут, або звичайними способами синтезу, стандартними способами, з легко доступних вихідних матеріалів, застосовуючи належні реагенти та умови реакції.

Замісники на арилі (наприклад, фенілі) та (при належності) гетероциклічних групах у сполуках, визначених тут, можна перетворити в інші заявлені замісники способами, добре відомими фахівцям, наприклад, гідроксил можна перетворити в алкоксил, феніл можна галогенувати для отримання галогенфенілу, нітро можна відновлювати для отримання аміно, галоген можна замінювати ціано, тощо.

Фахівцю також зрозуміло, що різні взаємоперетворення та перетворення стандартних замісників або функціональних груп у деяких сполуках формули I даватимуть інші сполуки формул I., наприклад, карбоніл можна відновлювати до гідроксилу або алкілену, а гідроксил можна перетворити в галоген.

Сполуки винаходу можна виділяти з їх реакційних сумішей звичайними способами.

Фахівцям зрозуміло, що в описаних вище способах, функціональні групи інтермедіатів можуть бути захищеними або можуть потребувати захисту захисними групами.

Функціональні групи, котрі бажано захищати, охоплюють гідроксил, аміно та карбоксильні. Придатні захисні групи для гідроксилу охоплюють триалкілсиліл та діарилалкілсиліли (наприклад, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл або триметилсиліл), тетрагід-ропіраніл та алкілкарбоніл (наприклад, метил- та етилкарбоніл). Придатні захисні групи для аміно охоплюють бензил, сульфонамідо (наприклад, бензолсульфонамідо), трет-бутилоксикарбоніл, 9-флуореніл-метоксикарбоніл або бензилоксикарбоніл. Придатні захисні групи для амідино та гуанідино охоплюють бензилоксикарбоніл. Придатні захисні групи для карбоксильної групи охоплюють d-е алкілові або бензилові естери.

Захист та зняття захисту функціональних груп можна проводити до або після будь-якого з описаних вище реакційних етапів. Захисні групи можна видаляти способами, котрі добре відомі фахівцям та описані далі.

Застосування захисних груп повністю описано у ["Protective Groups in Organic Chemistry", edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973), та "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999)].

Фахівцям зрозуміло, що для отримання сполук винаходу альтернативним та у деяких випадках більш легким чином індивідуальні етапи способів, згаданих тут, можна проводити у відмінному порядку, та/або індивідуальні реакції можна проводити на відмінних етапах загального шляху (тобто замісники можна додавати до відмінних інтермедіатів та/або хімічні перетворення проводити на інтермедіатах, відмінних від інтермедіатів, асоційованих вище з конкретною реакцією). Це залежатиме серед іншого від факторів, як-то природа інших наявних функціональних груп, зокрема субстрату, здатність до прийняття ключових інтермедіатів та стратегії захисних груп (якщо це

має місце). Безумовно, тип застосовуваної хімії впливатиме на вибір реагенту, що застосовано у вказаних етапах синтезу, потреби та типу захисних груп, що застосовують, та послідовності синтезу.

Фахівцям також зрозуміло, що хоча деякі захищені похідні сполук формули I, котрі можна отримувати до етапу кінцевого зняття захисту, можуть не виявляти фармакологічної активності як такі, їх можна застосовувати парентерально або перорально та вони далі можуть метаболізуватися в організмі з утворенням сполук винаходу, котрі є фармакологічно активними. Такі похідні можна тому описати як "проліки". Більш того, деякі сполуки формули I можуть діяти як проліки інших сполук формули I.

Усі проліки сполук формули I охоплені рамками винаходу.

Деякі з інтермедіатів, згаданих вище є новими. Згідно з наступним аспектом винаходу тому запропоновано: (a) сполуку формули II, що визначено вище, або її захищене похідне; (b) сполуку формули IV, або її захищене похідне; (c) сполуку формули VIII, або її захищене похідне; (d) сполуку формули IX, або її захищене похідне; (e) сполуку формули X, або її захищене похідне; (f) сполуку формули XIII, або її захищене похідне; (g) сполуку формули XV, або її захищене похідне, за умови, що A перервано $-S(O)_2N(R^{18a})-$ або $-N(R^{18b})S(O)_2-$ та/або B - $-Z^1-[C(O)]_aC(H)(R^{19a})-$, $-Z^2-[C(O)]_cN(R^{19b})-$, $-Z^2-N(R^{18c})S(O)_2-$ або $-Z^2-S(O)_2N(R^{18d})-$, де R^{19a} не є H, а R^{19b} не є H або C_{1-6} алкіл; (h) сполуку формули XVII, або її захищене похідне; та (i) сполуку формули XXI, або її захищене похідне.

Медичне та фармацевтичне застосування

Сполуки винаходу є корисними внаслідок того, що вони виявляють фармакологічну активність. Вони тому показані як фармацевтичні.

Таким чином, згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуки винаходу для застосування як фармацевтичних.

Зокрема, сполуки винаходу виявляють міокардальну електрофізіологічну активність, наприклад, як продемонстровано в описаному нижче тесті.

Сполуки винаходу таким чином, як очікують, будуть корисними у профілактиці та лікуванні аритмій, та зокрема атріальних та вентрикулярних аритмій.

Сполуки винаходу таким чином показані у лікуванні або профілактиці серцевих хвороб, або у показаннях, пов'язаних з серцевими хворобами, де аритмії, можна вважати, грають головну роль, охоплюючи ішемічну хворобу серця, раптовий серцевий напад, інфаркт міокарду, серцеву недостатність, серцеву хірургію та тромбоемболію.

У лікуванні аритмій, сполуки винаходу, як виявлено, селективно затримують серцеву реполяризацію та збільшують резистентність.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано спосіб лікування аритмій, спосіб полягає у застосуванні терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу до особи, що страждає від такого стану чи схильна до нього.

Фармацевтичні препарати

Сполуки винаходу слід звичайно застосовувати перорально, підшкірно, внутрішньовенно, внутріш-

ньоартеріально, трансдермально, інтраназально, інгаляцією, або будь-яким іншим парентеральним шляхом у формі фармацевтичних препаратів, що містять активний інгредієнт як вільну основу або нетоксичну органічну або неорганічну кислотно-адитивну сіль у фармацевтично прийнятній дозованій формі. Залежно від розладу та пацієнта, якого лікують, а також шляху застосування, композиції можна застосовувати у різних дозах.

Сполуки винаходу можна також комбінувати з будь-якими іншими ліками, корисними у лікуванні аритмій та/або інших серцево-судинних розладів. Зокрема сполуки винаходу можна комбінувати з антикоагулянтами.

При застосуванні тут, термін "антикоагулянт" охоплює речовини, вибрані з групи: аспірин, варфарин, еноксапарин, гепарин, низькомолекулярний гепарин, цилостазол, клопідогрель, тиклопідин, тирофібан, абциксимаб, дипіридамо, фракція білків плазми, альбумін людини, низькомолекулярний декстран, гетакрохмаль, ретеплаз, альтеплаз, стрептокіназа, урокіназа, далтепарин, філграстин, іммуноглобулін, пінолід B, гірудини, форопафант, роцепафант, бівалірудин, дерматан сульфат медіоланум, ертилібатид, тирофібан, тромбомодулін, абциксимаб, низькомолекулярний дерматан сульфаторокрин, ертаког альфа, аргатробан, фондапарінукс натрій, тифасогін, лепірудин, дезирудин, OP2000, роксифібан, парнапарин натрій, гемоглобін людини (Гемосол), гемоглобін корови (Біопур), гемоглобін людини (Нортфілд), тромбін III, PPP 13, гепарин-пероральний (Емісфер) трансгенний антитромбін III, H37695, еноксапарин натрій, мезоглікан, CTC 111, бівалірудин та будь-як їх похідні та/або комбінації.

Конкретні антикоагулянти, що можна згадати, охоплюють аспірин та варфарин.

Термін "антикоагулянт" також охоплює посилення на інгібітори тромбіну. Інгібітори тромбіну, що можна згадати, охоплюють низькомолекулярні інгібітори тромбіну. Термін "низькомолекулярні інгібітори тромбіну" зрозумілий фахівцям та охоплює посилення на будь-яку композицію (наприклад, хімічну сполуку), що інгібує тромбін в експериментально визначуваному ступені (як визначено тестами *in vivo* та/або *in vitro*), та має молекулярну масу нижче приблизно 2000, переважно нижче приблизно 1000.

Переважають низькомолекулярні інгібітори тромбіну охоплюють інгібітори тромбіну на основі низькомолекулярного пептиду, на основі амінокислот, та/або на основі аналогу пептиду, а також їх похідні.

Термін "інгібітори тромбіну на основі низькомолекулярного пептиду, на основі амінокислот, та/або на основі аналогу пептиду" добре зрозумілий фахівцю і охоплює посилення на низькомолекулярні інгібітори тромбіну з 1-4 пептид зв'язками, та охоплює описані в огляді [Claesson у Blood Coagul. Fibrin. 5, 411 (1994), а також розкриті у патентах США No 4,346,078, міжнародних патентних заявках WO 93/11152, WO 93/18060, WO 93/05069, WO 94/20467, WO 94/29336, WO 95/35309, WO 95/23609, WO 96/03374, WO 96/06832, WO 96/06849, WO 96/25426, WO

96/32110, WO 97/01338, WO 97/02284, WO 97/15190, WO 97/30708, WO 97/40024, WO 97/46577, WO 98/06740, WO 97/49404, WO 97/11693, WO 97/24135, WO 97/47299, WO 98/01422, WO 98/57932, WO 99/29664, WO 98/06741, WO 99/37668, WO 99/37611, WO 98/37075, WO 99/00371, WO 99/28297, WO 99/29670, WO 99/40072, WO 99/54313, WO 96/31504, WO 00/01704 та WO 00/08014; та Європейських патентних заявках 648 780, 468 231, 559 046, 641 779, 185 390, 526 877, 542 525, 195 212, 362 002, 364 344, 530 167, 293 881, 686 642, 669 317, 601 459 та 623 596], розкриття у усі цих документів уведено як посилання.

У цій заявці похідні інгібіторів тромбіну охоплюють хімічні модифікації, як-то етери, про-ліки та метаболіти, активні або неактивні, та фармацевтично прийнятні солі та сольвати, як-то гідрати, будь-чого з цього, та сольвати будь-якої такої солі.

Переважають низько-молекулярні пептиди на основі інгібіторів тромбіну охоплюють відомі як "гатрани". Конкретні гатрани, котрі можна згадати охоплюють $\text{HOOC-CH}_2(\text{R})\text{Cha-Pic-Nag-H}$ (відомий як іногатран) та $\text{HOOC-CH}_2(\text{R})\text{Cgl-Aze-Pab-H}$ (відомий як мелагатран) [дивись міжнародні патентні заявки WO 93/11152 та WO 94/29336, відповідно, та переліки скорочень тут].

[Міжнародна патентна заявка WO 97/23499] розкриває ряд сполук, котрі, як виявлено, є корисними як проліки інгібіторів тромбіну. Вказані проліки мають загальну формулу



де R_3 - H, бензил або C_{1-10} алкіл, R_b (котрий заміщує одн з атомів гідрогену в амідно групі Pab-H) - OH, OC(O)R_c або C(O)OR_d , R_c - C_{1-17} алкіл, феніл або 2-нафтил, а R_d - C_{1-12} алкіл, феніл, C_{1-3} алкілфеніл, або 2-нафтил. Переважні сполуки охоплюють $\text{R}_a\text{OOC-CH}_2(\text{R})\text{Cgl-Aze-Pab-OH}$, де R_3 - бензил або C_{1-10} алкіл, наприклад, етил або ізопропіл, особливо $\text{EtOOC-CH}_2(\text{R})\text{Cgl-Aze-Pab-OH}$. Самі активні інгібітори тромбіну розкриті у [WO 94/29336].

Згідно з наступним аспектом винаходу тому запропоновано фармацевтичну композицію, що містить сполуку винаходу у суміші з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем чи носієм.

Придатними добовими дозами сполук винаходу у терапевтичному лікуванні людей є приблизно 0,005-50,0мг/кг маси тіла при пероральному застосуванні та приблизно 0,005-15,0мг/кг маси тіла при парентеральному застосуванні. Переважні межі добових доз сполук винаходу у терапевтичному лікуванні людей є приблизно 0,005-20,0мг/кг маси тіла при пероральному застосуванні та приблизно 0,005-5,0мг/кг маси тіла при парентеральному застосуванні.

Сполуки винаходу мають перевагу в тому, що вони є ефективними проти серцевої аритмії.

Сполуки винаходу можуть також мати перевагу в тому, що вони можуть бути більш ефективними, бути менш токсичними, мати ширші межі активності (охоплюючи виявлення будь-якої комбінації класу I, класу II, класу III та/або класу IV активності (особливо класу I та/або класу IV активності на

додаток до класу III активності)), бути більш потужними, довше діючими, мати меншу побічну дію (охоплюючи менше випадків проаритмії, як-то хаотична поліморфна шлуночкова тахікардія), легше поглинатися, або мати інші корисні фармакологічні властивості відносно сполук, відомих у попередньому рівні техніки.

Біологічні тести

Тест А

Первинна електрофізіологічна дія в анестезованих морських свинок

Застосовували морських свинок масою між 500 та 1000г тварин тримали протягом принаймні одного тижня перед експериментом та давали вільний доступ до їжі та води.

Анестезію індукували інтраперитонеально ін'єкцією пентобарбіталу (50-60мг/кг) та уводили катетери в одну сонну артерію (для реєстрації кров'яного тиску та відбору зразків крові) та в одну яремну вену (для введення ліків). Гольчаті електроди розміщали на задніх лапах для реєстрації електрокардіограм (провід II). Термістор розміщали у прямій кишці та тварин поміщали на електрогрілку, підтримували ректальну температуру між 37,5 та 38,5°C.

Проводили трахеотомію та тварину штучно вентильовали кімнатним повітрям застосуванням невеликого вентилятора, фіксованого для підтримки газів крові у нормальних межах для виду. Для зменшення автономних впливів обидва блукаючі нерви розрізали на шиї, та 0,5мг/кг анаприліну уводили внутрішньовенно за 15 хвилин перед початком експерименту.

Лівий вентрикулярний епікард відкривали лівобічною торактомією, та замовлений присосковий електрод для реєстрації монофазового біоелектричного потенціалу (MAP) пристосовували до вільної лівої вентрикулярної стінки. Електрод тримали у позиції так довго, щоб зареєструвати прийнятний сигнал, а далі переставляли його у нову позицію. Біполярний електрод для кардіостимуляції прикладали до лівого передсердя. Тривалість кардіостимуляції (1мс, подвійний діастолічний поріг) проводили з стимулятором постійного струму, виготовленим згідно з індивідуальним замовленням. Серцю задавали темп частоти трохи вищий спонтанного синусового ритму протягом 30 с кожну 5-ту хвилину протягом дослідження.

MAP-сигнал, сигнал кров'яного тиску та провід II електрокардіограми поєднували (частота відбору зразків була 1000Гц та кожний період відбору зразків 10с) на персональному комп'ютері протягом останніх 10с з кожних 30с послідовності кардіостимуляції та останні 10с із хвилин періоду синусового ритму. Сигнали обробляли, застосовуючи виготовлену за індивідуальним замовленням комп'ютерну програму (PharmLab v 4.0).

Спосіб тестування мав дві базові контрольні реєстрації, 3 хвилин порізно, протягом кардіостимуляції та синусового ритму. Після другої контрольної реєстрації, першу дозу тест-речовини вливали в об'ємі 0,2мл/кг у катетер яремної вени протягом 30с. Трьома хвилинами пізніше починали кардіостимуляцію та отримували нову реєстрацію. П'ять хвилин після попередньої дози застосовували

наступну дозу тест-речовини. 6 - 10 послідовних доз давали протягом кожного експерименту.

Аналіз даних

З ряду змінних, виміряних у цьому аналізі, три були вибрані як найважливіші для співставлення та відбору активних сполук. Трьома вибраними змінними були тривалість MAP при 75 процентах реполяризації протягом кардіостимуляції, час атріоventрикулярної (AV) провідності (визначений як інтервал між атріальним моментом пульсу та початком вентрикулярного MAP) протягом кардіостимуляції, та серцевий ритм (визначений як інтервал RR протягом синусового ритму). Систолічний та діастолічний кров'яний тиск вимірювали для визначення гемодинамічного статусу анестезованих тварин. Крім того, електрокардіограму перевіряли стосовно аритмії та/або морфологічних змін.

Середнє з двох контрольних реєстрацій приймали за нуль та дію, зареєстровану після послідовних доз тест-речовини виражали як процент зміни від цього значення. Відкладанням цих процентів проти кумулятивної дози, застосованої перед кожною реєстрацією, було можливо створювати криві доза-відгук. Цим шляхом кожним експериментом створено три криві доза-відгук, одна для тривалості MAP, одна для часу AV-провідності та одна для синусової частоти (інтервал RR). Середню криву усіх експериментів, проведених з тест-речовиною, розраховували, а значення потужності були похідними від середньої кривої. Усі криві доза-відгук у цих експериментах створювали лінійним зв'язком отриманих даних для точок. Кумулятивну дозу, подовжуючи тривалість MAP на 10% від базисної, застосовували як індекс для оцінки електрофізіологічної потужності засобу класу III при дослідженні (D₁₀).

Тест В

Аналіз витоку Rb⁺ для визначення блокаторів каналу HERG

Ген, пов'язаний з етер-a-go-go людини (HERG) кодує потенціалозалежний канал K⁺, що лежить в основі серцевого швидко затримуваного випрямленого струму I_{Kr}. Значення I_{K50} для блокади каналу HERG визначали, застосовуючи високопродуктивний функціональний аналіз на основі індукованого деполяризації витоку Rb⁺ з клітин яєчника китайського хом'яка, стабільно експресуючих HERG-канал.

Клітини вирощували у Ham F12 (Life Technologies 31765-027), доповненому 10% сироватка зародка теляти та 0,6мг/мл піроміцину В та регулярно пересідали двічі на тиждень. Для експериментальних досліджень клітини висівали на планшети при густині 15000 клітини/комірку у 384-коміркові планшети для культур тканин з чорними стінками та прозорим дном Falcon та далі інкубували протягом ночі при 37°C в інкубаторі для культур клітин.

Після інкубації протягом ночі клітинні планшети промивали та додавали Rb⁺ - завантажувальний буфер (фізіологічний буфер, що містить Rb⁺). Клітинні планшети тоді інкубували протягом 3 годин та далі промивали. Після промивки додавали тест-сполуки. Клітинні планшети тоді інкубували

ще 10 хвилин та після цього періоду інкубації зовнішню концентрацію K⁺ збільшували для деполяризації клітин та активації каналів HERG. Через 10 хвилин при збільшеній концентрації K⁺, надосадкові шари переносили у нові мікропланшети для наступного визначення вмісту Rb⁺, застосовуючи атомно-абсорбційний спектрометричний аналіз.

Базовий витік Rb⁺ (вміст Rb⁺ (мг/л) у надосадкових шарах з комірок з промивальним буфером тільки) визначали як 100% інгібування, а стимульований витік Rb⁺ (вміст Rb⁺ (мг/л) у надосадкових шарах з комірок тільки зі збільшеною зовнішньою концентрацією калію) визначали як 0% інгібування.

Активність сполуки виражали як:

$$100 \times \left[1 - \frac{A - B}{C - B} \right]$$

A: вміст Rb⁺ у комірках з тест-сполукою + збільшений зовнішній K⁺.

B: Базовий витік Rb⁺.

C: Стимульований витік Rb⁺.

Винахід ілюстровано наступними прикладами.

Приклади

Загальні експериментальні способи

Мас-спектри реєстрували на одному з приладів: MUX(8)-LCT, ZQ та Quattro micro, усі від Waters Micromass. PX-MC:

Розділення проводили, застосовуючи Agilent 1100 Series Modules або Waters 1525 pump на АСТ ACE C8 3×50мм 3мкм з елюванням з градієнтом.

Зразки вводили, застосовуючи Waters 2700 Sample Manager.

Рухомі фази:

Загальні градієнти були від 5% до 95% ацетонітрилу.

Застосовували буфери, що містять 10мМ амоній ацетат або 5мМ амоній форміат/5мМ мурашиної кислоти.

Мас-спектри реєстрували Waters ZQ2000 або Waters ZMD з електророзпилювальним інтерфейсом, з переключенням з позитивного на негативний режим іонізації. УФ спектри реєстрували Agilent 1100 PDA або Waters 2996 DAD та сигнал випаровуючого світлорозсіювання (ELS) за допомогою Sedex Sedex 55 або 75.

Збір даних та оцінку проводили, застосовуючи програмне забезпечення MassLynx.

Вимірювання ¹H ЯМР та ¹³C ЯМР проводили на спектрометрах BRUKER ACP 300 та Varian 300, 400, 500 та 600 Mercury, Unity plus та Inova, на частотах ¹H 300, 400, 500 та 600МГц, відповідно, та на частотах ¹³C 75,4, 100,6, 125,7 та 150,9МГц, відповідно.

Ротамери можуть бути або не бути позначеними у спектрах залежно від легкості інтерпретації спектрів. Якщо не вказане інше, хімічні зсуви наведені у млн⁻¹ з розчинником як внутрішнім стандартом.

Синтез інтермедіатів

Наступні інтермедіати комерційно не доступні, та їх тому отримували способами, описаними нижче.

Отримання А

Метансульфонової кислоти 2-[[3-(4-ціанофеніл)пропіл]метансульфоніл-аміно]етиловий естер

(i) 3-(4-ціанофеніл)акрилової кислоти етиловий естер

До розчину 4-бромбензонітрилу (50г, 0,275моль) та етилакрилату (35,4г, 0,412моль) у сухому ДМФ (250мл), додавали паладій ацетат (0,61г, 0,0027моль), трис-о-толілфосфін (3,34г, 0,011моль) та триетиламін (57,3мл, 0,412моль) та гріли при кипінні під зворотним холодильником при 95-100°C протягом 2 годин в атмосфері аргону. Реакцію гасили додаванням води (250мл) та екстрагували ефіром (3× 250мл). Поєднаний екстракт промивали 1,5Н НСІ (250мл), водою та розсолем та сушили безводним натрій сульфатом. Випарювання розчиннику під зменшеним тиском та очистка колонковою хроматографією через нейтральний алюміній оксид, застосовуючи етилацетат у петролейному ефірі як елюент, дали 55г (90%) підзаголовної сполуки як білуватого твердого продукту.

(ii) 3-(4-Ціанофеніл)пропіонової кислоти етиловий естер

Pd/C (5г, 10%) додавали до розчину 3-(4-ціанофеніл)акрилової кислоти етилового естеру (50г, 0,25моль; дивись етап (i) вище) у сухому етилацетаті (500мл) в атмосфері азоту, а потім триетиламін (50,3г, 0,5моль) та мурашину кислоту (57,2г, 1,24моль). Суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом ночі в атмосфері азоту. Після завершення реакції (контролювали ТШХ), суміш фільтрували та фільтрат тоді промивали водою, 5% розчином NaHCO₃ та розсолем, перед сушкою безводним натрій сульфатом. Випарювання розчиннику під зменшеним тиском дал 50г (99%) підзаголовної сполуки як блідо-жовте масло.

(iii) 4-(3-Гідроксипропіл)бензонітрил

До розчину LiBH₄ (14г, 0,65моль) у сухому ефірі (400мл) додавали 3-(4-ціанофеніл)пропіонової кислоти етиловий естер (50г, 0,249моль; дивись етап (ii) вище), а потім метанол (27мл) краплями. Реакційну суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 3 годин. Після завершення (відстежували ТШХ), реакцію гасили додаванням холодного, насиченого розчину амоній хлориду (100мл), а потім води (300мл). Шари тоді розділяли. Водний шар екстрагували ефіром (2×100мл) та поєднані органічні шари промивали розсолем. Після сушки безводним натрій сульфатом органічний шар концентрували для отримання сирого твердого продукту. Цей сирий продукт очищали колонковою хроматографією через силікагель, застосовуючи етилацетат у петролейному ефірі як елюент. Це дало 16,5г (42%) підзаголовної сполуки як блідо-жовту рідину.

(iv) 4-(3-Бромпропіл)бензонітрил

До розчину 4-(3-гідроксипропіл)бензонітрил (13г, 0,081моль; дивись етап (iii) вище) та трифенілфосфін (42,3г, 0,16моль) у ДХМ (150мл) додавали, краплями при 0-5°C, розчин CBr₄ (53,5г, 0,16моль) у ДХМ (100мл). Утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували та продукт очищали колонковою хроматографією через силіка-

гель, застосовуючи петролейний ефір в етилацетаті як елюент, для отримання 12,5г (69%) підзаголовної сполуки як жовту рідину.

(v) 4-[3-(2-Гідроксietiламіно)пропіл]бензонітрил

До розчину 4-(3-бромпропіл)бензонітрилу (8г, 0,0357моль; дивись етап (iv) вище) у сухому ацетонітрилі (150мл) додавали безводний K₂CO₃ (7,4г, 0,0535моль) та етаноламін (10,9г, 0,179моль). Утворену реакційну суміш тоді перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, після чого її фільтрували та концентрували. Сирий продукт, отриманий таким чином очищали колонковою хроматографією через силікагель, застосовуючи метанол у хлороформ як елюент, для отримання 4,2г (57,5%) підзаголовної сполуки як блідо-жовтий твердий продукт.

(vi) Метансульфонової кислоти 2-[[3-(4-ціанофеніл)пропіл]метансульфоніл-аміно]етиловий естер

До розчину 4-[3-(2-гідроксietiламіно)пропіл]бензонітрил (4г, 0,0196моль; дивись етап (v) вище) у сухому ДХМ (80мл) додавали, при 0-5°C, триетиламін (5,9г, 0,0588моль) та мезилхлорид (5,6г, 0,049моль). Утворену суміш тоді перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, після чого реакцію гасили додаванням води (50мл). Утворений водний шар екстрагували ДХМ (2×50мл) та поєднані органічні шари промивали розсолем. Розчинник видаляли під зменшеним тиском та сирий продукт перекристалізовували з метанолу для отримання 4,2г (62%) заголовної сполуки як білого твердого продукту.

Отримання В

(i) 7-(2-[[3-(4-ціанофеніл)пропіл]метансульфоніламіно]етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло-[3,3,1]нонан-3-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Суміш 9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нонан-3-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (2,35г, 0,01моль; [дивись WO 01/28992]), метансульфонової кислоти 2-[[3-(4-ціанофеніл)пропіл]метансульфоніламіно]етилового естеру (3,7г, 0,01моль; дивись Отримання А вище) та безводного K₂CO₃ (2,1г, 0,015моль) у сухому ацетонітрилі (70мл) перемішували в атмосфері азоту при 55-60°C протягом 3 діб. Після фільтрування та концентрування сирий продукт очищали колонковою хроматографією (силікагель: 60-120меш, елюент: петролейний ефір-етилацетат, 50:50). Вихід: 3,25г (66%).

(ii) N-[3-(4-ціанофеніл)пропіл]-N-[2-(9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]метансульфонамід, гідрохлорид

7-(2-[[3-(4-ціанофеніл)пропіл]метансульфоніламіно]етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло-[3,3,1]нонан-3-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (3,8г, 0,0095моль; дивись етап (i) вище) додавали до насиченого розчину HCl_(г) в етилацетаті (50мл) та утворену суміш тоді перемішували протягом ночі. На завершення реакції (як визначено TLUX), етилацетат декантували та продукт сушили під високим ваку-

умом для отримання заголовної сполуки. Вихід: 1,5г (54%).

Отримання С

N-(2-Брометил)-N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]метансульфонамід

(i) 4-(2-Брометоксил)бензонітрил

Безводний калій карбонат (233г, 1,68моль) додавали до розчину 4-гідроксибензонітрилу (100г, 0,84моль) у ДМФ (700мл), та утворену суміш перемішували протягом 1 години в атмосфері азоту. 1,2-Дибром-етан (362мл, 4,2моль) додавали повільно до реакційної суміші, котру тоді перемішували при 55-60°C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували етилацетатом (3×750мл). Поєднаний органічний шар промивали водою та тоді концентрували. Сирий продукт очищали колонковою хроматографією (силікагель: 60-120 меш, елюент: петролейний ефір-етилацетат, 90:10). Вихід: 60г (32%).

(ii)

4-[2-(2-

Гідроксидетиламіно)стоксид]бензонітрил

4-(2-Брометоксил)бензонітрил (30г, 0,133моль; дивись етап (i) вище) та етаноламін (48мл, 0,78моль) змішували та гріли при кипінні під зворотним холодильником в атмосфері азоту приблизно при 120°C протягом 3 годин. Реакцію гасили додаванням розчину натрій гідроксиду до суміші. Підзаголовну сполуку екстрагували, застосовуючи ДХМ (2×250мл), сушили безводним натрій сульфатом та тоді концентрували. Вихід: 13,1г (48%).

(iii) Метансульфонової кислоти 2-{[2-(4-ціанофеноксил)етил]метансульфоніл-аміно}етиловий естер

До розчину 4-[2-(2-гідроксидетиламіно)етокси]бензонітрилу (14г, 0,068моль; дивись етап (ii) вище) у сухому ДХМ (200мл) додавали триетиламін (28,4мл, 0,2моль), а потім метансульфонілхлорид (13мл, 0,17моль) при 0-5°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після завершення реакції (ТШХ), додавали воду (250мл) та органічний шар відділяли. Водний шар екстрагували ДХМ (2×100мл) та поєднані органічні шари промивали водою. Після концентрування сирий продукт далі очищали колонковою хроматографією (силікагель: 60-120меш, елюент: хлороформ-метанол, 98,5:1,5). Вихід: 18,2г (74%).

(iv)

N-(2-Брометил)-N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]метансульфонамід

До розчину метансульфонової кислоти 2-{[2-(4-ціанофеноксил)етил]-метансульфоніламіно}етилового естеру (10г, 0,028моль; дивись етап (iii) вище) у сухому ацетоні (100мл), додавали літій бромід (4,8г, 0,055моль). Реакційну суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом ночі в атмосфері азоту, перед фільтруванням та концентруванням для отримання заголовної сполуки. Вихід: 10г (97%).

Отримання D

Толуол-4-сульфонової кислоти 2-{1-[2-(4-ціанофеноксил)етил]уреїдо}етиловий естер

(i)

N-[2-(4-Ціанофеноксил)етил]-N-(2-гідроксидетил)сечовина

До розчину 4-[2-(2-гідроксидетиламіно)етокси]бензонітрилу (5г,

0,0242моль; дивись Отримання С(ii) вище) у діоксан (65мл) та воді (65мл) додавали, при кімнатній температурі, калій ціанат (4,92г, 0,0606моль), а потім оцтову кислоту (4,36г, 0,0726моль). Реакційну суміш тоді перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, перед концентруванням під зменшеним тиском. Утворений залишок розподіляли між водою та дихлорметаном. Органічний шар відділяли, промивали водою та розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом та тоді концентрували. Сирий продукт далі очищали колонковою хроматографією. Вихід: 3,5г.

(ii) Толуол-4-сульфонової кислоти 2-{1-[2-(4-ціанофеноксил)етил]уреїдо}етиловий естер

До розчину інтермедиату 1-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-1-(2-гідроксидетил)сечовини (4,7г, 0,0188моль; дивись етап (i) вище) у сухому ТГФ (150мл) додавали н-бутиллітій (18,89мл, 1,1М) при -78°C. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 1 години, після чого додавали краплями розчин тільки що перекристалізованого п-толуолсульфонілхлориду (4,3г, 0,023моль) у ТГФ (50мл). Реакційну суміш тоді перемішували при -78°C протягом ще 30 хвилин, перед нагріванням до -30°C, та перемішували протягом більше 2 годин. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом, концентрували та залишок перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан для отримання заголовної сполуки як білуватого твердого продукту. Вихід: 3,5г.

Отримання E

N-[2-(4-Ціанофеноксил)етил]-N-[2-(9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]сечовина

(i)

7-(2-{1-[2-(4-ціанофеноксил)етил]уреїдо}етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Суміш толуол-4-сульфонової кислоти 2-{1-[2-(4-ціанофеноксил)етил]уреїдо}етилового естеру (15г, 0,0372моль, 1,0екв.; дивись Отримання D вище), 9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (8,525г, 0,0372моль, 1,0екв.; дивись WO 01/28992]), плавленого K₂CO₃ (7,7г, 0,0558моль, 1,5екв.) та літій броміду (9,6г, 0,1116моль, 3,0екв.) у сухому ацетонітрилі (350мл) гріли до 40°C під азотом протягом 4 діб. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували та фільтрат концентрували під зменшеним тиском. Утворений залишок очищали колонковою хроматографією через силікагель, застосовуючи 3% метанол та ДХМ як елюент, для отримання підзаголовної сполуки як білого твердого продукту. Вихід: 7г, 40,9%.

(ii)

N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-[2-(9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]сечовина

7-(2-{1-[2-(4-ціанофеноксил)етил]уреїдо}етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (6,44г; дивись етап (i) вище) додавали до розчину насиченого HCl сухого діоксану (300мл) при 0°C. Реакційну суміш тоді перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Утворений осад фільтрували під

азотом, промивали сухим ефіром та тоді сушили під вакуумом для отримання заголовної сполуки. Вихід: 6г.

Отримання F

Толуол-4-сульфонової кислоти 2-{1-[3-(4-ціанофеніл)пропіл]уреїдо}етилловий естер

(i) 1-[3-(4-ціанофеніл)пропіл]-1-(2-гідроксietил)сечовина

4-[3-(2-Гідроксietиламіно)пропіл]бензонітрил (6,7г, 0,0328моль; дивись Отримання A (v) вище) та сечовину (2г, 0,0328моль) змішували та гріли при 130°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали воду. Утворений твердий матеріал фільтрували та сушили для отримання 5,9г (72%) підзаголовної сполуки як білого твердого продукту.

(ii) Толуол-4-сульфонової кислоти 2-{1-[3-(4-ціанофеніл)пропіл]уреїдо}етилловий естер

1-[3-(4-Ціанофеніл)пропіл]-1-(2-гідроксietил)сечовину (5,9г, 0,0238моль; дивись етап (i) вище) переносили у сухий піридин (20мл). Тільки що отриманий п-толуолсульфонілхлорид (4,9г, 0,02627моль) тоді додавали порціями при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 3 годин, після чого додавали етилацетат (для видалення піридину з продукту) та утворений твердий матеріал фільтрували. Продукт тоді очищали колонковою хроматографією, застосовуючи метанол у дихлорметані як елюент, а потім кристалізацією з ізопропанолу. Це дало 2,7г (62%) заголовної сполуки як безбарвний, кристалічний твердий продукт.

¹H ЯМР (300МГц; CD₃OD) δ 7,76-7,70 (m, 4H), 7,45 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,75 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,41 (c, 3H), 2,0 (m, 2H);

¹³C ЯМР (75,5МГц, CD₃OD) δ 163,46, 148,78, 144,13, 142,18, 133,91, 131,06, 130,34, 127,41, 120,34, 111,47, 70,52, 48,65, 46,13, 34,05, 29,20, 21,81.

Отримання G

1-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-3,3-диметил-1-(2-оксоетил)сечовина

(i) 1-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-1-(2-гідроксietил)-3,3-диметилсечовина

4-[2-{[2-(Гідроксietиламіно)етокси]бензонітрил (5г, 0,0242моль; дивись Отримання C, етап (ii) вище) переносили у сухий дихлорметан (50мл) та охолоджували до 0°C. Триетиламін (4мл, 0,03моль), а потім N,N-диметилкарбамоїл хлорид (3,9г, 0,03моль), додавали, та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали водою та розсоллом та сушили безводним натрій сульфатом. Розчинник випарювали під зменшеним тиском. Очищення колонковою хроматографією, застосовуючи дихлорметан у метанолі дало 6г підзаголовної сполуки як блідо-жовту рідину.

(ii) 1-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-3,3-диметил-1-(2-оксоетил)сечовина

Оксалілхлорид (6,3г, 0,0497моль) додавали краплями при перемішуванні до розчину ДМСО (7,6г, 0,094моль) та дихлорметану (100мл) при -78°C. Після перемішування протягом 15 хвилин

при тій же температурі додавали 1-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-1-(2-гідроксietил)-3,3-диметилсечовину (6г, 0,0325моль; дивись етап (i) вище) у дихлорметані та перемішування продовжували протягом 3 годин в атмосфері азоту. Триетиламін (16,4мл, 0,1625моль) додавали краплями та реакційну суміш тоді повільно гріли до -30°C. Реакційну суміш гасили водним розчином лимонної кислоти, та утворену суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали водою та розсоллом та сушили безводним натрій сульфатом. Випарювання розчинника під зменшеним тиском дало 4,5г сирової заголовної сполуки, котру застосовували без наступної очистки.

Отримання H

1-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-3,3-диметил-1-[2-(9-окса-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]сечовина

7-(2-{1-[2-(4-Ціанофеноксил)етил]-3,3-диметилуреїдо}етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло-[3,3,1]нон-3-карбонової кислоти трет-бутилов естер (6,5г; дивись Приклад 5 нижче) переносили у HCl у діоксані (50мл) та перемішували протягом 30 хвилин. Реакційну суміш декантували та твердий матеріал переносили у двофазну суміш дихлорметану та водного NaHCO₃. Органічний шар відділяли, промивали водою, сушили безводним натрій сульфатом та концентрували. Очищення колонковою хроматографією дало 1,3г заголовної сполуки як блідо-жовтий твердий продукт.

Отримання I

Толуол-4-сульфонової кислоти 2-{1-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-3-метилуреїдо}-етилловий естер

(i) 1-[2-(4-Ціанофеноксил)етил]-1-(2-гідроксietил)-3-метилсечовина

4-[2-(2-Гідроксietиламіно)етокси]бензонітрил (1г, 0,009моль; дивись Отримання C, етап (ii) вище) та N,N'-диметилсечовину (0,43г, 0,0049моль) гріли з перемішування при 130°C протягом 4 годин. Реакційну суміш очищали безпосередньо колонковою хроматографією для отримання 0,7г підзаголовного продукту як білуватий твердий матеріал.

(ii) Толуол-4-сульфонової кислоти 2-{1-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-3-метил-уреїдо}етилловий естер

При гарному перемішуванні до розчину 1-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-1-(2-гідроксietил)-3-метилсечовини (6,6г, 0,0257моль; дивись етап (i) вище) у сухому ТГФ (70мл) додавали n-BuLi (2,85N, 1,766г, 0,0276моль) при -78°C, краплями в атмосфері азоту. Після перемішування при тій же температурі протягом 45 хвилин, п-толуолсульфонілхлорид (5,25г, 0,0276моль) у сухому ТГФ додавали (краплями) та реакційну суміш тоді перемішували при -40°C протягом 2 годин. Реакцію гасили 50мл води та гріли до кімнатної температури. Продукт екстрагували етилацетатом, промивали розсоллом розчин та сушили безводним натрій сульфатом. Випарювання розчинника під зменшеним тиском, а потім колонкова хроматографія через силікагель (застосовуючи 15-25% метанол у хлороформі) дали 1,36г заголовної сполуки як коричневу густу рідину.

Отримання J

1-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-3-метил-1-[2-(9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]сечовин, гідрохлорид

7-(2-{1-[2-(4-Ціанофеноксил)етил]-3-метилуреїдо}етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло-[3,3,1]нон-3-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (920мг; дивись Приклад 6 нижче) розчиняли у 10мл сухого діоксану, до якого додавали 10мл діоксану, насиченого HCl. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Твердий продукт, що утворився фільтрували, промивали сухим діетиловим естером та тоді сушили під вакуумом для отримання 400мг заголовної сполуки як жовтий твердий продукт.

Отримання K

1-[3-(4-ціанофеніл)пропіл]-3,3-диметил-1-(2-оксоетил)сечовина

(i) 4-[3-(2-Гідроксіетиламіно)пропіл]бензонітрил 4-(3-Бромпропіл)бензонітрил (20г, 0,089моль) в ацетонітрилі додавали при енергійному перемішуванні до суміші етаноламіну (27,2г, 0,447моль) та калій карбонату (18,5г, 0,133моль) у 300мл сухого ацетонітрилу. Перемішування тоді продовжували при кімнатній температурі протягом ночі в атмосфері азоту. Реакційну суміш фільтрували та концентрували під зменшеним тиском. Сирий отриманий продукт очищали колонковою хроматографією (застосовуючи метанол у хлороформі) для отримання 15г підзаголовної сполуки.

(ii) 1-[3-(4-Ціанофеніл)пропіл]-1-(2-гідроксіетил)-3,3-диметилсечовина

N,N-Диметилкарбамоїлхлорид (3,9г, 0,0368моль) додавали до суміші 4-[3-(2-гідроксіетиламіно)пропіл]бензонітрилу (5г, 0,025моль; дивись етап (i) вище) та триетиламіну (3,7г, 0,368моль) у дихлорметані (100мл) при 0°C. Перемішування тоді продовжували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали водою та розсолем та сушили безводним натрій сульфатом. Випарювання розчиннику під зменшеним тиском з наступною очисткою колонковою хроматографією (застосовуючи 4% метанол у дихлорметані) дало 7г підзаголовної сполуки як біло-жовту густу рідину.

(iii) 1-[3-(4-ціанофеніл)пропіл]-3,3-диметил-1-(2-оксоетил)сечовина

Оксалілхлорид (4,84г, 0,038моль) додавали краплями при перемішуванні до розчину ДМСО (5,9г, 0,0763моль) та дихлорметану (100мл) при -78°C. Після 15 хвилин при тій же температурі додавали

1-[3-(4-ціанофеніл)пропіл]-1-(2-гідроксіетил)-3,3-диметилсечовину (7г, 0,0254моль) у дихлорметані та перемішування продовжували протягом 3 годин в атмосфері азоту. Триетиламін (12,8г, 0,127моль) додавали (краплями), та реакційну суміш тоді гріли повільно до -30°C. Реакційну суміш гасили 10% лимонною кислотою (водн.) та екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали водою та розсолем, сушили безводним натрій сульфатом та концентрували для отримання 6,5г сирої заголовної сполуки, котру застосовували без наступної очистки.

Отримання L

1-[3-(4-ціанофеніл)пропіл]-3,3-диметил-1-[2-(9-окса-3,7-діазабіцикло-[3,3,1]нон-3-іл)етил]сечовина гідрохлорид

7-(2-{1-[3-(4-Ціанофеніл)пропіл]-3,3-диметилуреїдо}етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло-[3,3,1]нон-3-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (7,5г; дивись Приклад 7 нижче) переносили у діоксан (20мл, насичений газуватим HCl) та перемішували протягом 2 годин. Органічний шар декантували та залишок промивали сухим діетиловим естером та сушили під вакуумом для отримання 3г заголовної сполуки як біло-жовтий твердий продукт.

Отримання M

N-(2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)-метансульфонамід

(i) 7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

4-Ціанобензилбромід (2г, 0,01моль), 9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (2,33г, 0,01моль; [дивись WO 01/28992]) та калій карбонат (3,52г, 0,026моль) переносили у сухий ацетонітрил (25мл) та перемішували при 60°C протягом ночі в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували та фільтрат концентрували під зменшеним тиском. Отриманий залишок очищали колонковою хроматографією (застосовуючи 5% етилацетат у петролейному ефірі) для отримання 2,6г підзаголовної сполуки як білого твердого продукту.

(ii) 4-(9-Окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-ілметил)бензонітрил, гідрохлорид

7-(4-Ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-карбонової кислоти трет-бутилов естер (2,2г) переносили у діоксан (25мл, насичений газуватим HCl) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Діоксан декантували, твердий продукт тоді промивали діетиловим естером та сушили під вакуумом для отримання 1,82г підзаголовної сполуки як білого твердого продукту.

(iii) N-(2-Брометил)метансульфонамід

Суспензію 2-брометиламіну гідроброміду (15г, 0,0724моль) у дихлорметані (220мл) обробляли триетиламіном (18,31г, 0,181моль) протягом 30 хвилин. В утворену суміш додавали краплями при 0°C метансульфонілхлорид (9,11г, 0,0796моль). Реакційну суміш тоді перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин перед гасінням водою. Органічний шар промивали водою та тоді розсолем перед сушкою безводним натрій сульфатом. Випарювання розчиннику під зменшеним тиском, а потім колонкова хроматографія через силікагель (застосовуючи 2% етилацетат у петролейному ефірі як елюент) дали 4,5г підзаголовної сполуки як біло-жовте масло.

(iv) N-(2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]-етил)-метансульфонамід

4-(9-Окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-ілметил)бензонітрил, гідрохлорид (1г, 3,1ммоль; дивись етап (ii) вище), N-(2-брометил)метан-

сульфонамід (0,75г, 3,72ммоль; дивись етап (iii) вище) та калій карбонат (1,07г, 7,75ммоль) перенесли у сухий ацетонітрил (20мл) та перемішували протягом 15 хвилин при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Реакційну суміш концентрували під зменшеним тиском та отриманий залишок розподіляли між водою та дихлорметаном. Органічний шар промивали водою, а потім розсолон та тоді сушили безводним натрій сульфатом. Випарювання розчинника, а потім вакуумна сушка залишку дали 0,9г заголовної сполуки як коричневий твердий продукт.

Отримання N

N-Бензил-N-[2-(9-окса-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нон-3-іл)-етил]-метансульфонамід гідрохлорид

(i) N-бензил етаноламін

Суміш бензилброміду (15г, 0,0872ммоль) та етаноламіну (26,5г, 0,436ммоль) перемішували при 120°C протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли розсолон та екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали водою та розсолон та сушили безводним натрій сульфатом. Розчинник випарювали під зменшеним тиском та залишок очищали колонковою хроматографією через силікагель, застосовуючи 4% метанол у дихлорметані як елюент для отримання N-бензил етаноламіну (12г) як рідини.

(ii) Метансульфонової кислоти 2-(бензил-метансульфоніл-аміно)-етилівий естер

Метансульфонілхлорид (18,9г, 0,1655ммоль) додавали краплями при 0°C до розчину N-бензилетаноламіну (10г, 0,0662ммоль, з етапу (i) вище) та триетиламіну (27,6мл, 0,1987ммоль) у дихлорметані (100мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин в атмосфері азоту та розподіляли між водою та дихлорметаном. Органічний шар відділяли, промивали водою та розсолон та сушили безводним натрій сульфатом. Розчинник випарювали під зменшеним тиском та залишок очищали колонковою хроматографією через силікагель, застосовуючи 3% метанол у дихлорметані, як елюент для отримання підзаголовної сполуки (12г) як твердого продукту.

(iii) 7-[2-(Бензил-метансульфоніл-аміно)-етил]-9-окса-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нон-3-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Суспензію метансульфонової кислоти 2-(бензил-метансульфоніл-аміно)-етилівий естеру (4г, 0,0130ммоль; з етапу (ii) вище), 9-окса-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нон-3-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (3г, 0,013ммоль; [дивись WO 01/28992]), сухий K_2CO_3 (3,6г, 0,026ммоль) та літій бромід (2,2г, 0,026ммоль) у сухому ацетонітрилі (50мл) перемішували при 60°C протягом ночі під азотом. Реакційну суміш фільтрували та фільтрат концентрували під зменшеним тиском. Залишок очищали колонковою хроматографією через силікагель, застосовуючи 4% метанол у дихлорметані як елюент для отримання (5г) підзаголовної сполуки як твердого продукту.

(iv) N-Бензил-N-[2-(9-окса-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нон-3-іл)-етил]-метансульфонамід гідрохлорид

7-[2-(Бензил-метансульфоніл-аміно)-етил]-9-окса-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нон-3-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (5г, 0,011ммоль, з етапу (iii) вище) перенесли у 20мл діоксану (насиченого газуватим HCl) та перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Осаджений твердий матеріал фільтрували, промивали сухим ефіром та сушили під вакуумом для отримання (3г) заголовної сполуки як білуватого твердого продукту.

Отримання O

Метансульфонової кислоти 2-(метансульфоніл-фенетил-аміно)-етилівий естер

(i) 2-фенетиламіно-етанол

Суміш етаноламіну (10г, 0,162ммоль) та 1-фенілетилброміду (5г, 0,027ммоль) перемішували при 120°C протягом 3 годин. Реакційну суміш розподіляли між водою та дихлорметаном. Органічний шар промивали водою та розсолон, сушили безводним натрій сульфатом та концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією через силікагель, застосовуючи 3% метанол у дихлорметані для отримання (2,5г) потрібного продукту як твердого матеріалу.

(ii) Метансульфонової кислоти 2-(метансульфоніл-фенетил-аміно)-етилівий естер

Метансульфонілхлорид (4,3г, 0,037ммоль) додавали краплями при 0°C при гарному перемішуванні до розчину 2-фенетиламіно-етанола (2,5г, 0,015ммоль, з етапу (i) вище) та триетиламіну (4,6г, 0,045ммоль) у сухому дихлорметані (50мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин та гасили водою. Реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали водою та розсолон, сушили безводним натрій сульфатом та концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією через силікагель, застосовуючи 3% метанол у дихлорметані як елюент для отримання (3г) сполуки як твердого матеріалу.

Отримання P

Метансульфонової кислоти 2-[метансульфоніл-(2-феноксіетил)-аміно]-етилівий естер

(i) (2-Бром-етоксил)-бензол:

Суспензію фенолу (5г, 0,053ммоль), 1,2-дибромметану (60г, 0,319ммоль) та K_2CO_3 (22г, 0,16ммоль) у сухому ацетонітрилі (100мл) перемішували при 60°C протягом ночі в атмосфері азоту. Реакційну суміш фільтрували та розчинник концентрували під зменшеним тиском. Залишок очищали колонковою хроматографією через силікагель, застосовуючи 10% етилацетат у петролейному ефірі як елюент для отримання (10г) підзаголовної сполуки як твердого матеріалу.

(ii) 2-(2-Феноксіетиламіно)-етанол

Суміш етаноламіну (18,2г, 0,298ммоль) та (2-Брометоксил)-бензол (10г, 0,0497ммоль, з етапу (i) вище) перемішували при 120°C протягом 3 годин. Реакційну суміш розподіляли між водою та дихлорметаном. Органічний шар промивали водою та розсолон, сушили безводним натрій сульфатом та концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією через силікагель, застосовуючи

4% метанол у дихлорметані для отримання (3,8г) підзаголовної сполуки як твердого матеріалу.

(iii) Метансульфонової кислоти 2-[метансульфоніл-(2-феноксіетил)-аміно]-етилловий естер

Метансульфонілхлорид (5,5г, 0,058моль) додавали краплями при 0°C при гарному перемішуванні до розчину 2-(2-феноксіетиламіно)-етанолу (3,5г, 0,0193моль, з етапу (ii) вище) та триетиламіну (5,85г, 0,058моль) у сухому дихлорметані (50мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин та гасили водою. Сполуку екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали водою та розсоллом, сушили безводним натрій сульфатом та концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією через силікагель, застосовуючи 2% метанол у дихлорметані як елюент для отримання (4г) заголовної сполуки як жовтий твердий продукт.

Отримання Q

Трифлуор-метансульфонової кислоти 2-(бензил-трифлуорметансульфоніл-аміно)-етилловий естер

(i): Трифлатний ангідрид (11,18г, 6,5мл, 39ммоль), розчинений у 90мл ДХМ, додавали краплями при гарному перемішуванні до розчину N-бензилетаноламіну (2г, 13,2ммоль) та діізопропілетиламіну (5,1г, 6,9мл, 39,7ммоль) у дихлорметані (160мл) при 0°C та перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години в атмосфері азоту. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали водою та сушили натрій сульфатом. Випарювання розчиннику під зменшеним тиском дало 500мг заголовної сполуки як масла

Отримання R

Толуол-4-сульфонової кислоти 2-(1-бензил-3-метил-уреїдо)-етилловий естер

(i) 1-Бензил-1-(2-гідроксіетил)-3-метилсечовина

Суміш N-бензилетаноламіну (3г, 0,0198моль) та N,N'-диметилсечовини перемішували при 130°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та сирий продукт очищали колонковою хроматографією через силікагель, застосовуючи 3% метанол у дихлорметані як елюент для отримання 3,5г підзаголовної сполуки як рідини.

(ii) Толуол-4-сульфонової кислоти 2-(1-бензил-3-метил-уреїдо)-етилловий естер

nBuLi (2,8N, 1,01г, 0,0157моль) додавали при -78°C до розчину 1-бензил-1-(2-гідроксіетил)-3-метилсечовини (3г, 0,0143моль, з (i) вище) у 30мл сухого ТГФ та перемішували при тій же температурі протягом 30 хвилин в атмосфері азоту. Толуолсульфонілхлорид (3г, 0,0157моль) у 20мл сухого ТГФ додавали краплями при -78°C та перемішували протягом 3 годин в атмосфері азоту. Реакцію гасили метанолом та розчинник випарювали під зменшеним тиском. Сирий продукт очищали колонковою хроматографією через силікагель, застосовуючи 12% метанол у дихлорметані як елюент для отримання 2,5г заголовної сполуки як твердого матеріалу.

Отримання S

Етансульфонової кислоти 2-(бензил-етансульфоніл-аміно)-етилловий естер

Етансульфонілхлорид (2,1г, 16,6ммоль) додавали краплями при 0°C при гарному перемішуванні до розчину N-бензилетаноламіну (1г, 6,6ммоль) та триетиламіну (2,8мл, 19ммоль) у сухому дихлорметані (10мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години та гасили водою. Сполуку екстрагували дихлорметаном, органічний шар промивали водою, розсоллом та сушили безводним натрій сульфатом. Випарювання розчиннику під зменшеним тиском, а потім колонкова хроматографія через силікагель, застосовуючи 2% метанол у хлороформі як елюент дали (0,8г) заголовної сполуки як рідини.

Приклади

Приклад 1

N-[2-(7-Бензил-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]-N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]сечовина

3-Бензил-9-окса-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нонан (0,18г, 0,82ммоль; [дивись WO 01/28992]) та толуюл-4-сульфонової кислоти 2-{1-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-уреїдо}етилловий естер (0,50г, 1,24ммоль; дивись Отримання D вище) змішували у сухому ацетонітрилі (15мл) та перемішували при 60°C протягом ночі. ДХМ (10мл) додавали, разом з 0,5г PS-NCO (ізоціанат на полімерній підкладці). Суміш перемішували протягом 2 годин, тоді фільтрували та випарювали. Сирий продукт переносили на шар SCX-II (катионообмінний), шар тоді елювали ДХМ:MeOH (NH₃-насиченим), 80:20. Продукт далі очищали на препаративній колонці Horizon (40г, A: ДХМ(1%MeOH), B: ДХМ/MeOH(NH₃-sat.), 80:20. Градієнт 0-30% B для 1080мл). Продукт далі очищали препаративною ВЕРХ та під кінець екстрагували ДХМ/Na₂CO₃ (водн.) для отримання 193мг (51,9%) заголовної сполуки.

¹³C ЯМР (100,6МГц, CDCl₃) δ. 162,2, 161,5, 136,2, 134,3, 129,9, 128,6, 127,7, 119,3, 115,3, 104,4, 68,6, 67,9, 64,2, 61,4, 57,3, 56,1, 49,2, 48,7

Приклад 2

N-[2-(7-Бензил-9-окса-37-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]-N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]метансульфонамід, тартрат

Метансульфонової кислоти 2-{[2-(4-ціанофеноксил)етил]метансульфоніл-аміно}етилловий естер (0,60г, 1,65ммоль; дивись Отримання C(iii) вище) та 3-бензил-9-окса-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нонан (0,36г, 1,65ммоль; [дивись WO 01/28992]) змішували в ацетонітрилі (12мл). Утворений розчин ділили на 3 рівні частини, котрі переносили у мікрохвильові камери. K₂CO₃ (0,11г, 0,46ммоль) додавали до кожної камери та реакцію проводили у мікрохвильовому реакторі протягом 10 хвилин при 160°C. Реакційні суміші фільтрували, поєднували та тоді переносили на 5г шару SCX-II, шар промивали ДХМ, ацетонітрилом та ДХМ:MeOH (80:20) доки увесь (відносно) аполярний матеріал не елювався. Продукт тоді елювали ДХМ:MeOH(NH₃-насиченим) 80:20. Аналіз ¹H ЯМР показав залишковий оксабіспідино-вий вихідний матеріал, та тому продукт розчиняли у ДХМ (30мл) та додавали 300мг ізоціанату на

полімерній підкладці. Утворену суміш тоді перемішували протягом ночі. Фільтрування та випарювання дало 450мг чистого вільного основного продукту. Цей продукт тоді розчиняли в етанолі, до котрого додавали 1 еквівалент (148,6мг) винної кислоти. Утворену суміш випарювали та розчиняли у воді. Сушка сублімацією протягом ночі тоді дала 623мг (59%) заголовної сполуки як безбарвний порошок.

¹³C ЯМР (вільна основа, 100,6МГц, CDCl₃) δ 161,7, 137,7, 134,3, 129,3, 128,5, 127,3, 119,2, 115,3, 104,8, 68,6, 67,6, 63,8, 59,0, 56,6, 56,4, 47,0, 44,9, 39,3

Приклад 3

N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-(4-флуорбензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)метансульфонамід

(i) 7-(2-[2-(4-ціанофеноксил)етил]метансульфоніламіно)етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

До суспензії N-(2-брометил)-N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]метан-сульфонамиду (6г, 0,019моль; дивись Отримання С вище) та безводного калій карбонату (3,6г, 0,026моль) у сухому ацетонітрилі (100мл) додавали 9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (4,35г, 0,019моль; [дивись WO 01/28992]), та утворену суміш тоді перемішували при 50-55°C протягом ночі. Після завершення реакції (як визначено TLUX), суміш фільтрували та концентрували. Сирий продукт далі очищали колонковою хроматографією (силікагель: 60-120меш, елюент: хлороформ-метанол, 99:1). Вихід: 4,2г (46%).

(ii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-[2-(9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]-метансульфонамід

До насиченого розчину HCl_(r) у діоксані (100мл) додавали 7-(2-[2-(4-ціанофеноксил)етил]метансульфоніламіно)етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (3,5г, 0,0070моль; дивись етап (i) вище), після чого реакційну суміш перемішували протягом 1 години. На завершення реакції (як визначено ТШХ), діоксан декантували та продукт (напівтвердий) розчиняли у метанолі (25мл). Після концентрування метанолу, додавали сухий ефір (50мл) та розчинник знов концентрували. Це повторювали двічі та під кінець продукт сушили під високим вакуумом. Вихід: 3,0г (99%).

(iii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-[247-(4-флуорбензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло-3,3,1]нон-3-іл]етил]метансульфонамід

N-[2-(4-Ціанофеноксил)етил]-N-[2-(9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]метансульфонамід (0,079г, 0,2ммоль; дивись етап (ii) вище) та 1-бромметил-4-флуорбензол (0,040г, 0,21ммоль) та K₂CO₃ (0,041г, 0,3ммоль) змішували у мікрохвильовій камері та тоді гріли у мікрохвильовому реакторі протягом 15 хвилин при 160°C. Суміш фільтрували та перенесли на шар SCX-II, шар промивали ДХМ, ацетонітрилом, ДХМ/MeOH (80:20), після чого продукт елювали ДХМ:MeOH(NH₃-насиченим), 80:20. Про-

дукт очищали на 9г препаративній хроматографічній колонці Horizon (А:ДХМ (1%MeOH), В:ДХМ/MeOH(NH₃-насичений), 80:20. Градієнт 0-25% В, 270мл (фракції 9мл)), що дало 63мг (62,7%) заголовної сполуки.

¹³C ЯМР (125,7МГц, CDCl₃) δ 160,5, 159,1, 158,6, 131,8, 130,9, 128,1, 128,0, 116,6, 112,8, 112,7, 112,6, 102,3, 65,9, 65,0, 60,3, 56,3, 54,0, 53,7, 44,4, 42,6, 36,6

Приклад 4

N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-[2-[7-(піридин-3-ілметил)-9-окса-3,7-діазабіцикло-3,3,1]нон-3-іл]етил]метансульфонамід

N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-[2-(9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-

іл)етил]метансульфонамід (79мг, 0,2ммоль; дивись Приклад 3 (ii) вище) та піридин-3-

карбальдегід (36мг, 0,34ммоль) розчиняли у ДХМ (4мл) та струшували протягом 1,5 годин. Натрій триацетоксиборогідрид (144мг, 0,68ммоль) додавали та суміш струшували протягом ночі. Реакцію гасили 1М K₂CO₃ (2мл) та тоді відділяли фазу. Водний шар промивали ДХМ (3×3мл) та органічні шари поєднували та випарювали. Залишок очищали хроматографією через силікагель, що дало 66мг (68%) заголовної сполуки.

¹³C ЯМР (125,7МГц, CDCl₃) δ 161,7, 150,6, 148,7, 136,7, 134,4, 133,4, 123,5, 119,2, 115,35, 104,8, 68,5, 67,6, 60,9, 58,8, 58,5, 56,9, 56,6, 56,3, 47,1, 45,4, 39,1

Приклад 5

7-(2-(1-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-3,3-диметилуреїдо)етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло-3,3,1]нон-3-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

1-[2-(4-Ціанофеноксил)етил]-3,3-диметил-1-(2-оксоетил)сечовину (4,5г; дивись Отримання G вище) переносили у дихлорметані (100мл). 9-Окса-3,7-діазабіцикло-3,3,1]нон-3-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (2,9г, 0,013моль; [дивись WO 01/28992]), а потім льодяну оцтову кислоту (1,47г, 0,0245моль), додавали та реакційну суміш перемішували протягом 1 години. NaBH₃CN (1,54г, 0,024моль) додавали при 0°C, та перемішування продовжували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали водою та розсолом та тоді сушили безводним натрій сульфатом. Випарювання розчиннику, з наступною очисткою колонковою хроматографією, дало заголовн сполук (6,5г).

¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ 7,59 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 4,14408 (m, 4 H), 3,82-3,77(m, 2H), 3,58-3,49 (3H, m), 3,30-3,27 (m, 4 H), 2,92-2,80 (m, 7 H), 2,6-2,3(m, 4H), 1,45 (c, 9H)

Приклад 6

7-(2-(1-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-3-метилуреїдо)етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло-3,3,1]нон-3-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Суміш толуол-4-сульфонової кислоти 2-[1-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-3-метилуреїдо]етилового естеру (1,35г, 3,233ммоль; дивись Отримання I вище), 9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (1,48г,

6,466ммоль; [дивись WO 01/28992]) та калій карбонату (1,34г, 9,7ммоль) у сухому ацетонітрилі (15мл) перемішували при 45°C протягом 24 годин. Реакційну суміш розбавляли 20мл води та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, розсолем та сушили безводним натрій сульфатом. Випарювання розчиннику під зменшеним тиском, а потім колонкова хроматографія через силікагель (застосовуючи 2-2,5% метанол у дихлорметані) та наступна очистка препаративною ВЕРХ дали 920мг заголовної сполуки як білого твердого продукту.

МС: 474 ($M^+ + H$): розраховано для $C_{24}H_{35}N_5O_5$ ($M^+ + H$) 474.

Приклад 7

7-(2-{1-[3-(4-ціанофеніл)пропіл]-3,3-диметилуреїдо}етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нонан-3-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

1-[3-(4-Ціанофеніл)пропіл]-3,3-диметил-1-(2-оксоетил)сечовину (6,5г; дивись Отримання К вище) переносили у дихлорметані (100мл), і додавали 9-окса-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нонан-3-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (4,36г, 0,019ммоль; [дивись WO 01/28992]), а потім льодяну оцтову кислоту (2,14г, 0,0357ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години і додавали $NaBH_3CN$ (2,24г, 0,0357ммоль) при 0°C. Перемішування продовжували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали водою та розсолем та сушили безводним натрій сульфатом. Випарювання розчиннику, з наступною очисткою колонковою хроматографією через силікагель (застосовуючи 2% метанол у дихлорметані) дали 7,5г заголовної сполуки як жовту густурідину.

1H ЯМР ($CDCl_3$, 300МГц); δ 7,57 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 4,09-3,9 (m, 2H), 3,80-3,74 (m, 2H), 3,23-3,1 (m, 6H), 2,88-2,78 (m, 4H), 2,75 (c, 6H), 2,63 (t, 2H), 2,52 (t, 2H), 2,3-2,1 (m, 2H), 1,83 (t, 2H), 1,44 (s, 9H)

Приклад 8

N-Бензил-N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]-етил}метансульфонамід

До суспензії NaH (60% у маслі, 0,039г, 1,64ммоль) у сухому ДМФ (10мл) додавали N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}метансульфонамід (0,3г, 0,82ммоль; дивись Отримання М вище) при 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Бензилбромід (0,155г, 0,9ммоль) додавали при 0°C та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакцію гасили водою, екстрагували дихлорметаном, промивали водою, розсолем та тоді сушили безводним натрій сульфатом. Випарювання розчиннику під зменшеним тиском, а потім колонкова хроматографія залишку через силікагель (застосовуючи 5% метанол у хлороформі як елюент) дали 160мг заголовної сполуки як блідо-жовтий твердий продукт.

^{13}C ЯМР (75МГц, $CDCl_3$): δ 143,76, 136,07, 132,059, 129,30, 128,74, 128,14, 128,04, 118,83,

110,74, 68,17, 62,60, 57,70, 56,24, 55,94, 53,32, 51,38, 43,89, 39,18.

Приклад 9

N-(2-{7-[3-Ціанофеноксил)-пропілі-9-окса-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нон-3-іл]-етил)-N-(2-феноксіетил)-метансульфонамід

(i) Суспензію 4-[3-{9-окса-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нон-3-іл]-пропокси]-бензонітрилу (1,5г, 5,5ммоль, [дивись WO 01/28992]), метансульфонової кислоти 2-[метансульфоніл-(2-феноксіетил)-аміно]-етилового естеру (1,51г, 4,5ммоль, отримання Р вище) та сухого K_2CO_3 (1,69г, 12,3ммоль) у сухому ацетонітрилі (100мл) перемішували при 60°C протягом ночі в атмосфері азоту. Реакційну суміш фільтрували та розчинник концентрували під зменшеним тиском. Залишок очищали колонковою хроматографією через силікагель, застосовуючи 3% метанол у дихлорметані як елюент для отримання заголовної сполуки (1,4г) як рідини.

1H ЯМР (400МГц, CD_3Cl_3) δ 7,57(2H, d), 7,30(2H, d), 7,03-6,89 (5H, m), 4,22-4,12 (8H, m), 4,03-4,00 (3H, bt), 3,79-3,71 (4H, m), 3,37 (2H, m), 3,12 (2H, m), 3,00 (3H, c) 2,85 (2H, m), 2,83-2,76 (2H, m), 2,50 (2H, bs)

Приклад 10

N-Бензил-N-{2-[7-(4-ціано-бензил)-9-окса-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нон-3-іл]-етил}бензолсульфонамід

(i) Бензолсульфонової кислоти 2-(бензолсульфоніл-бензил-аміно)-етилового естеру Бензолсульфонілхлорид (2,2мл, 0,0175ммоль) додавали краплями при 0°C при гарному перемішуванні до розчину N-бензилетаноламіну (1г, 0,7ммоль) та триетиламіну (2,4мл, 0,0175ммоль) у сухому дихлорметані (10мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години та гасили водою. Сполуку екстрагували дихлорметаном, органічний шар промивали водою, розсолем та сушили безводним натрій сульфатом. Випарювання розчиннику під зменшеним тиском дало 0,6г потрібного продукту як твердого матеріалу. Це безпосередньо переносили у наступний етап без наступної очистки.

(ii) N-Бензил-N-{2-[7-(4-ціано-бензил)-9-окса-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нон-3-іл]-етил}бензолсульфонамід

Суспензію бензолсульфонової кислоти 2-(бензолсульфоніл-бензил-аміно)-етилового естеру (0,33г, 1,04ммоль, з етапу (i) вище), 4-(9-Окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-ілметил)бензонітрил, гідрохлорид (0,5г, 1,16ммоль, з отримання М (ii) вище) та калій карбонат (0,64г, 4,64ммоль) у сухому ацетонітрилі (10мл) перемішували при 60°C протягом ночі в атмосфері азоту. Реакційну суміш фільтрували та фільтрат концентрували під зменшеним тиском. Залишок очищали колонковою хроматографією через силікагель, застосовуючи 10% метанол у дихлорметані як елюент для отримання 80мг заголовної сполуки як рідини.

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 7,67-7,63(1H, m), 7,58-7,50 (6H, m), 7,30-7,27 (5H, m), 4,45(2H, c), 3,85 (2H, bt), 3,72-3,64 (2H, bm), 3,37 (2H, m), 3,0-2,89 (4H, bm), 2,75-2,16 (6H, bm)

Приклад 11

N-{2-[7-(2-ціано-бензил)-9-окса-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нон-3-іл]-етил}-N-[2-(4-ціано-феноксил)-етил]-метансульфонамід

До N-[2-(4-ціано-феноксил)-етил]-N-[2-(9-окса-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нон-3-іл)-етил]-метансульфонамід (0,079г, 0,20ммоль), 2-бромметил-бензонітрилу (0,041г, 0,21ммоль) та безводного калій карбонату (0,042г, 0,30ммоль) додавали сухий ацетонітрил (4мл). Суміш гріли мікрохвильовим опроміненням (15 хвилин, 160°C) та тоді фільтрували. Фільтрат завантажували на катіонообмінну колонку (SCX-2, Isolute™, 2г). Колонку промивали дихлорметаном, ацетонітрилом та сумішшю дихлорметан/метанол 80:20 перед елюванням сирого продукту 20% метанолом, насиченим аміаком, у дихлорметані. Фільтрат концентрували у вакуумі та сирий продукт очищали хроматографією на силікагелі, застосовуючи метанол, насичений аміаком, у дихлорметані як елюент, що дало 57мг (55,9%) заголовної сполуки.

¹³C ЯМР (125,7МГц, CDCl₃) δ 159,06, 139,57, 131,78, 130,64, 130,24, 127,71, 125,27, 116,56, 115,58, 112,75, 110,56, 102,33, 65,84, 64,92, 58,67, 55,85, 53,80, 53,58, 44,66, 43,17, 36,36

Приклад 12

N-(4-ціано-бензил)-N-{2-[7-(4-ціано-бензил)-9-окса-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нон-3-іл]-етил}-метансульфонамід

До суспензії натрій гідриду (0,013г 60% суспензія у мінеральному маслі, промита пентаном) у безводному N,N-диметилформаміді (4мл) додавали N-{2-[7-(4-ціано-бензил)-9-окса-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нон-3-іл]-етил}-метансульфонамід (0,109г, 0,30ммоль) при 0°C. Суміш перемішували протягом 2 годин і температурі давали дійти до кімнатної температури. При 0°C додавали 4-бромметил-бензонітрил (0,065г, 0,33ммоль). Суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і додавали воду (5мл). Водний шар екстрагували дихлорметаном (3х5мл) та поєднані органічні шари сушили безводним натрій сульфатом та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на силікагелі, застосовуючи метанол, насичений аміаком, у дихлорметані як елюент, що дало 79мг (54,9%) заголовної сполуки.

¹³C ЯМР (125,7МГц, CDCl₃) δ 143,69, 142,72, 132,69, 132,46, 129,68, 128,63, 119,13, 118,74, 112,01, 111,11, 68,40, 63,27, 57,99, 56,38, 51,57, 44,95, 39,06

Приклад 13

N-бензил-N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}-N',N'-диметилсечовина

(i) 1-Бензил-1-(2-гідроксіетил)-3,3-диметилсечовина

N,N-диметил карбамоїлхлорид (2,55г, 0,0238ммоль) додавали краплями при 0°C до розчину N-бензилетаноламіну (3г, 0,0198ммоль) та триетиламіну (3г, 0,0298ммоль) у 25мл ДХМ (сухого) та перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин в атмосфері азоту. Реакцію гасили водою, екстрагували дихлорметаном, промивали водою, розсолем та сушили безводним натрій сульфатом. Випарювання розчиннику під зменше-

ним тиском, а потім колонкова хроматографія через силікагель, застосовуючи 3,5% метанол у дихлорметані як елюент дали 4г підзаголовної сполуки як рідину.

(ii) N-бензил-N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}-N',N'-диметилсечовина

Оксалілхлорид (1,14г, 9ммоль) додавали при -78°C до розчину ДМСО (1,05г, 13,5ммоль) у сухому дихлорметані (10мл) та перемішували протягом 30 хвилин. 1-Бензил-1-(2-гідроксіетил)-3,3-диметилсечовину (1,05г, 13,5ммоль; з етапу (i) вище) у сухому дихлорметані (10мл). (1г, 4,5ммоль) додавали краплями при тій же температурі та перемішування продовжували протягом 3 годин при тій же температурі. Триетиламін (1,8мл, 12,9ммоль) додавали при -78°C та реакційну суміш гріли до -30°C. Реакційну суміш гасили 10% водною лимонною кислотою (10мл) та екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали розсолем та сушили безводним натрій сульфатом. Випарювання розчиннику під зменшеним тиском дало 0,79г сирого альдегіду як рідину.

Це (0,75г, 3,4ммоль) тоді перенесли у ДХМ (25мл), 4-(9-Окса-3,7-діазабіцикло-[3,3,1]нон-3-ілметил)бензонітрил (960мг, 3,4ммоль) додавали при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, гасили водою та екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали водою та розсолем та сушили безводним натрій сульфатом. Випарювання розчиннику під зменшеним тиском з наступною очисткою колонковою хроматографією через силікагель, застосовуючи 6,5% метанол у дихлорметані як елюент дали 0,5г потрібного продукту. Це далі очищали препаративною ВЕРХ для отримання 0,3г заголовної сполуки як білуватий твердий продукт.

ІАТ-МС: (M+1)=448

Приклад 14

N-бензил-N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил]ацетамід

(i) N-Бензил-N-(2-гідроксіетил)-ацетамід

Ацетилхлорид (0,858г, 10,8ммоль) додавали краплями до розчину N-бензилетаноламіну (1,5г, 9,9ммоль) та триетиламіну (1,5г, 14,9ммоль) у сухому дихлорметані (20мл) при 0°C в атмосфері азоту та перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасили водою та екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали водою, 10% водн. NaHCO₃, розсолем та сушили безводним натрій сульфатом. Випарювання розчиннику під зменшеним тиском, а потім колонкова хроматографія через силікагель, застосовуючи 5% метанол у дихлорметані як елюент дали 0,68г потрібного продукту як масло.

(ii) N-бензил-N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил]-ацетамід

Оксалілхлорид (0,57г, 4,5ммоль) додавали при -78°C до розчину ДМСО (0,63мл, 9ммоль) у сухому дихлорметані (5мл) та перемішували протягом 15 хвилин.

N-Бензил-N-(2-гідроксіетил)-ацетамід (0,58г, 3ммоль; з етапу (i) вище) розчиняли у сухому дихлорметані (5мл) і додавали краплями при тій же температурі та перемішування продовжува-

ли протягом 3 годин при тій же температурі. Триетиламін (2,1мл, 15ммоль) додавали при -78°C та реакційну суміш гріли до -30°C . Реакційну суміш гасили 10% водною лимонною кислотою (10мл) та екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали розсолон та сушили безводним натрій сульфатом. Випарювання розчинника під зменшеним тиском дало 0,51г сирого альдегіду. Це (0,51г, 2,6ммоль) тоді переносили у ДХМ (10мл), 4-(9-Окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-ілметил)бензонітрил, гідрохлорид (0,57г, 2,6ммоль; з етапу М (ii) вище) та молекулярні сита (500мг) і перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. NaBH_3CN (0,24г, 3,9ммоль) додавали при 0°C та перемішування продовжували протягом ночі в атмосфері азоту. Реакцію гасили водою та екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали водою та розсолон та сушили безводним натрій сульфатом. Випарювання розчинника під зменшеним тиском з наступною очисткою колонковою хроматографією (два рази) через силікагель, застосовуючи 3% метанол у дихлорметані як елюент дали 430мг потрібного продукту. Це (430мг) знов очищали препаративною ВЕРХ, застосовуючи 1% оцтову кислоту в ацетонітрилі як елюент. Ацетонітрил тоді випарювали під зменшеним тиском та залишок розподіляли між 10% NaHCO_3 та ДХМ. Органічний шар тоді промивали водою та розсолон та сушили безводним натрій сульфатом. Випарювання розчинника під зменшеним тиском дало (150мг) заголовної сполуки як рідини.

IAT-МС: (M+1)=419

Приклад 15

N-бензил-N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}пропан-2-сульфонамід

(i) Бензил-(2-гідроксіетил)-карбамової кислоти трет-бутиловий естер

$(\text{BOC})_2\text{O}$ (7,9г, 0,036ммоль) додавали краплями при 0°C до розчину N-бензилетаноламіну (5г, 0,033ммоль) у сухому дихлорметані (50мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом ночі в атмосфері азоту. Реакцію гасили водою, екстрагували дихлорметаном, промивали розсолон та сушили безводним натрій сульфатом. Випарювання розчинника під зменшеним тиском з наступною очисткою через силікагель, застосовуючи 10% етилацетат у петролейному ефірі як елюент дали підзаголовну сполуку (3,2г) як масло.

(ii) Бензил-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]-етил}-карбамової кислоти трет-бутиловий естер

Сухий ДМСО (1,8г, 0,0237ммоль) додавали до розчину оксалілхлориду (1,5г, 0,01185ммоль) у сухому дихлорметані (25мл) при -78°C та перемішували протягом 10 хвилин. Бензил-(2-гідроксіетил)-карбамової кислоти трет-бутиловий естер (2г, 0,0079ммоль; з (i) вище) у 15мл ДХМ додавали краплями при тій же температурі та перемішування продовжували при тій же температурі протягом 3 годин. Триетиламін (5,5мл) додавали, реакційну суміш гріли до -30°C та гасили 10% водною лимонною кислотою. Сполуку екстрагували дихлорметаном, промивали водою та розсолон та суши-

ли безводним натрій сульфатом. Випарювання розчинника під зменшеним тиском дало потрібний альдегід (2,5г) як рідину. Це (2,5г, 10ммоль) тоді додавали до суміші 4-(9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-ілметил)бензонітрил гідрохлориду (1,98г, 8ммоль, з. М(i) вище) та MgSO_4 (2г) у сухому дихлорметані (10мл) та перемішували протягом 4 годин в атмосфері азоту. Метанол (10мл), а потім NaBH_3CN (0,76г, 12ммоль) додавали та реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакцію гасили водою, екстрагували дихлорметаном, промивали розсолон та сушили безводним натрій сульфатом. Випарювання розчинника під зменшеним тиском з наступною очисткою через силікагель, застосовуючи 3% метанол у хлороформі як елюент дали потрібний продукт (1,1г) як білуватий твердий матеріал.

(iii) 4-[7-(2-Бензиламіно-етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-ілметил]-бензонітрил

Діоксан, насичений газуватим HCl (10мл) додавали до розчину бензил-{2-[7-(4-ціано-бензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]-етил}-карбамової кислоти трет-бутилового естеру (0,65г, з етапу (ii) вище) у 5мл діоксану та перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Реакційну суміш розбавляли сухим діетиловим етером, та розчинник декантували. Осаджений твердий матеріал промивали сухим діетиловим етером (4 рази) та сушили під вакуумом для отримання гідрохлориду підзаголовної сполуки (0,5г) як порошку.

(iv) N-бензил-N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}-пропан-2-сульфонамід

4-[7-(2-Бензиламіно-етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-ілметил]-бензонітрил (0,5г, 1,33ммоль, з етапу (iii) вище) переносили у 30мл ДХМ /10% водн. NaHCO_3 (1:1) та перемішували протягом 15 хвилин. Ізопропансульфонілхлорид (0,28г, 1,99ммоль) додавали та перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Органічний шар відділяли, промивали розсолон та сушили безводним натрій сульфатом. Випарювання розчинника під зменшеним тиском з наступною очисткою через силікагель, застосовуючи 10% етилацетат у петролейному ефірі як елюент дали потрібний продукт (280мг) як білий твердий матеріал. Це далі очищали препаративною ВЕРХ (0,1% TFA в ацетонітрилі), випарювали під зменшеним тиском, та залишок розподіляли між насиченим NaHCO_3 та ДХМ. Органічний шар промивали розсолон та сушили безводним натрій сульфатом. Випарювання розчинника під зменшеним тиском дало заголовну сполуку (140мг) як білуватий твердий продукт.

IAT-МС: (M+1)=483

Приклад 16

Наступні сполуки отримували з належних інтермедіатів (як-то описаних вище), способами чи аналогічно способам, описаним тут:

(i) трет-бутил[2-{7-{2-[2-(4-ціанофеноксил)етил](метилсульфоніл)аміно}етил}-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил]карбамат;

- (ii) трет-бутил{2-[7-(2-((амінокарбоніл)2-(4-ціанофеноксил)етил)аміно)етил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}карбамат;
- (iii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-(2-(4-метоксифеніл)-2-оксоетил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)метансульфонамід;
- (iv) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-(2-(4-метоксифеніл)-2-оксоетил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)сечовина;
- (v) 2-[7-(2-((амінокарбоніл)2-(4-ціанофеноксил)етил)аміно)етил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]-N-(трет-бутил)ацетамід;
- (vi) 2-[7-(2-((амінокарбоніл)2-(4-ціанофеноксил)етил)аміно)етил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]-N-бензилацетамід;
- (vii) 2-[7-(2-((амінокарбоніл)2-(4-ціанофеноксил)етил)аміно)етил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]-N-(1-метил-1-фенілетил)ацетамід;
- (viii) N-(трет-бутил)-2-(7-[2-((4-ціанофеноксил)етил)(метилсульфоніл)-аміно]етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]ацетамід;
- (ix) N-бензил-2-(7-[2-((4-ціанофеноксил)етил)(метилсульфоніл)аміно]етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]ацетамід;
- (x) 2-(7-[2-((4-ціанофеноксил)етил)(метилсульфоніл)аміно]етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]-N-(1-метил-1-фенілетил)ацетамід;
- (xi) трет-бутил [2-(7-[2-((3-(4-ціанофеніл)пропіл)(метилсульфоніл)аміно]етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил]карбамат;
- (xii) N-(трет-бутил)-2-(7-[2-((3-(4-ціанофеніл)пропіл)(метилсульфоніл)аміно]етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]ацетамід;
- (xiii) N-[2-(7-бензил-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]-N-[3-(4-ціанофеніл)пропіл]метансульфонамід;
- (xiv) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-(2-(2,6-диметилфеноксил)етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)сечовина;
- (xv) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-(2-(4-ціанофеніл)етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)сечовина;
- (xvi) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-(2-(4-метоксифеніл)етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)сечовина;
- (xvii) N-(2-[7-(2-(4-ацетилфеніл)етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)-N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]сечовина;
- (xviii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-(2-фенілетил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)сечовина;
- (xix) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-(2-(3-флуорфеніл)етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)сечовина;
- (xx) N-(2-[7-((2-хлорпіридин-3-іл)метил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)-N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]метансульфонамід;
- (xxi) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-((6-метоксипіридин-3-іл)метил)-9-окса-3,7-

- діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)метансульфонамід;
- (xxii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-((4,5-диметил-2-фурил)метил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)метансульфонамід;
- (xxiii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-(4-(трифлуорметил)бензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)метансульфонамід;
- (xxiv) N-[2-(7-(4-хлорбензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)-N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]метансульфонамід;
- (xxv) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-(4-(дифлуорметоксил)бензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)метансульфонамід;
- (xxvi) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-(4-(метилсульфоніл)бензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)метансульфонамід;
- (xxvii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-(2-флуорбензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)метансульфонамід;
- (xxviii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-(2,4-дифлуорбензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)метансульфонамід;
- (xxix) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-(2,5-дихлорбензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)метансульфонамід;
- (xxx) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-(3-(трифлуорметил)бензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)метансульфонамід;
- (xxxi) N-[2-(7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)-N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]метансульфонамід;
- (xxxii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-((2,6-дихлорпіридин-4-іл)метил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)метансульфонамід;
- (xxxiii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-(піридин-4-ілметил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)метансульфонамід;
- (xxxiv) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-((3,5-диметилізоксазол-4-іл)метил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)метансульфонамід;
- (xxxv) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-((2,4-диметил-1,3-тіазол-5-іл)метил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)метансульфонамід;
- (xxxvi) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-((1-метил-1H-імідазол-2-іл)метил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)метансульфонамід;
- (xxxvii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-(3-фенілпропіл)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)метансульфонамід;
- (xxxviii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-(3-(4-ціанофеніл)пропіл)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)метансульфонамід;
- (xxxix) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-(3-(3-метоксифеніл)пропіл)-9-окса-3,7-

діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил)метансульфонамід;

(xi) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-{2-[7-(2,6-диметилбензил)-9-окса-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}метансульфонамід;

(xii) N-{2-[7-(4-трет-бутилбензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}-N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]метансульфонамід;

(xiii) N-[2-(7-бензил-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил]-N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N',N'-диметилсечовина;

(xiv) N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}-N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N',N'-диметилсечовина;

(xv) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-(2-флуорбензил)-9-окса-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)-N',N'-диметилсечовина;

(xvi) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-(4-дифлуорметоксил)бензил]-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл)етил)-N',N'-диметилсечовина;

(xvii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N',N'-диметил-N-{2-[7-(2-фенілетил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}сечовина;

(xviii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-(2-(4-ціанофеніл)етил)-9-окса-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)-N',N'-диметилсечовина;

(xix) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-(2-(3-флуорфеніл)етил)-9-окса-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)-N',N'-диметилсечовина;

(i) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N',N'-диметил-N-{2-[7-(3-фенілпропіл)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}сечовина;

(ii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-(2-фенілетил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)метансульфонамід;

(iii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-(2-(4-ціанофеніл)етил)-9-окса-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)метансульфонамід;

(iiii) N-[2-(4-ціанофеноксил)етил]-N-(2-[7-(2-(4-флуорфеніл)етил)-9-окса-3,7-діаза-біцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)метансульфонамід;

(lv) N-бензил-N-(2-[7-(2-(4-ціанофеноксил)етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)метансульфонамід;

(iv) N-(2-[7-(2-(4-ціанофеноксил)етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)-N-(2-фенілетил)метансульфонамід;

(vi) N-(2-[7-(3-(4-ціанофеноксил)пропіл)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)-N-(2-фенілетил)метансульфонамід;

(vii) N-(2-[7-(2-(4-ціанофеноксил)етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)-N-(2-феноксіетил)метансульфонамід;

(viii) N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}-N-(2-феноксіетил)метансульфонамід;

(ix) N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}-N-(2-фенілетил)метансульфонамід;

(lix) N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}-N-(2-фенілетил)метансульфонамід;

(lx) N-(2-[7-(3-(4-ціанофеноксил)пропіл)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)-N-(2-феноксіетил)метансульфонамід;

(lxi) N-бензил-N-{2-[7-(4-флуорбензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}метансульфонамід;

(lxii) N-бензил-N-{2-[7-(4-хлорбензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}метансульфонамід;

(lxiii) N-(2-ціанобензил)-N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}метансульфонамід;

(lxiv) N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}-N-(4-флуорбензил)метансульфонамід;

(lxv) N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}-N-(3-флуорбензил)метансульфонамід;

(lxvi) N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}-N-[4-(дифлуорметоксил)бензил]метансульфонамід;

(lxvii) N-(4-хлорбензил)-N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}метансульфонамід;

(lxviii) N-бензил-N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}етансульфонамід;

(lix) N-бензил-N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}-N'-метилсечовина;

(lxx) N-бензил-N-(2-[7-(2-(4-ціанофеніл)етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)метансульфонамід;

(lxxi) N-бензил-N-(2-[7-(2-(4-диціанофеноксил)етил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)метансульфонамід;

(lxxii) N-бензил-N-(2-[7-(3-(4-ціанофеноксил)пропіл)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил)метансульфонамід;

(lxxiii) N-бензил-N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}-1,1,1-трифлуорметансульфонамід;

(lxxiv) N-бензил-N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}сечовина; та

(lxxv) N-{2-[7-(4-ціанобензил)-9-окса-3,7-діазабіцикло[3,3,1]нон-3-іл]етил}-N-(4-флуорбензил)сечовина; або її фармацевтично прийнятне похідне.

Приклад 17

Заголовні сполуки вищенаведених прикладів тестували у тесті А вище та, як було виявлено, вони виявляють значення D_{10} більше 5,5.

Приклад 18

Заголовні сполуки вищенаведених прикладів тестували у тесті В вище та, як було виявлено, вони виявляють значення pK_{50} більше 4,5. Дійсно, сполуки з прикладів 2, 3 та 9(xvi), як було виявлено, мають значення pK_{50} 5,55, 5,8 та 5,38, відповідно.

Скорочення Ac= ацетил

IAT= іонізація при атмосферному тиску (відносно MC)

br= широкий (відносно ЯМР)
 Bt= бензотриазол
 трет-BuOH= трет-бутанол
 CI= хімічна іонізація (відносно МС)
 мХПБК= мета-хлорпероксибензойна кислота
 d= дублет (відносно ЯМР)
 DBU= діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен
 ДХМ= дихлорметан
 dd= дублет дублетів (відносно ЯМР)
 DMAP= 4-диметиламінопіридин
 ДМФ= N,N-диметилформамід
 ДМСО= диметилсульфоксид
 EDC= 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-
 етилкарбодіімід
 Et= етил
 EtOAc= етилацетат
 екв.= еквіваленти
 EP= електророзпилення (відносно МС)
 БША= бомбардування швидкими атомами
 (відносно МС)
 FBS= сироватка зародка теляти
 HCl= хлоридна кислота

HEPES= 4-(2-гідроксіетил)-1-
 піперазинетансульфонова кислота
 ВЕРХ= вискоєфективна рідинна хроматогра-
 фія
 IMS= промисловий метилований спирт
 IPA= ізо-пропіловий спирт (пропан-2-ол)
 m= мультиплет (відносно ЯМР)
 Me= метил
 MeCN= ацетонітрил
 MeOH= метанол
 МС= мас-спектроскопія
 NADPH= нікотинамід аденін динуклеотидфос-
 фат, відновлена форма
 OAc= ацетат Pd/C= паладій на вугіллі
 q= квартет (відносно ЯМР)
 c= синглет (відносно ЯМР)
 t= триплет (відносно ЯМР)
 TEA= триетиламін
 ТГФ= тетрагідрофуран
 ТШХ= тонкошарова хроматографія
 Префікси n-, c-, i-, t- та трет- мають їх звичайні
 значення: нормальний, вторинний, ізо, та третин-
 ний.