



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101299** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)**C07D 235/26** (2006.01)**C07D 405/12** (2006.01)**A61K 31/4184** (2006.01)**A61P 25/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

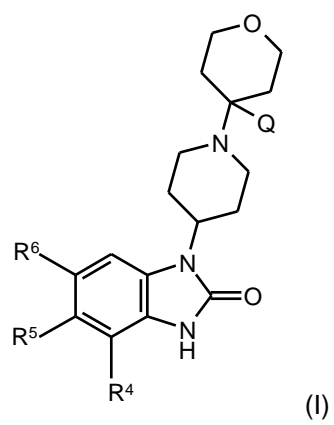
(21) Номер заявки:	а 2008 03937	(72) Винахідник(и):	Бадзік Брайен (US/US),
(22) Дата подання заявки:	27.09.2006		Купер Девід Гвін (GB/GB),
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.03.2013		Форбс Іан Томсон (GB/GB),
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	0519950.0, 0602040.8		Гарція Вінченцо (IT/GB),
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	30.09.2005, 01.02.2006		Джін Джіан (US/US),
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	GB, GB	(73) Власник(и):	ГЛАКСО ГРУП ЛІМІТЕД,
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.07.2008, Бюл.№ 13		Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue,
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.03.2013, Бюл.№ 6	(74) Представник:	Greenford, Middlesex UB6 0NN, United Kingdom (GB)
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/GB2006/003590, 27.09.2006		Міхашина Людмила Михайлівна, реєстр. №14
		(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 96/13262 A, 09.05.1996
			US 3 161 645 A, 15.12.1964
			WO 2004/089942 A2, 21.10.2004

(54) СПОЛУКИ, ЩО МАЮТЬ АКТИВНІСТЬ СТОСОВНО РЕЦЕПТОРІВ M₁, ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЦИНІ**(57) Реферат:**

Пропонуються сполуки формули (I) і їх солі і сольвати, де R⁴ означає фтор, R⁵ вибраний з водню, галогену, ціаногрупи, C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілу, заміщеного одним або кількома атомами фтору, C₁₋₆-алкоксигрупи і C₁₋₆-алкоксигрупи, заміщеної одним або кількома атомами фтору; і R⁶ вибраний з галогену, ціаногрупи, C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілу, заміщеного одним або кількома атомами фтору, C₃₋₆-циклоалкілу, C₃₋₆-циклоалкілу, заміщеного одним або кількома атомами фтору, C₁₋₆-алкоксигрупи і C₁₋₆-алкоксигрупи, заміщеної одним або кількома атомами фтору, і Q означає водень або C₁₋₆-алкіл.

Передбачається, що сполуки можна застосовувати для терапії, наприклад для лікування психотичних розладів і порушення когнітивної функції.

UA 101299 C2



Даний винахід належить до нових сполук, фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки, та їх застосування для терапії, зокрема як антипсихотичних засобів.

Мускаринові ацетилхолінові рецептори є членами надсімейства сполучених з G-білком рецепторів, які опосередковують дії нейромедіатора ацетилхоліну як у центральній, так і периферичній нервовій системі. Клоновані п'ять підтипів мускаринових рецепторів, M_1 - M_5 . Мускариновий рецептор M_1 головним чином експресується в корі головного мозку і гіпокампі, хоча він також експресується на периферії, наприклад, у залозах зовнішньої секреції.

Мускаринові рецептори в центральній нервовій системі, особливо M_1 , відіграють важливу роль в опосередкуванні вищих когнітивних процесів. Захворювання, пов'язані з розладом когнітивної функції, такі як хвороба Альцгеймера, супроводжуються загинеллю холінергічних нейронів у базальних відділах переднього мозку. Крім того, у моделях на тваринах блокада або ушкодження центральних холінергічних шляхів призводить до тяжкої когнітивної недостатності.

Холінергічна замісна терапія в основному була заснована на застосуванні інгібіторів ацетилхолінестерази, щоб запобігти розпаду ендogenous ацетилхоліну. Такі сполуки виявляли ефективність проти клінічно вираженого зниження когнітивної функції, але викликали побічні ефекти в результаті стимуляції периферичних мускаринових рецепторів, включаючи порушену моторику шлунково-кишкового тракту і нудоту.

Допамінова гіпотеза шизофренії свідчить, що надлишкова допамінергічна стимуляція відповідальна за позитивні симптоми захворювання, тому антагоністи допамінових рецепторів можна застосовувати для зменшення психотичних симптомів. Однак звичайні антагоністи допамінових рецепторів можуть викликати екстрапіримідалні побічні ефекти (EPS) у пацієнтів, включаючи тремор і пізню дискінезію.

Уживали спроби знайти агоністи рецептора M_1 для симптоматичного лікування зниження когнітивної функції. Нещодавно кількома групами показано, що агоністи мускаринових рецепторів мають профіль, подібний до профілю атипсових антипсихотичних засобів, у рамках парадигми доклінічних досліджень. Мускариновий агоніст, ксаномелін, скасовує ряд індукованих допаміном поведінкових реакцій, включаючи індуковану амфетаміном локомоторну активність у пацюків, індуковане апоморфіном лазання в мишей; обертальну поведінку у пацюків, що стимулюється агоністом допаміну, з ураженнями в результаті однобічного введення 6-OH-DA і індуковане амфетаміном моторне порушення у мавп (без схильності до EPS). Також показано, що він інгібує порушення допамінових клітин A10, але не A9, і умовно-рефлекторне уникання індукує експресію c-fos у префронтальній області кори головного мозку і nucleus accumbens, але не в смугастому тілі у пацюків. Усі отримані дані свідчать про профіль, подібний до профілю атипсових антипсихотичних засобів.

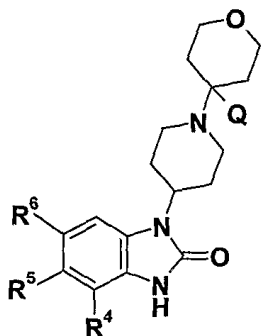
Також показано, що ксаномелін знижує психотичні симптоми, такі як помисливість, галюцинації й марення у пацієнтів з хворобою Альцгеймера. Однак відносно невибіркова природа сполуки призводить до обмежуючих дозу периферичних холінергічних побічних ефектів.

Вибіркові агоністи рецептора M_1 можуть бути застосовані для послаблення позитивних і когнітивних симптомів психотичних розладів, таких як шизофренія, шизоафективні розлади, шизофреноподібні захворювання, психотична депресія, манія, гостра манія, параноїдні й маревні розлади і порушення когнітивної функції, включаючи розлади пам'яті, такі як хвороба Альцгеймера, без периферичних холінергічних побічних ефектів, переважно опосередкованих рецепторами M_2 і M_3 .

Агоністи рецептора M_1 також можуть підходити для комбінування з іншими типовими й атипсовими антипсихотичними засобами та іншими активними компонентами, такими як стабілізатори настрою, антидепресанти, ансіолітичні засоби, лікарські засоби проти екстрапіримідалних побічних ефектів і підсилювачі когнітивної функції, щоб забезпечити поліпшене лікування психотичних розладів.

Автори відкрили нову групу сполук, які можна застосовувати для лікування психотичних розладів.

Тому в першому аспекті винахід відноситься до сполуки формули (I) або її солі чи сольвату:



де:

R^4 означає фтор;

5 R^5 вибраний з водню, галогену, ціаногрупи, C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілу, заміщеного одним або кількома атомами фтору, C_{1-6} -алкоксигрупи і C_{1-6} -алкоксигрупи, заміщеної одним або кількома атомами фтору;

R^6 вибраний з галогену, ціаногрупи, C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілу, заміщеного одним або кількома атомами фтору, C_{1-6} -циклоалкілу, C_{1-6} -циклоалкілу, заміщеного одним або кількома атомами фтору, C_{1-6} -алкоксигрупи і C_{1-6} -алкоксигрупи, заміщеної одним або кількома атомами фтору, і

10 Q означає водень або C_{1-6} -алкіл.

У використаному в даному описі сенсі термін «алкіл» стосується нерозгалужених або розгалужених вуглеводневих ланцюгів, що містять зазначену кількість атомів вуглецю. Наприклад, C_{1-6} -алкіл означає нерозгалужений або розгалужений алкіл, що містить щонайменше 1 і не більше 6 атомів вуглецю. C_{1-3} -алкіл означає нерозгалужений або розгалужений алкіл, що містить щонайменше 1 і не більше 3 атомів вуглецю. Приклади «алкілу» у використаному у даному описі сенсі включають без обмеження метил, етил, н-пропіл, н-бутил, н-пентил, н-гексил, ізобутил, ізопропіл, трет-бутил і 1,1-диметилпропіл.

У використаному у даному описі сенсі термін «алкоксигрупа» стосується нерозгалуженої або розгалуженої алкоксигрупи, що містить зазначену кількість атомів вуглецю. Наприклад, C_{1-6} -алкоксигрупа означає нерозгалужену або розгалужену алкоксигрупу, що містить щонайменше 1 і не більше 6 атомів вуглецю. Приклади «алкоксигрупи» у використаному в даному описі сенсі включають без обмеження метокси-, етокси-, пропокси-, проп-2-окси-, бутокси-, бут-2-окси-, 2-метилпроп-1-окси-, 2-метилпроп-2-окси-, пентокси- або гексилоксигрупу.

У використаному в даному описі сенсі термін «циклоалкіл» стосується неароматичного вуглеводневого циклу, що містить зазначену кількість атомів вуглецю. Наприклад, C_{3-6} -циклоалкіл означає неароматичний цикл, що містить щонайменше три і не більше шести атомів вуглецю у циклі. Приклади «циклоалкілу» у використаному у даному описі сенсі включають без обмеження циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

У використаному в даному описі сенсі термін «галоген» (або скорочена форма «гало») стосується елемента фтору (який може бути скорочено зазначений як «фтор»), елементу хлору (який може бути скорочено зазначений як «хлор»), елементу бром (який може бути скорочено зазначений як «бром») і елементу йоду (який може бути скорочено зазначений як «йод»). Прикладами галогенів є фтор, хлор і бром.

У використаному в даному описі сенсі термін «сольват» стосується комплексу з різною стехіометрією, утвореного розчиною речовиною (в даному винаході сполукою формули (I) або її сіллю) і розчинником. Такі розчинники з метою винаходу не можуть перешкоджати біологічній активності розчиненої речовини. Приклади придатних розчинників включають воду, метанол, етанол і оцтову кислоту. Якщо як розчинник використовують воду, то сольват може бути названий гідратом.

У використаному в даному описі сенсі термін «заміщений» стосується заміщення названим замісником або замісниками, при цьому допускається багаторазовий ступінь заміщення, якщо не обумовлено особливо. Наприклад, може бути 1, 2, 3 або 4 замісники на даній заміщений групі. Наприклад, якщо R^6 означає C_{1-6} -алкільну групу, то вона може бути заміщена 1, 2, 3 або 4 групами фтору; і якщо R^6 означає C_{1-6} -алкоксигрупу, то вона може бути заміщена 1, 2, 3 або 4 групами фтору. Наприклад, R^6 може являти собою C_{1-6} -алкільну групу, заміщену 3 групами фтору; і R^6 може являти собою C_{1-6} -алкоксигрупу, заміщену 3 групами фтору.

В одному варіанті R^5 вибраний з водню, галогену, ціаногрупи, C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами фтору, C_{1-6} -алкоксигрупи і C_{1-6} -алкоксигрупи, заміщеної одним, двома або трьома атомами фтору.

В одному варіанті R^5 вибраний з водню, хлору, броду, фтору, C_{1-4} -алкілу, C_{1-4} -алкілу, заміщеного одним або кількома атомами фтору, і C_{1-4} -алкоксигрупи.

В одному варіанті R^5 вибраний з водню, хлору, броду, фтору, C_{1-4} -алкілу, C_{1-4} -алкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами фтору, і C_{1-4} -алкоксигрупи.

5 В одному варіанті R^5 вибраний з водню, хлору, броду, фтору, метилу, етилу, метоксигрупи і трифторметилу.

В одному варіанті R^5 означає водень або фтор.

10 В одному варіанті R^6 вибраний з галогену, ціаногрупи, C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами фтору, C_{1-6} -циклоалкілу, C_{1-6} -циклоалкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами фтору, C_{1-6} -алкоксигрупи і C_{1-6} -алкоксигрупи, заміщеної одним, двома або трьома атомами фтору.

15 В одному варіанті здійснення винаходу R^6 вибраний з галогену, C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілу, заміщеного одним або кількома атомами фтору, C_{1-6} -циклоалкілу, C_{1-6} -циклоалкілу, заміщеного одним або кількома атомами фтору, C_{1-6} -алкоксигрупи і C_{1-6} -алкоксигрупи, заміщеної одним або кількома атомами фтору.

В іншому варіанті здійснення винаходу R^6 вибраний з хлору, броду, фтору, метилу, етилу, ізопропілу, метоксигрупи, трифторметоксигрупи і трифторметилу, наприклад, хлору, фтору, метилу, метоксигрупи, трифторметоксигрупи і трифторметилу.

У наступному варіанті здійснення винаходу R^6 вибраний з хлору, метилу і метоксигрупи.

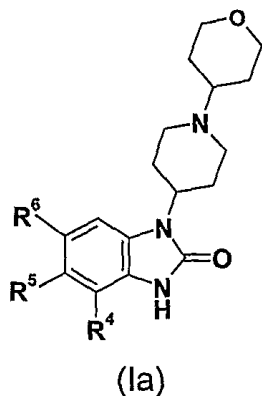
20 В одному варіанті R^6 вибраний з хлору, броду, фтору, метилу, етилу, ізопропілу, циклопропілу, метоксигрупи, трифторметоксигрупи і трифторметилу.

В іншому варіанті R^6 означає хлор, фтор, метил, циклопропіл, метоксигрупу, трифторметоксигрупу або трифторметил.

В одному варіанті R^6 вибраний з метилу, фтору, хлору, метоксигрупи і циклопропілу.

25 В одному варіанті здійснення винаходу Q вибраний з водню і C_{1-3} -алкілу. У наступному варіанті Q вибраний з водню, метилу, етилу й пропілу. В одному варіанті Q означає водень або метил. В одному варіанті Q означає водень.

В іншому варіанті здійснення винаходу пропонується сполука формули (Ia):



30 де:

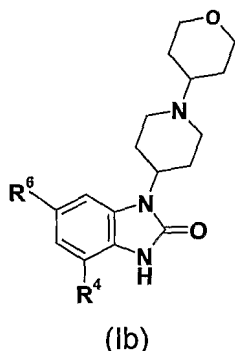
R^4 означає фтор;

R^5 вибраний з водню, галогену, C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілу, заміщеного одним або кількома атомами фтору, C_{1-6} -алкоксигрупи і C_{1-6} -алкоксигрупи, заміщеної одним або кількома атомами фтору; і

35 R^6 вибраний з галогену, C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілу, заміщеного одним або кількома атомами фтору, C_{3-6} -циклоалкілу, C_{3-6} -циклоалкілу, заміщеного одним або кількома атомами фтору, C_{1-6} -алкоксигрупи і C_{1-6} -алкоксигрупи, заміщеної одним або кількома атомами фтору,

або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

В іншому варіанті винахід стосується сполуки формули (Ib):



де:

R^4 означає фтор; і

R^6 вибраний з водню, галогену, C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілу, заміщеного одним або кількома атомами фтору, C_{3-6} -циклоалкілу, C_{3-6} -циклоалкілу, заміщеного одним або кількома атомами фтору, C_{1-6} -алкоксигрупи і C_{1-6} -алкоксигрупи, заміщеної одним або кількома атомами фтору, або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату.

Усі ознаки і варіанти, які мають місце у випадку формули (I), застосовані до сполук формули (Ia) і (Ib) з необхідними змінами. Надалі всі посилання на сполуки формули (I) включають сполуки формули (Ia) і сполуки формули (Ib).

Буде зрозуміло, що для застосування у медицині солі формули (I) мають бути фармацевтично прийнятними. Прийнятні солі будуть відомі фахівцям у даній галузі і включають, наприклад, солі кислоти, наприклад, натрієві, калієві, кальцієві, магнієві і тетраалкіламонієві солі і тому подібні, або одно- або двоосновні солі, утворені з неорганічними кислотами, наприклад, хлористоводневою, бромистоводневою, сірчаною, азотною, сульфаміною або фосфорною кислотою; і органічними кислотами, наприклад, бурштиною, малеїною, яблучною, мигдальною, оцтовою, ізетиною, фумаровою, глутаміною, молочною, лимонною, винною, бензойною, лактобіною, бензолсульфоною, п-толуолсульфоною, метансульфоною, етансульфоною або нафталінсульфоною кислотою. Приклади солей, крім того, включають трифторацетатні солі і солі мурашиної кислоти. Інші фармацевтично неприйнятні солі, наприклад оксалати, можуть бути використані, наприклад, при виділенні сполук формули (I) і входять в обсяг даного винаходу.

Деякі сполуки згідно з даним винаходом можуть бути піддані кристалізації або перекристалізації з розчинників, таких як водні й органічні розчинники. В таких випадках можуть бути утворені сольвати. В обсяг даного винаходу включені стехіометричні сольвати, включаючи гідрати, а також сполуки, що містять різні кількості води, які можуть бути отримані такими способами, як ліофілізація.

Деякі сполуки формули (I) можуть утворювати кислотно-адитивні солі менш ніж з одним (наприклад, 0,5 еквіваленту двоосновної кислоти) або одним або кількома еквівалентами кислоти. В обсяг даного винаходу включені всі їхні можливі стехіометричні й нестехіометричні форми.

Деякі сполуки формули (I) можуть існувати в стереоізомерних формах (наприклад, вони можуть містити один або кілька асиметричних атомів вуглецю). Окремі стереоізомери (енантіомери і діастереомери) і суміші стереоізомерів входять в обсяг даного винаходу. Даний винахід також охоплює окремі ізомери сполук, представлених формулою (I), у вигляді сумішей з їхніми ізомерами, в яких один або кілька хіральних центрів інвертовані. Подібним чином, зрозуміло, що сполуки формули (I) можуть існувати в інших таутомерних формах, відмінних від тієї, що показана у формулі, й такі форми також включені в обсяг даного винаходу.

В обсяг даного винаходу включені всі фармацевтично прийнятні похідні сполук формули (I). У використаному в даному описі сенсі термін «фармацевтично прийнятна похідна» означає будь-яку фармацевтично прийнятну сіль, сольват або проліки, наприклад, складний ефір сполуки формули (I), що при введенні реципієнтові здатний давати (прямо або опосередковано) сполуку формули (I) або її активний метаболіт або залишок. Такі похідні відомі фахівцям у даній галузі, й у даному випадку не потрібне надмірне експериментування. Тим не менш, варто навести посилання на керівництво Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Edition, Vol. 1: Principles and Practice, включене в даний опис у вигляді посилання в обсязі опису таких похідних.

Фахівцям у даній галузі буде зрозуміло, що деякі захищені похідні сполук формули (I), які можуть бути утворені до кінцевої стадії видалення захисту, можуть не мати фармакологічну активність як такі, але в деяких випадках можуть бути введені перорально або парентерально і

потім метаболізуються в організмі з утворенням сполук згідно з винаходом, які є фармакологічно активними. Тому такі похідні можуть бути описані як «проліки». Крім того, деякі сполуки згідно з винаходом можуть діяти як проліки інших сполук згідно з винаходом. Усі захищені похідні і проліки сполук згідно з винаходом включені в обсяг винаходу. Приклади прийнятних захисних груп для сполук згідно з даним винаходом описані у Drugs of Today, Volume 19, Number 9, 1983, pp 499-538 і в Topics in Chemistry, Chapter 31, pp 306-316, і в «Design of Prodrugs» by H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Chapter 1 (описи зазначених документів включені в даний опис у вигляді посилання). Крім того, фахівцям у даній області буде зрозуміло, що деякі залишки, відомі фахівцям у даній галузі як «про-залишки», які, наприклад, описані в H. Bundgaard «Design of Prodrugs» (опис даного документа включено в даний опис у вигляді посилання), можуть бути поміщені на відповідні функціональні групи, коли такі функціональні групи присутні в сполуках згідно з винаходом. Прийнятні проліки для сполук згідно з винаходом включають: складні ефіри, складні карбонатні ефіри, напівефіри, складні фосфатні ефіри, нітроефіри, складні сульфатні ефіри, сульфоксиди, аміди, карбамати, азосполуки, фосфаміди, глікозиди, прості ефіри, ацетали й кетали.

Конкретні сполуки згідно з винаходом включають сполуки, які спеціально проілюстровані в розділі «приклади» і названі далі, включаючи без обмеження:

4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензимидазол-2-он;

6-хлор-4-фтор-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензимидазол-2-он;

4-фтор-6-метокси-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензимидазол-2-он;

4,5-дифтор-6-метил-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензимидазол-2-он;

6-циклопропіл-4-фтор-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензимидазол-2-он;

4,5-дифтор-6-метил-1-[1-(4-метилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензимидазол-2-он

та їхні солі й сольвати, наприклад, гідрохлоридна сіль, трифторацетатна сіль або форміатна сіль будь-якої із зазначених вище сполук.

Конкретні приклади солей згідно з даним винаходом включають:

гідрохлорид 4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензимидазол-2-ону;

моноцитрат 4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензимидазол-2-ону;

метансульфонат 4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензимидазол-2-ону;

гідрохлорид 6-хлор-4-фтор-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензимидазол-2-ону;

гідрохлорид 4-фтор-6-метокси-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензимидазол-2-ону;

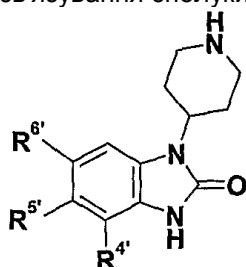
гідрохлорид 4,5-дифтор-6-метил-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензимидазол-2-ону;

гідрохлорид 6-циклопропіл-4-фтор-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензимидазол-2-ону; і

гідрохлорид 4,5-дифтор-6-метил-1-[1-(4-метилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензимидазол-2-ону.

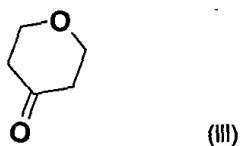
У наступному варіанті винахід відноситься до загального способу (A1) отримання сполук формули (I), у яких Q=H, де зазначений спосіб включає:

зв'язування сполуки формули (II)



(II)

зі сполукою формули (III)

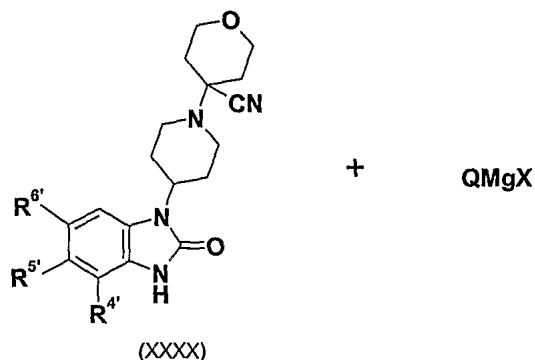


де

$R^{4'}$ означає групу R^4 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена в R^4 , $R^{5'}$ означає групу R^5 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена в R^5 , і $R^{6'}$ означає групу R^6 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена в R^6 .

Реакцію здійснюють в умовах, прийнятних для відновного алкілювання. Реакцію відновного алкілювання звичайно здійснюють з використанням триацетоксиборогідриду натрію в дихлоретані, необов'язково у присутності триетиламіну, і необов'язково в присутності тетраізопроксиду титану. Альтернативно можна використовувати ціаноборогідрид натрію як відновний реагент у розчинниках, таких як метанол або етанол, або відновне алкілювання можна здійснити в умовах каталітичного гідрування з використанням паладієвого каталізатора. В наступному варіанті сполуки (II) і (III) можуть бути конденсовані в дегідратуючих умовах, наприклад, з використанням молекулярних сит або сульфату магнію, й отриманий у результаті імін або енамін може бути відновлений з використанням, наприклад, борогідриду натрію або каталітичним гідруванням.

У тому випадку, коли $Q = C_{1-6}$ -алкіл, потрібна модифікація загального способу (A1). Таким чином, у загальному способі (A2) сполука формули (II) може бути піддана взаємодії зі сполукою формули (III) у присутності джерела ціаніду, наприклад, ціаніду калію або ціаногідрину ацетону, з утворенням проміжної ціаносполуки (XXXX), що може бути піддана взаємодії з алкільним реактивом Грин'єра $QMgX$ з утворенням сполук формули (I).



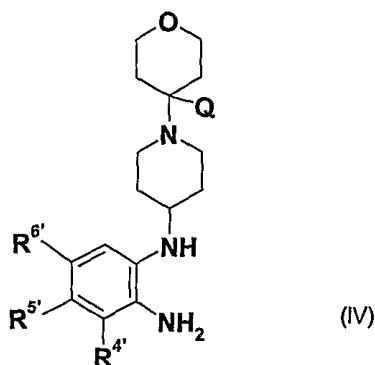
де

$R^{5'}$ означає групу R^5 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена в R^5 , $R^{6'}$ означає групу R^6 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена в R^6 , $R^{4'}$ означає групу R^4 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена в R^4 , Q означає водень або C_{1-6} -алкіл, і X означає хлор, бром або йод.

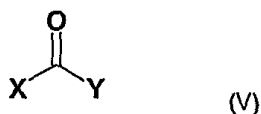
Реакцію здійснюють, використовуючи умови, подібні до умов, описаних у літературі (Arch. Pharm. (Weinheim), 1987, 320 (4), 348-361). Компоненти піперидин і кетон обробляють ціанідом калію у воді при pH3 або піддають взаємодії із ціаногідрином ацетону в диметилацетаміді при підвищеній температурі з утворенням аддукта (XXXX). Взаємодія аддукта (XXXX) з алкільним реактивом Грин'єра $QMgX$ в ефірі або тетрагідрофурані дає сполуки формули (I).

У наступному варіанті винахід стосується загального способу (B) одержання сполук формули (I), зазначений спосіб включає:

зв'язування сполуки формули (IV)



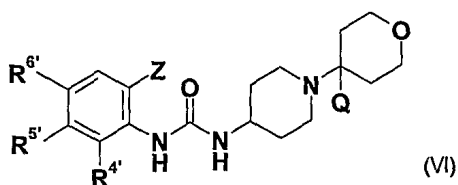
зі сполукою формули (V)



- де R^{4'} означає групу R⁴, що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R⁴, R^{5'} означає групу R⁵, що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R⁵, і R^{6'} означає групу R⁶ яка визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R⁶, Q означає водень або C₁₋₆-алкіл, і X і Y означають відхідні групи. X і Y можуть бути однаковими або різними, і прикладами таких груп є Cl, PhO, EtO, імідазол. Коли обидві групи X і Y є Cl, наприклад, фосген, такий реагент може бути утворений *in situ*, наприклад, з дифосгену або трифосгену.

Наведену вище реакцію здійснюють, використовуючи стандартну методику, наприклад, взаємодія діаміну (IV) з реагентом (V) в інертному розчиннику, наприклад, дихлорметані або толуолі або диметилформаміді, необов'язково у присутності основи, такої як триетиламін або карбонат калію, і необов'язково з нагріванням.

- У наступному варіанті винахід стосується загального способу (C) одержання сполук формули (I), зазначений спосіб включає: обробку сполуки формули (VI)



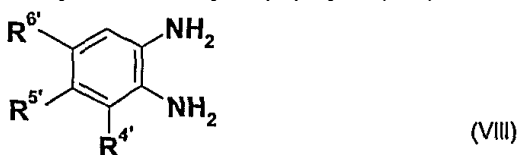
- каталізатором на основі паладію або міді (VII), щоб здійснити внутрішньомолекулярну циклізацію,

- де R^{4'} означає групу R⁴, що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R⁴, R^{5'} означає групу R⁵, що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R⁵, і R^{6'} означає групу R⁶, що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R⁶, Q означає водень або C₁₋₆-алкіл, і Z означає групу, що видаляється, таку як бром, йод, хлор або трифторметансульфонат.

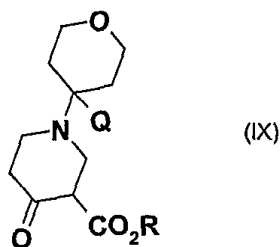
Реакцію циклізації можна здійснити, використовуючи різні паладієві або мідні реагенти, які описані в літературі (JACS, 2003, 125, 6653, Tet. Lett., 2004, 45, 8535, або JACS, 2002, 124, 7421).

- У наступному варіанті винахід стосується до загального способу (D) одержання сполук формули (I), що включає:

зв'язування сполуки формули (VIII)



зі сполукою формули (IX)

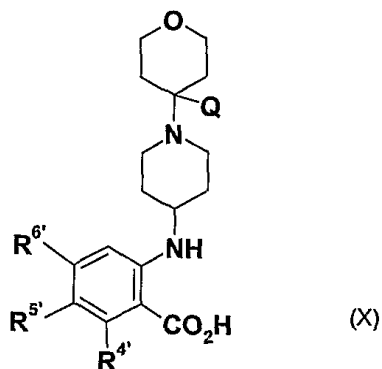


де R^4 означає групу R^4 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^4 , R^5 означає групу R^5 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^5 , і R^6 означає групу R^6 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^6 , Q означає водень або C_{1-6} -алкіл, і R означає C_{1-5} -алкільну групу.

Зазначену реакцію конденсації і циклізації можна здійснити в умовах реакції, подібних до умов, описаних у літературі для аналогічного способу (US 3161645) (наприклад, нагрівання в інертному розчиннику, такому як ксилен), з наступним відновленням подвійного зв'язку піперидину з використанням, наприклад, каталітичного гідрування за допомогою паладію або нікелю Ренея.

У наступному варіанті винахід стосується загального способу (E) одержання сполук формули (I), що включає:

взаємодію сполуки формули (X)



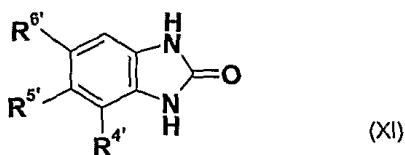
з дифенілфосфорилазидом або іншим реагентом/комбінацією реагентів, щоб здійснити перегрупування Курціуса сполуки (X), з наступною внутрішньомолекулярною циклізацією.

де R^4 означає групу R^4 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^4 , R^5 означає групу R^5 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^5 , і R^6 означає групу R^6 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^6 , і Q означає водень або C_{1-6} -алкіл.

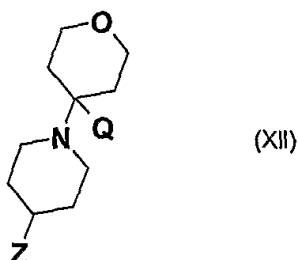
Перегрупування Курціуса звичайно здійснюють змішуванням двох реагентів в інертному розчиннику, такому як толуол, необов'язково з нагріванням.

У наступному аспекті винахід стосується загального способу (F) одержання сполук формули (I), що включає:

зв'язування сполуки формули (XI)



зі сполукою формули (XII)



де $R^{4'}$ означає групу R^4 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^4 , $R^{5'}$ означає групу R^5 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^5 , і $R^{6'}$ означає групу R^6 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^6 , Q означає водень або C_{1-6} -алкіл, і Z означає гідроксигрупу або групу, що видаляється, таку як хлор, бром або йод, або алкіл/арилсульфонат.

Реакцію алкілювання (Z =відхідна група) можна здійснити в умовах класичної реакції алкілювання або реакції Міцунобу (Z =OH). Використовуючи класичні умови алкілювання, проміжний бензимидазолон (XI) може бути підданий депротонуванню, з використанням основи, такої як гідрид натрію, в інертному розчиннику, такому як диметилформамід, і потім оброблений алкілюючим реагентом (XII), необов'язково з нагріванням. Реакцію Міцунобу з (XII) Z =OH можна здійснити, використовуючи стандартні умови, наприклад, трифенілфосфін і діетилазодикарбоксилат в інертному розчиннику, такому як дихлорметан або тетрагідрофуран, при кімнатній температурі.

Перетворення $R^{6'}$ в R^6 або взаємоперетворення R^6 можуть бути здійснені, як зазначено нижче.

Наприклад, коли $R^{6'}$ є галогеном, він може бути перетворений в алкоксигрупу або трифторметильну групу в результаті реакції, що каталізується міддю, з використанням спирту або метилфторсульфоніл(дифтор)ацетату, відповідно. Він також може бути перетворений в алکیلну групу з використанням металоорганічного реагенту, наприклад, алкілстанану.

Як інший приклад, коли $R^{6'}$ є гідроксигрупою, така група може бути перетворена в алкоксигрупу в результаті взаємодії з алкілгалогенідом або сульфонатом, або в трифторметоксигрупу за допомогою перетворення в ксантат з наступним окислюванням у присутності фторид-йону.

Як наступний приклад, коли $R^{6'}$ означає метил, він може бути перетворений у трифторметил хлоруванням або бромованням з наступним заміщенням уведених галогенів фтором.

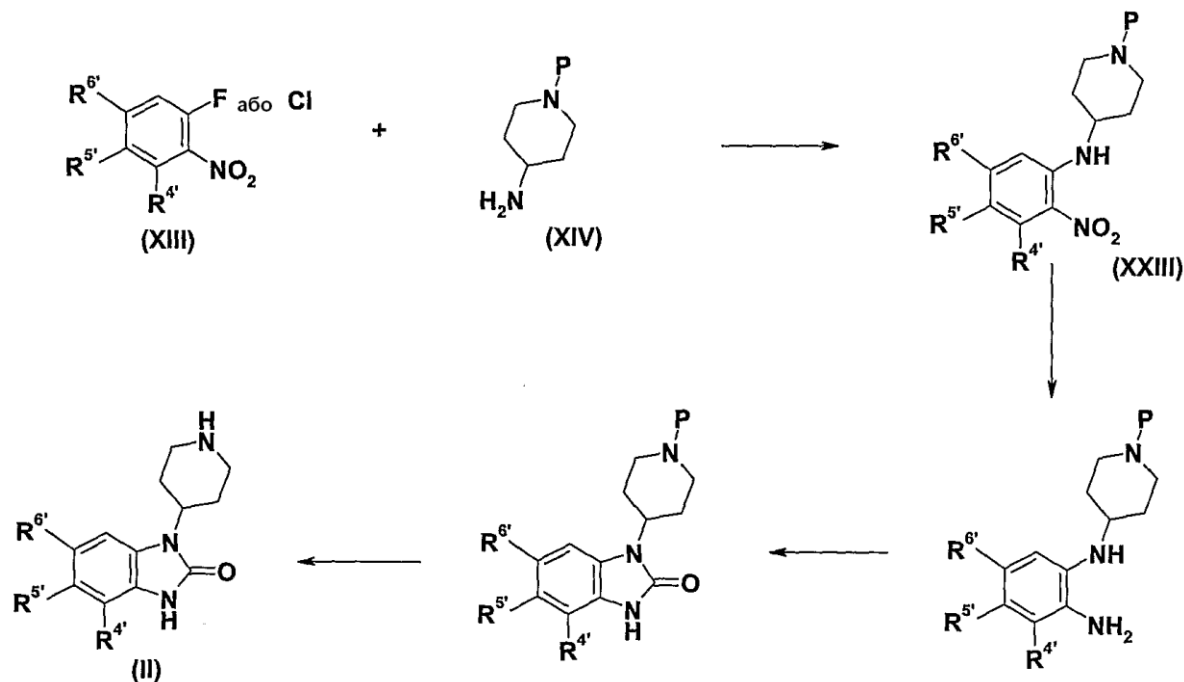
Перетворення $R^{5'}$ у R^5 або взаємоперетворення R^5 можуть бути здійснені способом, подібним до способу, зазначеному для перетворення $R^{6'}$ в R^6 або взаємоперетворень R^6 .

Перетворення $R^{4'}$ в R^4 можна здійснити різними способами; наприклад, заміною групи галогеніду фторидом, або фторуванням металоорганічної похідної джерелом електрофільного фтору, таким як N-фторбензолсульфонілід, або розкладанням тетрафторборату діазонію.

Сполуки формули (II) загалом відомі в літературі або можуть бути отримані різними способами, наприклад:

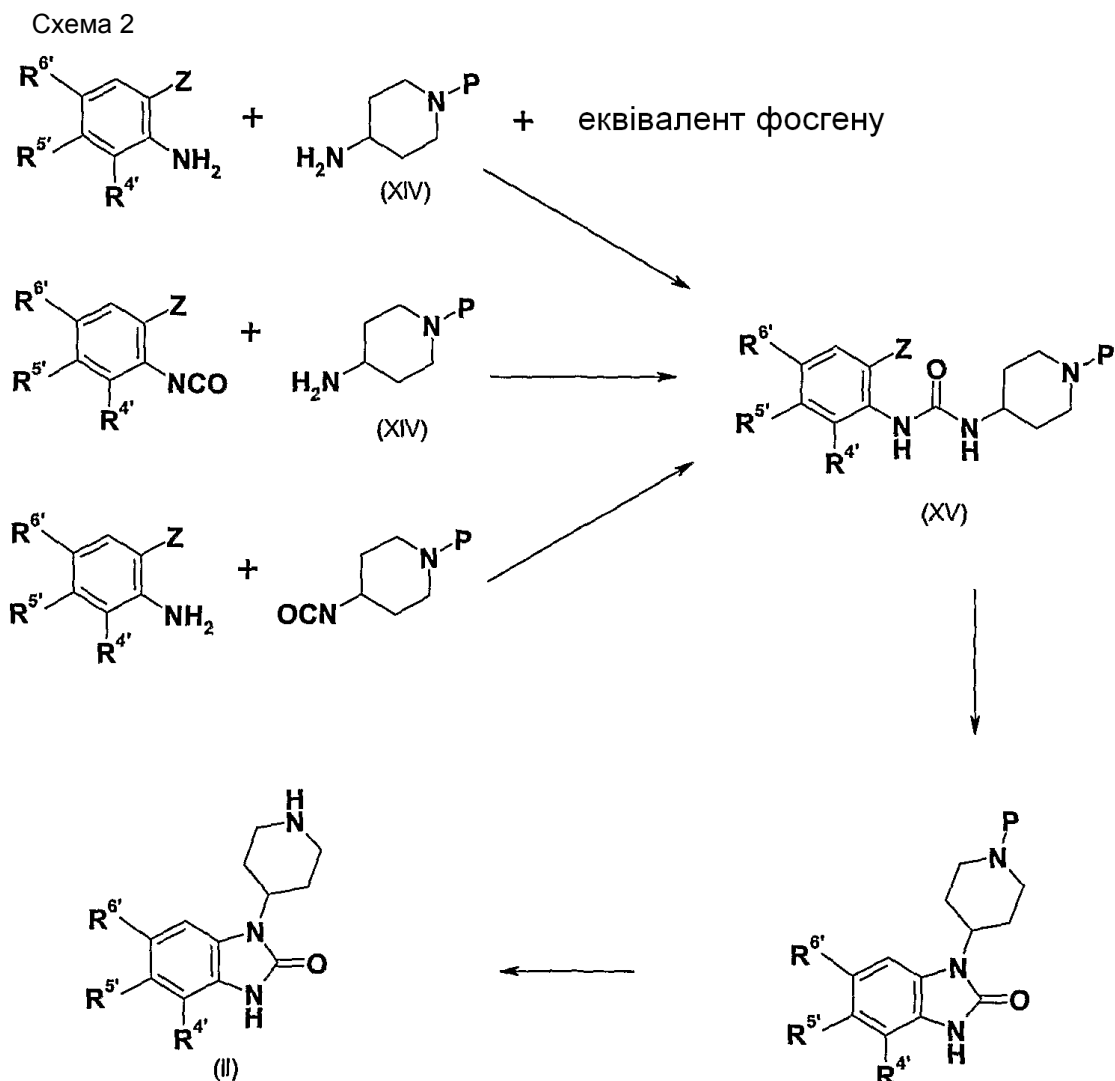
(а) Заміщення проміжного орто-фтор- або орто-хлорнітробензолу (XIII) аміном (XIV), де $R^{4'}$ означає групу R^4 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^4 , $R^{5'}$ означає групу R^5 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^5 , і $R^{6'}$ означає групу R^6 , що визначена раніше, або групу, яка може бути перетворена в R^6 , і P означає захисну групу азоту, наприклад, Вос, ацетил, трифторацетил, етоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, з отриманням (XXIII), з наступним відновленням нітрогрупи, циклізацією з використанням фосгену або еквівалента фосгену і видаленням захисту азоту піперидину з використанням стандартних умов, описаних у літературі (схема 1).

Схема 1



Сполуки формули (XIII) комерційно доступні або можуть бути одержані стандартним способом. Сполука (XIV), у якій $\text{P}=\text{Boc}$, є комерційно доступною.

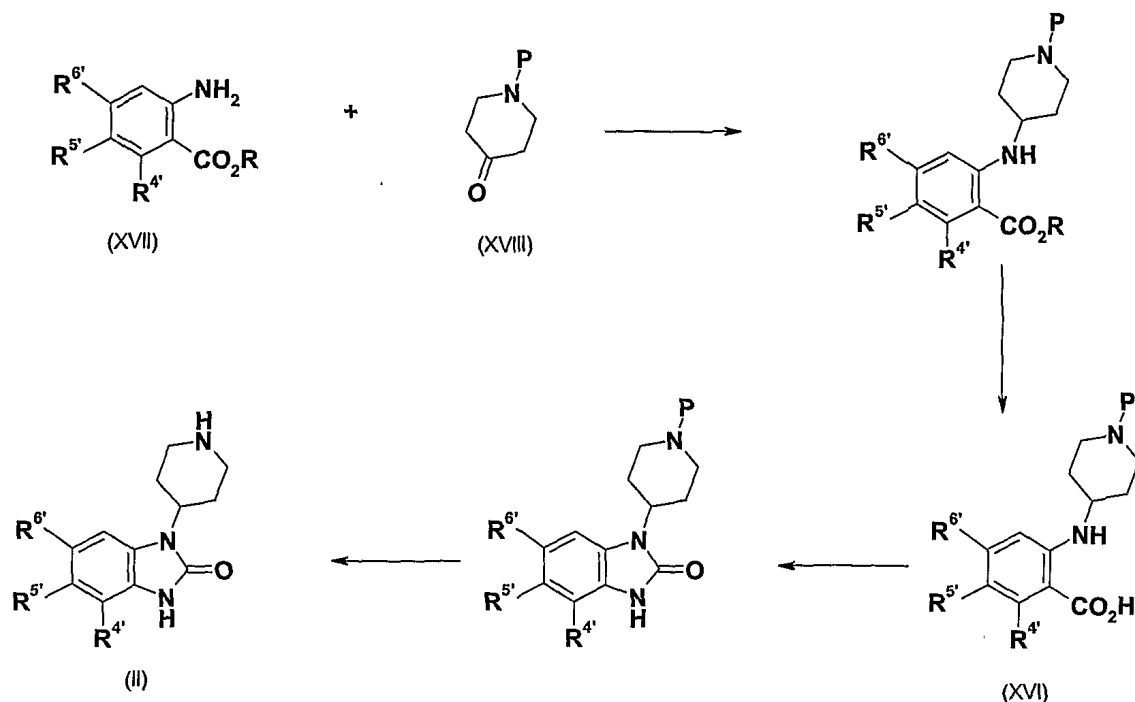
(b) Циклізація проміжної сполуки (XV), що каталізується металом з наступним видаленням захисту азоту піперидину, де $\text{R}^{4'}$ означає групу R^4 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^4 , $\text{R}^{5'}$ означає групу R^5 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^5 , і $\text{R}^{6'}$ означає групу R^6 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^6 , P означає захисну групу азоту, наприклад, Boc , ацетил, трифторацетил, бензилоксикарбоніл, і Z означає відхідну групу, таку як бром, йод, хлор або трифторметансульфонат. Умови реакції для циклізації Бухвальда підсумовані у способі С. Сечовина (XV) може бути отримана з використанням будь-якого класичного способу утворення сечовини, як показано на схемі 2. Вихідні речовини для даного способу комерційно доступні або можуть бути отримані з використанням стандартної методики.



- (с) Перегрупування Курціуса проміжного продукту (XVI), де $R^{4'}$ означає групу R^4 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^4 , $R^{5'}$ означає групу R^5 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^5 , і $R^{6'}$ означає групу R^6 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^6 , P означає захисну групу азоту, наприклад, Вос, ацетил, трифторацетил, бензилоксикарбоніл, і R означає H або C_{1-5} -алкільну групу, наприклад, метил або етил, з наступною внутрішньомолекулярною циклізацією і видаленням захисту азоту піперидина (схема 3). Вихідні речовини, антранілова кислота або складний ефір (XVII), комерційно доступні або можуть бути отримані стандартним способом. Вихідна речовина піперидон ($R=$ Вос або бензил) є комерційно доступною. Перегрупування Курціуса може бути здійснене з використанням умов, описаних у способі Е.

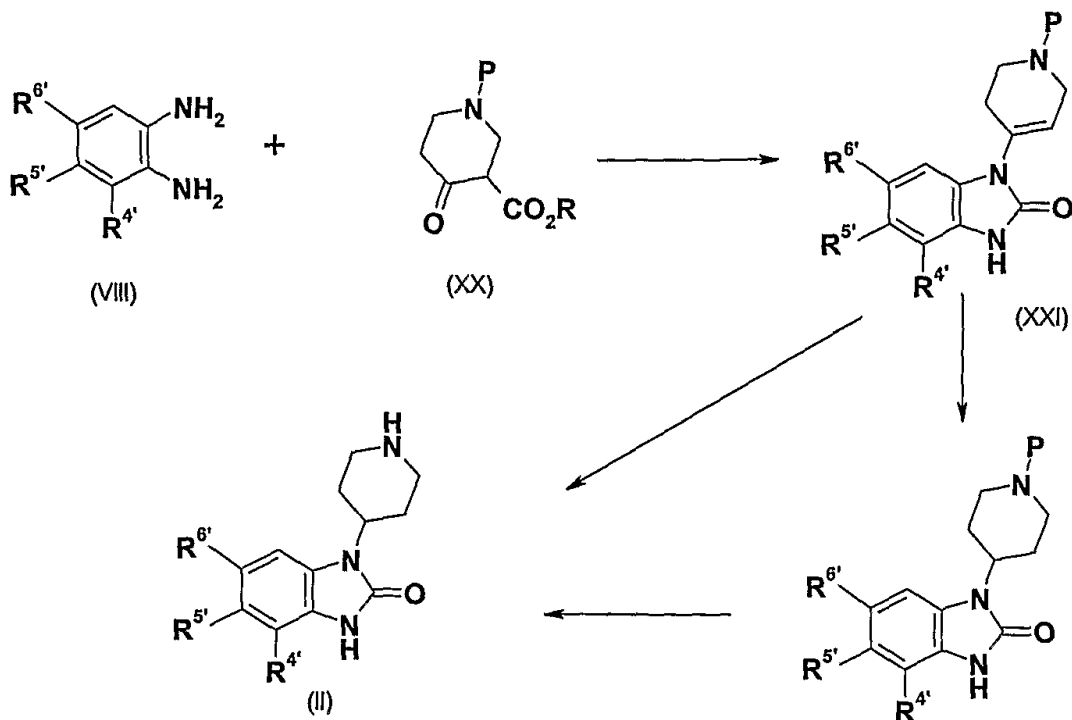
15

Схема 3



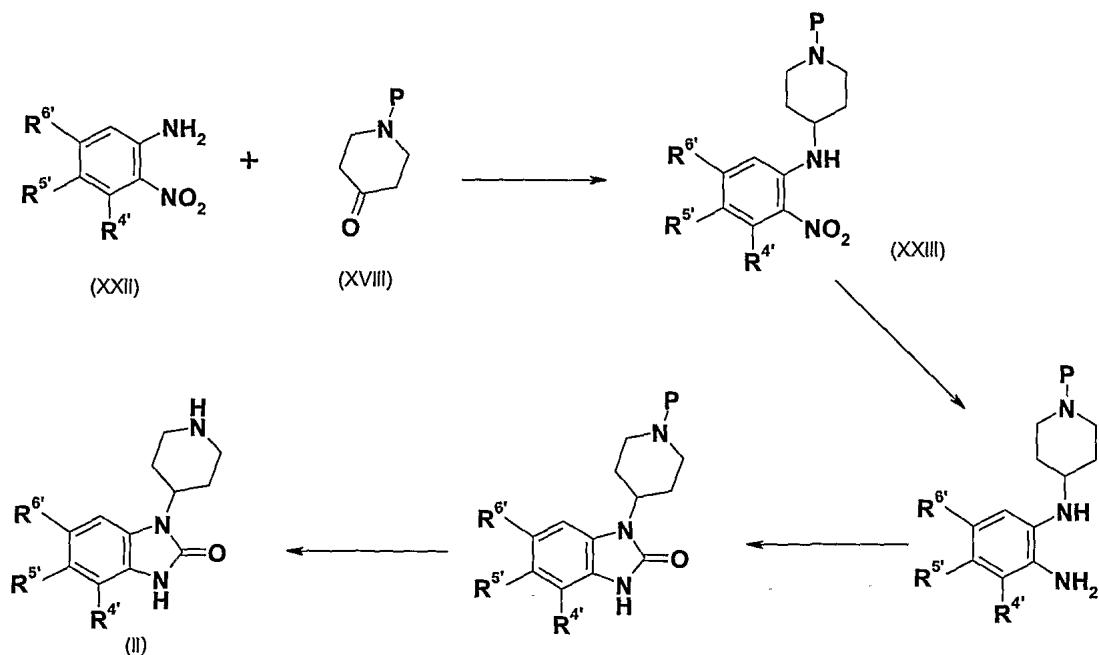
(d) Конденсація ортофенілендіаміну (VIII) з 3-алкоксикарбоніл-4-піперидоном (XX), де $\text{R}^{4'}$ означає групу R^4 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^4 , $\text{R}^{5'}$ означає групу R^5 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^5 , і $\text{R}^{6'}$ означає групу R^6 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^6 , P означає захисну групу азоту, наприклад, Вос, ацетил, трифторацетил, бензилоксикарбоніл, і R означає C_{1-5} -алкільну групу (схема 4), за допомогою нагрівання в інертному розчиннику при підвищеній температурі з отриманням проміжного тетрагідропіридину (XXI). Гідровання подвійного зв'язку і видалення захисту азоту піперидину можна здійснити окремо або одночасно, залежно від конкретної природи захисної групи P , отримуючи необхідний продукт (II). Сполуки формули (VIII) є комерційно доступними або можуть бути отримані стандартним способом. Сполуки формули (XX) комерційно доступні або можуть бути отримані стандартним способом.

Схема 4



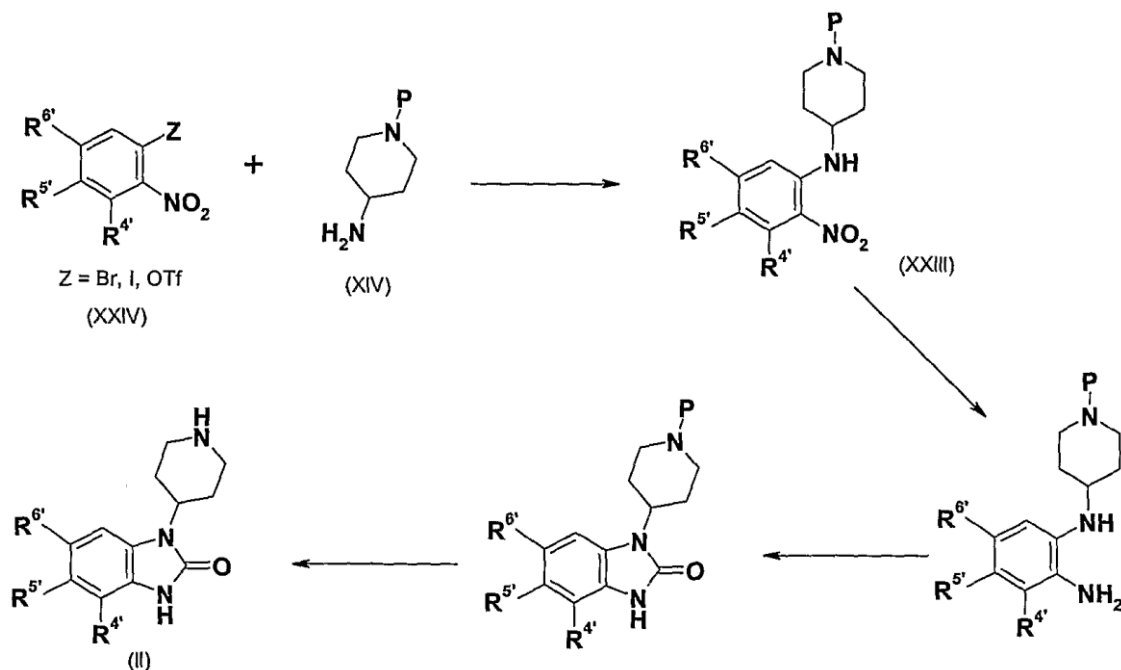
- (е) Відновне алкілювання орто-нітроаніліну (XXII) з використанням N-захисного 4-піперидону (XVIII), де $R^{4'}$ означає групу R^4 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^4 , $R^{5'}$ означає групу R^5 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^5 , і $R^{6'}$ означає групу R^6 , що визначена раніше, або групу, яка може бути перетворена у R^6 , і P означає захисну групу азоту, наприклад, Вос, ацетил, трифторацетил, бензилоксикарбоніл, використовуючи, наприклад, триацетоксиборогідрид натрію, з отриманням проміжного продукту (XXIII). Відновлення нітрогрупи з наступною циклізацією і видаленням захисту, як описано раніше, дає необхідний продукт (II) (схема 5). Сполуки формули (XXII) і (XVIII) комерційно доступні або можуть бути отримані стандартним способом.

Схема 5



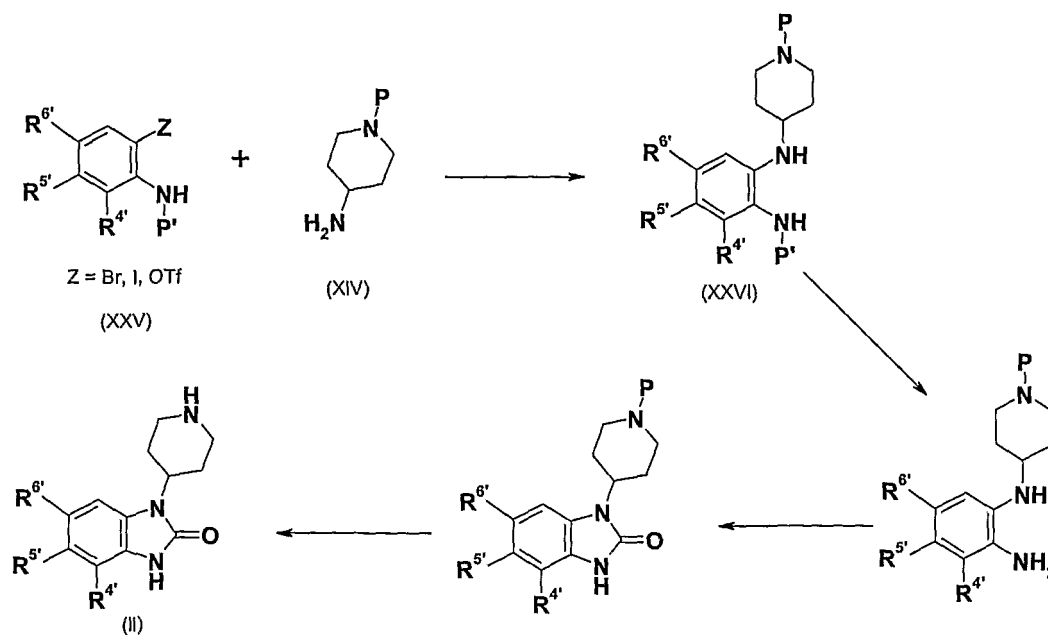
(f) Взаємодія між аміном (XIV) і відповідним чином заміщеною сполукою нітробензолу (XXIV), що каталізується металом, де $R^{4'}$ означає групу R^4 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^4 , $R^{5'}$ означає групу R^5 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^5 , і $R^{6'}$ означає групу R^6 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^6 , P означає захисну групу азоту, наприклад Вос, ацетил, трифторацетил, бензилоксикарбоніл, і Z означає відхідну групу, таку як бром, йод, хлор або трифторметансульфонат (схема 6). Зазначеним способом отримують проміжні продукти формули (XXIII), і наступні реакції подібні реакції, зазначеної на схемі 5. Сполуки формули (XXIV) є комерційно доступними або можуть бути отримані відомим способом. Сполука (XIV), у якій $P=Woc$, є комерційно доступною.

Схема 6



(g) Взаємодія між аміном (XIV) і захищеним аніліном (XXV), що каталізується металом, де $R^{4'}$ означає групу R^4 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^4 , $R^{5'}$ означає групу R^5 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^5 , і $R^{6'}$ означає групу R^6 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^6 , P означає захисну групу азоту, наприклад, Вос, ацетил, трифторацетил, бензилоксикарбоніл, і Z означає групу, що видаляється, таку як бром, йод, хлор або трифторметансульфонат, з отриманням проміжного продукту (XXVI) (схема 7). Видалення захисту аніліну з наступною послідовністю реакцій, таке ж саме, як на схемі 6, дає необхідний проміжний продукт (II). Сполуки формули (XXV) є комерційно доступними або можуть бути отримані відомим способом, наприклад, галогенуванням в орто-положенні стосовно групи аніліну. Сполука (XIV), у якій $P=Woc$, є комерційно доступною.

Схема 7

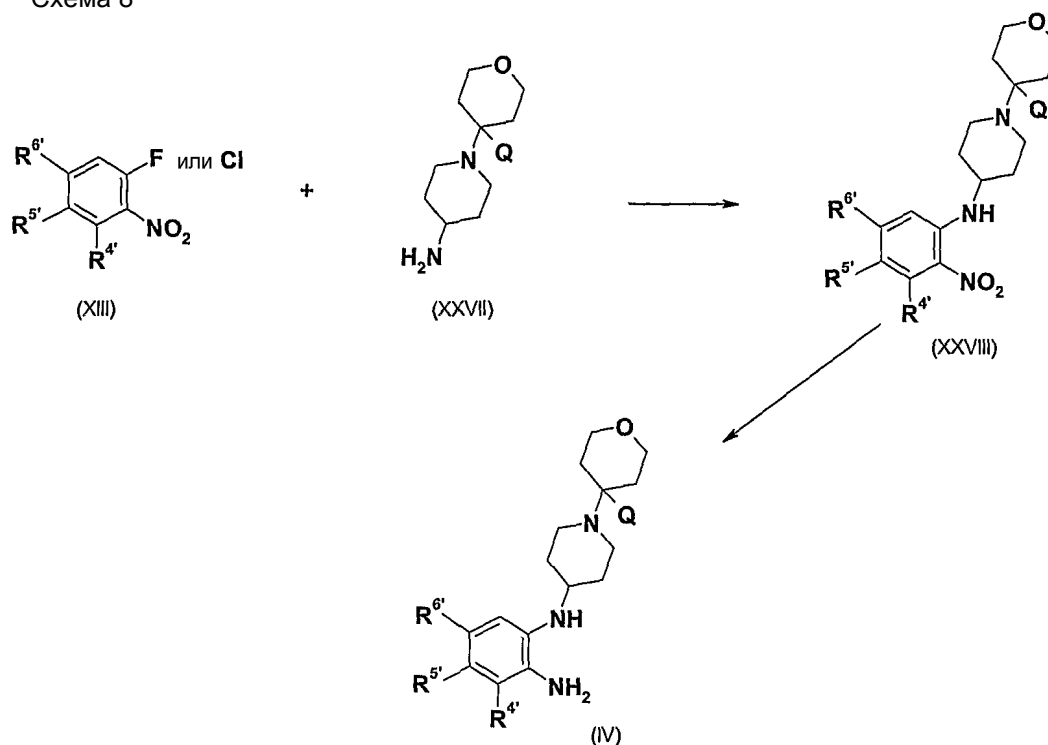


Сполука формули (III) є комерційно доступною.

5 Сполуки формули (IV) можуть бути отримані різними способами, наприклад:

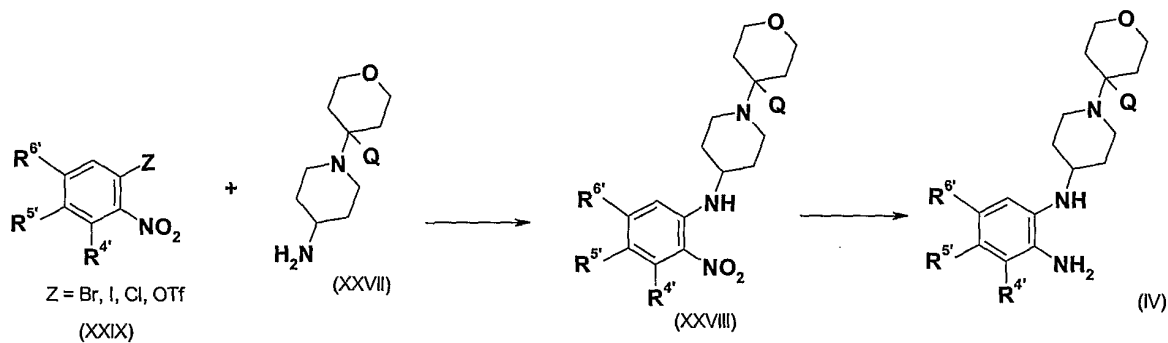
(h) Заміщення проміжного орто-фтор- або орто-хлорнітобензолу (XIII) аміном (XXVII) з одержанням сполуки (XXVIII), де $R^{4'}$ означає групу R^4 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^4 , $R^{5'}$ означає групу R^5 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^5 , і $R^{6'}$ означає групу R^6 , що визначено раніше, або групу, що може бути перетворена у R^6 , і Q означає водень або C_{1-6} -алкіл, з наступним відновленням нітрогрупи з використанням стандартних умов, наприклад гідрування із застосуванням паладію або нікелю Ренея (схема 8). Сполуки формули (XIII) комерційно доступні або можуть бути отримані стандартним способом.

15 Схема 8



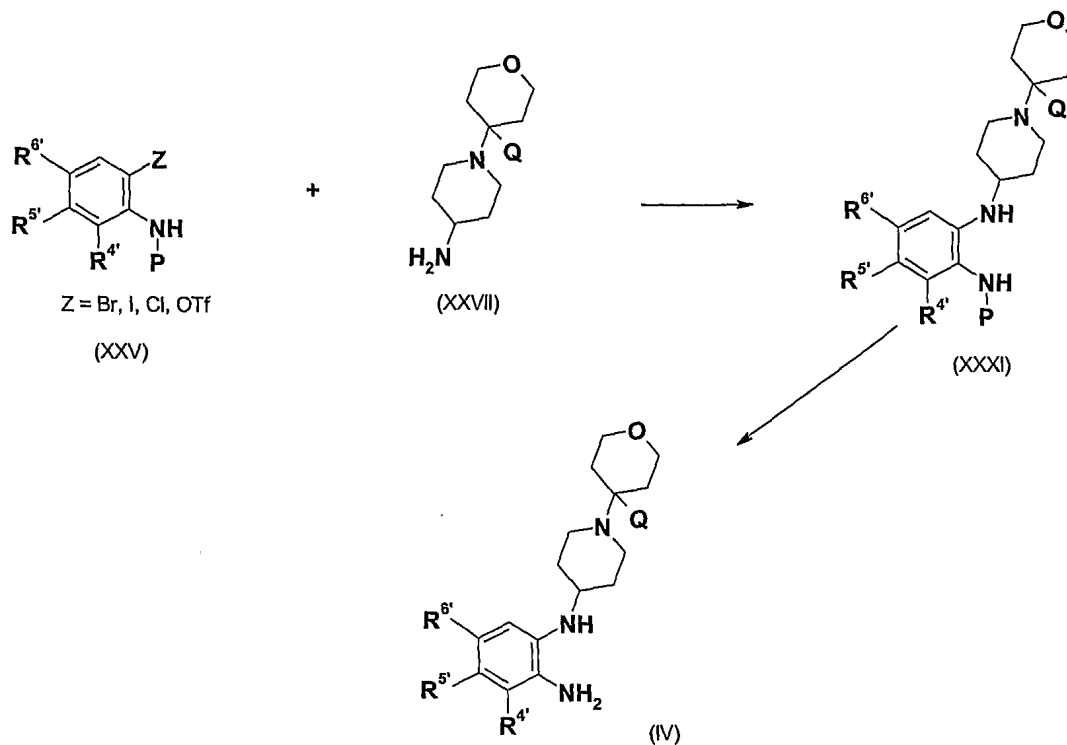
- (i) Взаємодія аміну (XXVII) з орто-заміщеним нітробензолом (XXIX) з одержанням сполуки (XXVIII), що каталізується металом, де $R^{4'}$ означає групу R^4 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^4 , $R^{5'}$ означає групу R^5 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^5 , і $R^{6'}$ означає групу R^6 , визначену раніше, або групу, що може бути перетворена у R^6 (схема 9), і Q означає водень або C_{1-6} -алкіл, з наступними реакціями, такими саме, як реакції, вказані на схемі 8. Сполуки формули (XXIX) комерційно доступні або можуть бути отримані стандартним способом.

Схема 9



- (j) Взаємодія аміну (XXVII) із захищеною похідною аніліну (XXV), що каталізується металом, де $R^{4'}$ означає групу R^4 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^4 , $R^{5'}$ означає групу R^5 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^5 , і $R^{6'}$ означає групу R^6 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^6 , Q означає водень або C_{1-6} -алкіл, і P означає захисну групу азоту, таку як ацетил, трифторацетил, Вос, фталімід, з отриманням сполуки (XXXI) (схема 10) з наступним видаленням захисту групи аніліну. Сполуки формули (XXV) комерційно доступні або можуть бути одержані стандартним способом.

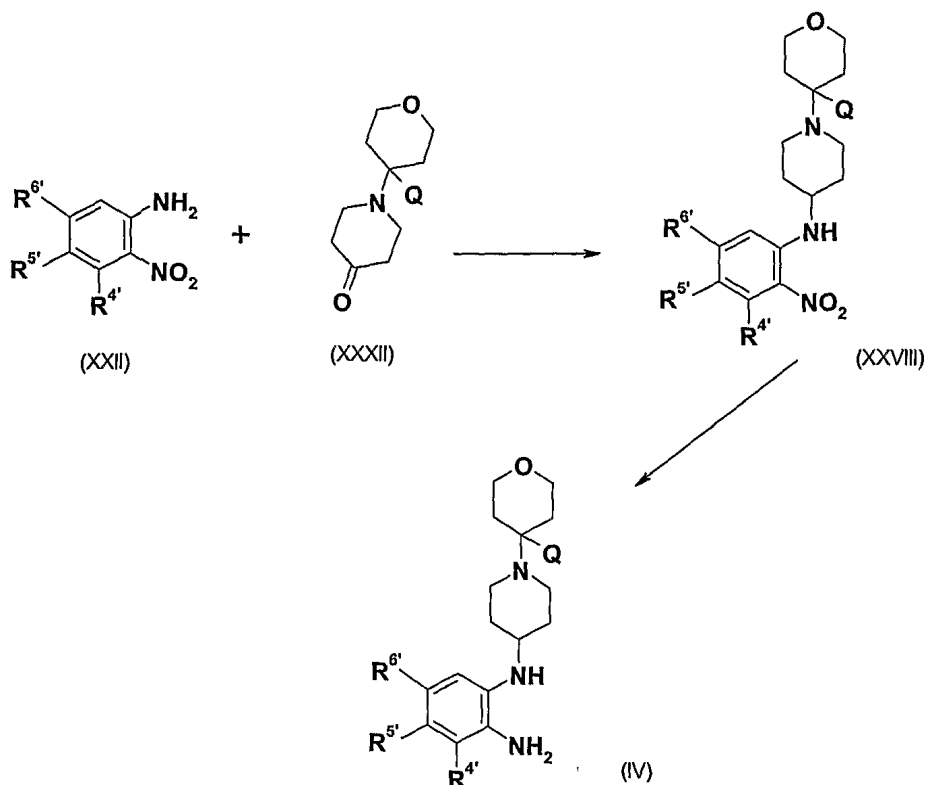
Схема 10



- (k) Відновне алкілювання орто-нітроаніліну (XXII) з використанням піперидону (XXXII) і, наприклад, триацетоксидриду натрію в дихлоретані з отриманням проміжного продукту (XXVIII), де $R^{4'}$ означає групу R^4 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у

R^4 , $R^{5'}$ означає групу R^5 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^5 , і $R^{6'}$ означає групу R^6 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^6 , і Q означає водень або C_{1-6} -алкіл, з використанням, наприклад, триацетоксиборогідриду натрію в дихлоретані з отриманням проміжного продукту (XXVIII) (схема 11). Відновлення нітрогрупи з використанням, наприклад, паладію на вугіллі або нікелю Ренея дає необхідний проміжний продукт (IV).

Схема 11



Spoluки формули (V) є комерційно доступними, наприклад, карбонілдиімідазол, фосген, розчин фосгену в толуолі, дифосген, трифосген, фенілхлорформіат, діетилкарбонат.

Spoluки формули (VI) можуть бути отримані різними способами, наприклад, утворення сечовини можна здійснити як показано на схемі 12 за допомогою:

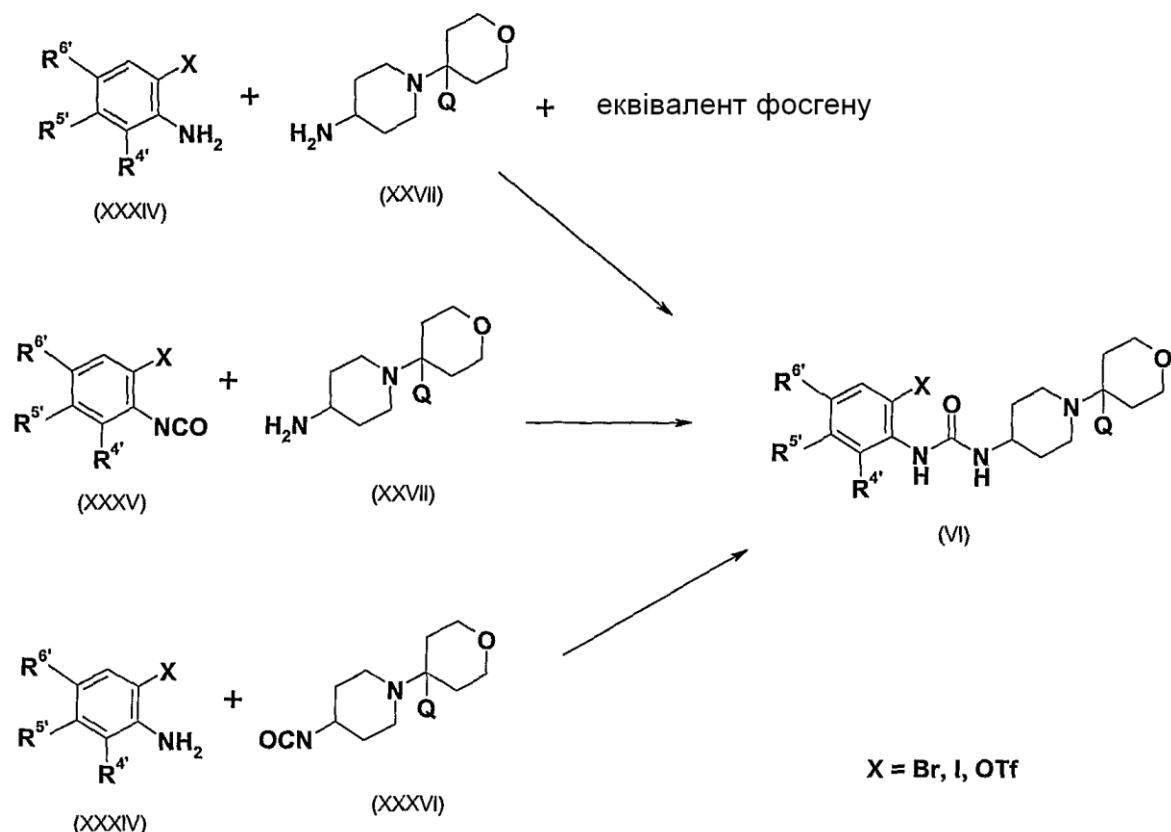
- об'єднання двох амінів (XXXIV) і (XXVII) з фосгеном або еквівалентом фосгену в стандартних умовах. Еквіваленти фосгену включають карбонілдиімідазол, дифосген, трифосген, фенілхлорформіат;

- взаємодії аміну (XXVII) з ізоціанатом (XXXV);

- взаємодії аміну (XXXIV) з ізоціанатом (XXXVI).

Обидва ізоціанати (XXXV) і (XXXVI) можуть бути отримані з відповідних амінів з використанням стандартного для утворення ізоціанату способу, де $R^{4'}$ означає групу R^4 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^4 , $R^{5'}$ означає групу R^5 , що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R^5 , і $R^{6'}$ означає групу R^6 , що визначено раніше, або групу, що може бути перетворена у R^6 , і Q означає водень або C_{1-6} -алкіл.

Схема 12



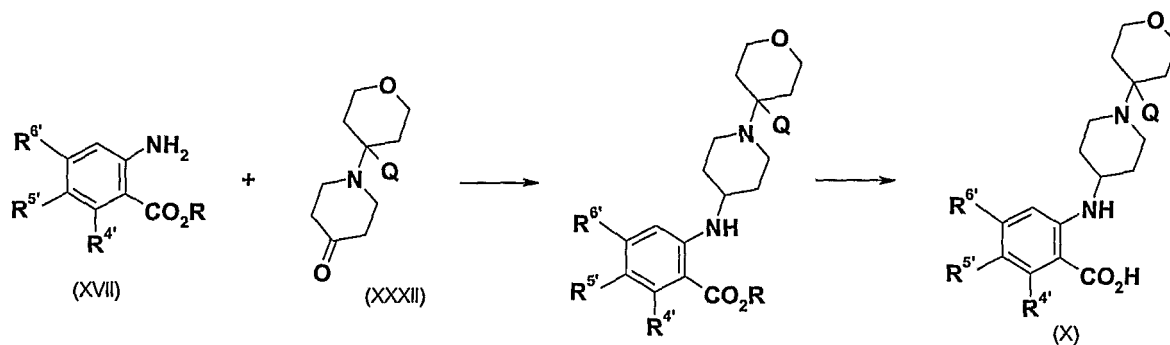
Паладієві й мідні каталізатори (VII) є комерційно доступними або можуть бути отримані, як описано в літературі (дивись посилання в описі способу С).

Сполуки формули (VIII) є комерційно доступними або можуть бути отримані відомими в літературі способами, наприклад, відновленням попередника моно- або динітробензолу.

Сполуки формули (IX) можуть бути отримані відновним алкілуванням 3-алкоксикарбоніл-4-піперидону тетрагідропіран-4-оном.

Сполуки формули (X), де R^{4'} означає групу R⁴, що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R⁴, R^{5'} означає групу R⁵, що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R⁵, і R^{6'} означає групу R⁶, що визначена раніше, або групу, що може бути перетворена у R⁶, і Q означає водень або C₁₋₆-алкіл, можуть бути отримані як показано на схемі 13. Після відновного алкілування антранілової кислоти або складного ефіру (XVII) кетоном (XXXII) у придатному випадку проводять гідроліз складноефірної групи.

Схема 13



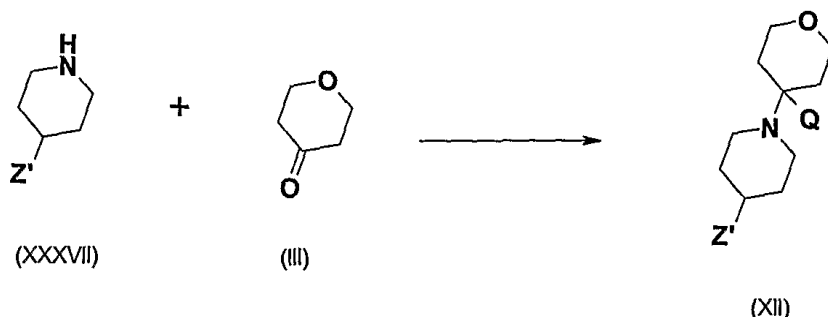
Сполуки формули (XI) є комерційно доступними або можуть бути отримані відомими в літературі способами.

Сполуки формули (XII) можуть бути отримані, як показано на схемі 14, відновним

алкілюванням (XXXVII), де Z' означає Z або групу, що може бути перетворена в Z, кетоном (III), і Q=H. Перетворення гідроксигрупи Z' в Z=хлор або бром можна здійснити з використанням стандартної методики, наприклад, обробкою тіонілхлоридом або трифенілфосфіном/чотирибромистим вуглецем.

5

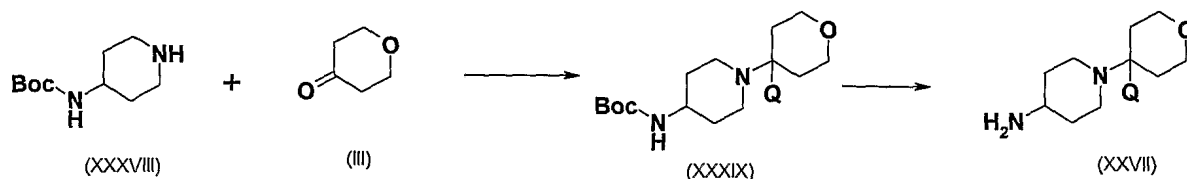
Схема 14



Сполука (XXVII), де Q=H, може бути отримана, як показано на схемі 15. Відновне алкілювання комерційно доступного аміну (XXXVIII) тетрагідропіран-4-оном (III) з використанням, наприклад, триацетоксиборогідриду натрію в дихлоретані дає проміжний продукт (XXXIX), захист якого видаляють з використанням HCl в етанолі або трифтороцтовій кислоті, отримуючи первинний амін (XXVII).

10

Схема 15



Передбачається, що сполуки формули (I) можна застосовувати для лікування психотичних розладів або порушення когнітивної функції.

Терміни, що описують показання для застосування згідно з винаходом, класифіковані в діагностичному і статистичному посібнику з психічних хвороб у 4-й редакції, опублікованому Американською психіатричною асоціацією (DSM-IV) та/або в Міжнародній класифікації хвороб у 10-й редакції (ICD-10). Різні підтипи розладів, що згадуються в даному описі, розглядаються як частина даного винаходу. Числа в дужках після зазначених нижче захворювань відносяться до класифікаційного коду в DSM-IV.

У контексті даного винаходу термін «психотичний розлад» включає шизофренію, включаючи підтипи шизофренії параноїдного типу (295.30), дезорганізованого типу (295.10), кататонічного типу (295.20), недиференційованого типу (295.90) і залишкового типу (295.60); шизофреноподібний розлад (295.40); шизоафективний розлад (295.70), включаючи підтипи біполярного типу і депресивного типу; маревний розлад (297.1), включаючи підтипи еротоманіакального типу, тип величі, тип ревнощів, типу переслідування, соматичного типу, змішаного типу і неспецифічного типу; короткочасний психотичний розлад (298.8); спільний психотичний розлад (297.3); психотичний розлад унаслідок загального стану здоров'я, включаючи підтипи з маренням і з галюцинаціями; індукований психоактивними речовинами психотичний розлад, включаючи підтипи з маренням (293.81) і з галюцинаціями (293.82); і неуточнений психотичний розлад (298.9);

депресію й розлади настрою, включаючи напад глибокої депресії, маніакальний напад, змішаний напад і гіпоманіакальний напад; депресивні розлади, включаючи глибокий депресивний розлад, дистимічний розлад (300.4), депресивний розлад, не класифікований іншим чином (311); біполярні розлади, включаючи біполярний розлад I типу, біполярне розлад II типу (рецидивуюча глибока депресія з гіпоманіакальними нападами) (296.89), циклотимічний розлад (301.13) і біполярний розлад, не класифікований іншим чином (296.80); інші розлади настрою, включаючи розлад настрою внаслідок загального стану здоров'я (293.83), що включає підтипи з ознаками депресії, з нападами, подібними глибокій депресії, з ознаками манії і зі змішаними ознаками), індукований психоактивними речовинами розлад настрою (включаючи

підтипи з ознаками депресії, з ознаками манії і зі змішаними ознаками) і неуточнений розлад настрою (296.90);

5 тривожні розлади, включаючи соціальний тривожний розлад, гострий тривожний стан з реакцією паніки, агорафобію, панічний розлад, агорафобію без панічного розладу в анамнезі (300.22), специфічні фобії (300.29), включаючи підтипи фобії типу страху тварин, типу страху природного середовища, типу страху крові-ін'єкції-травми, типу страху ситуації та інші типи), соціальну фобію (300.23), обсесивно-компульсивний розлад (300.3), посттравматичний стресовий розлад (309.81), гострий стресовий розлад (308.3), генералізований тривожний розлад (300.02), тривожний розлад внаслідок загального стану здоров'я (293.84), індукований психоактивними речовинами тривожний розлад і неуточнений тривожний розлад (300.00);

10 розлади, пов'язані з психоактивними речовинами, включаючи розлади в результаті вживання психоактивних речовин, такі як наркотична залежність, пристрасть до наркотиків і зловживання наркотиками; індуковані наркотиками розлади, такі як наркотична інтоксикація, відмова від наркотиків, індукований наркотиками маревний стан, індукований наркотиками персистуюча деменція, індукована наркотиками стійка амнезія, індукований наркотиками психотичний розлад, індукований наркотиками розлад настрою, індукований наркотиками тривожний розлад, індукована наркотиками статева дисфункція, індукований наркотиками розлад сну і хронічний галюциногенний розлад сприйняття (зворотні спалахи); розлади, пов'язані з уживанням алкоголю, такі як алкогольна залежність (303.90), зловживання алкоголем (305.00), алкогольна інтоксикація (303.00), абстинентний алкогольний синдром (291.81), викликане алкогольною інтоксикацією марення, викликане відміною алкоголю марення, індукована алкоголем персистуюча деменція, індукована алкоголем амнезія, індукований алкоголем психотичний розлад, індукований алкоголем розлад настрою, індукований алкоголем тривожний розлад, індукована алкоголем статева дисфункція, індукований алкоголем розлад сну і пов'язаний з алкоголем неуточнений розлад (291.9); розлади, пов'язані з уживанням амфетаміну (або амфетамін-подібних речовин), такі як залежність від амфетаміну (304.40), зловживання амфетаміном (305.70), інтоксикація амфетаміном (292.89), синдром відміни амфетаміну (292.0), викликане амфетаміною інтоксикацією марення, індукований амфетаміном психотичний розлад, індукований амфетаміном розлад настрою, індукований амфетаміном тривожний розлад, індукована амфетаміном статева дисфункція, індукований амфетаміном розлад сну і пов'язаний з амфетаміном неуточнений розлад (292.9); розлади, пов'язані з кофеїном, такі як кофеїнова інтоксикація (305.90), індукований кофеїном тривожний розлад, індукований кофеїном розлад сну і пов'язаний з кофеїном неуточнений розлад (292.9); розлади, пов'язані з марихуаною, такі як залежність від марихуани (304.30), зловживання марихуаною (305.20), інтоксикація марихуаною (292.89), марення, викликане інтоксикацією марихуаною, індукований марихуаною психотичний розлад, індукований марихуаною тривожний розлад і пов'язаний з марихуаною неуточнений розлад (292.9); розлади, пов'язані з кокаїном, такі як кокаїнова залежність (304.20), зловживання кокаїном (305.60), кокаїнова інтоксикація (292.89), синдром відміни кокаїну (292.0), марення, викликане кокаїною інтоксикацією, індукований кокаїном психотичний розлад, індукований кокаїном розлад настрою, індукований кокаїном тривожний розлад, індукована кокаїном статева дисфункція, індукований кокаїном розлад сну і пов'язаний з кокаїном неуточнений розлад (292.9); розлади, пов'язані з галюциногенами, такі як галюциногенна залежність (304.50), зловживання галюциногенами (305.30), галюциногенна інтоксикація (292.89), хронічний галюциногенний розлад сприйняття (зворотні спалахи) (292.89), марення, викликане інтоксикацією галюциногенами, індукований галюциногенами психотичний розлад, індукований галюциногенами розлад настрою, індукований галюциногенами тривожний розлад і пов'язаний з галюциногенами неуточнений розлад (292.9); розлади, пов'язані з вдихуваними летучими речовинами, такі як залежність від вдихуваних летучих речовин (304.60), зловживання вдихуваними летучими речовинами (305.90), інтоксикація вдихуваними летучими речовинами (292.89), марення, викликане вдихуваними летучими речовинами, індукована вдихуваними летучими речовинами стійка деменція, індукований вдихуваними летучими речовинами психотичний розлад, індукований вдихуваними летучими речовинами тривожний розлад і пов'язаний з вдихуваними летучими речовинами неуточнений розлад (292.9); розлади, пов'язані з ніотином, такі як ніотинова залежність (305.1), синдром відмови від нікотину (292.0) і пов'язаний з ніотином неуточнений розлад (292.9); розлади, пов'язані із прийомом опіоїдів, такі як опіоїдна залежність (304.00), зловживання опіоїдами (305.50), опіоїдна інтоксикація (292.89), синдром відміни опіоїдів (292.0), марення, викликане інтоксикацією опіоїдами, індукований опіоїдами психотичний розлад, індукований опіоїдами розлад настрою, індукована опіоїдами статева дисфункція, індукований опіоїдами розлад сну і

- пов'язаний з опіоїдами неуточнений розлад (292.9); розлади, пов'язані із прийомом фенциклідину (або засобу, подібного до фенциклідину), такі як залежність від фенциклідину (304.60), зловживання фенциклідином (305.90), інтоксикація фенциклідином (292.89), марення, викликане інтоксикацією фенциклідином, індукований фенциклідином психотичний розлад, індукований фенциклідином розлад настрою, індукований фенциклідином тривожний розлад і пов'язаний з фенциклідином неуточнений розлад (292.9); розлади, пов'язані з прийомом седативних, гіпнотичних або анксіолітичних засобів, такі як залежність від седативних, гіпнотичних або анксіолітичних засобів (304.10), зловживання седативними, гіпнотичними або анксіолітичними засобами (305.40), інтоксикація седативними, гіпнотичними або анксіолітичними засобами (292.89), синдром відміни седативних, гіпнотичних або анксіолітичних засобів (292.0), марення, викликане інтоксикацією седативними, гіпнотичними або анксіолітичними засобами, марення, викликане відміною седативних, гіпнотичних або анксіолітичних засобів, стійка деменція, викликана седативними, гіпнотичними або анксіолітичними засобами, стійка амнезія, викликана седативними, гіпнотичними або анксіолітичними засобами, психотичний розлад, індукований седативними, гіпнотичними або анксіолітичними засобами, розлад настрою, індуковане седативними, гіпнотичними або анксіолітичними засобами, тривожний розлад, індукований седативними, гіпнотичними або анксіолітичними засобами, статева дисфункція, індукована седативними, гіпнотичними або анксіолітичними засобами, розлад сну, індукований седативними, гіпнотичними або анксіолітичними засобами, і пов'язаний з седативними, гіпнотичними або анксіолітичними засобами неуточнений розлад (292.9); розлад, пов'язаний з прийомом декількох речовин, такий як залежність від декількох речовин (304.80); і інші (або невідомі) розлади, пов'язані із прийомом речовин, таких як анаболічні стероїди, нітратні інгальовані речовини й закис азоту;
- розлади сну, включаючи первинні розлади сну, такі як дисомнії, такі як первинне безсоння (307.42), первинна підвищена сонливість (307.44), нарколепсія (347), розлади сну, пов'язані з подихом (780.59), розлад сну, пов'язаний з циркадними ритмами (307.45), і неуточнена дисомнія (307.47); первинні розлади сну, такі як парасомнії, такі як розлад з кошмарними сновидіннями (307.47), розлад з нічними жахами (307.46), ходіння уві сні (307.46) і неуточнена парасомнія (307.47); розлади сну, пов'язані з іншим психічним розладом, таким як безсоння, пов'язане з іншим психічним розладом (307.42), і підвищена сонливість, пов'язана з іншим психічним розладом (307.44); розлад сну внаслідок загального стану здоров'я; і індукований психоактивними речовинами розлад сну, включаючи підтипи типу безсоння, типу підвищеної сонливості, типу парасомнії і змішаного типу;
- розладу харчового поведіння, такі як нервова анорексія (307.1), включаючи підтипи обмежувачого типу і типу компульсивного переїдання/очищення; нейрогенна булімія (307.51), включаючи підтипи типу очищення і типу без очищення; ожиріння; компульсивне переїдання; і неуточнений розлад харчового поведіння (307.50);
- аутизм (299.00); розлад з дефіцитом уваги/гіперактивний розлад, включаючи підтипи розладу з дефіцитом уваги/гіперактивного розладу комбінованого типу (314.01), розлад з дефіцитом уваги/гіперактивний розлад переважно неуважного типу (314.00), розлад з дефіцитом уваги/гіперактивний розлад гіперактивного імпульсивного типу (314.01) і неуточнений розлад з дефіцитом уваги/гіперактивний розлад (314.9); гіперкінетичний розлад; розлади з порушенням поведінки, такі як кондуктивний розлад, включаючи підтипи дитячого типу (321.81), підліткового типу (312.82) і невстановленого віку (312.89), що викликає опозиційний розлад (313.81) і неуточнений розлад з порушенням поведінки; і тикові розлади, такі як розлад Туретта (307.23);
- розлади особистості, включаючи підтипи параноїдного розладу особистості (301.0), шизоїдний розлад особистості (301.20), розлад особистості при шизофренії (301.22), розлад особистості з антисоціальним поведінням (301.7), пограничний розлад особистості (301.83), істероїдний розлад особистості (301.50), синдром нарцисизму (301.81), уникаючий розлад особистості (301.82), залежний розлад особистості (301.6), obsесивно-компульсивний розлад особистості (301.4) і неуточнений розлад особистості (301.9); і
- статеві дисфункції, включаючи розладу сексуального потягу, такі як гіпоактивний сексуальний потяг (302.71) і розлад, пов'язаний з сексуальною відразою (302.79); розлади, пов'язані з сексуальним порушенням, такі як розлад жіночого сексуального збудження (302.72) і еректильний розлад у чоловіків (302.72); розлади, пов'язані з оргазмом, такі як розлад оргазму у жінок (302.73), розлад оргазму у чоловіків (302.74) і передчасна еякуляція (302.75); сексуальний болючий розлад, такий як диспареунія (302.76) і вагінізм (306.51); неуточнену статеву дисфункцію (302.70); парафілії, такі як ексгібіціонізм (302.4), фетишизм (302.81), фротеризм (302.89), педофілія (302.2), сексуальний мазохізм (302.83), сексуальний садизм (302.84),

трансвеститний фетишизм (302.3), вуайєризм (302.82) і неуточнена парафілія (302.9); розлади статевої ідентичності, такі як розлад статевої ідентичності у дітей (302.6) і розлад статевої ідентичності у підлітків або дорослих людей (302.85); і неуточнений статевий розлад (302.9).

Також передбачається, що сполуки формули (I) можна застосовувати для посилення когнітивної здатності, включаючи як лікування порушення когнітивної функції як такої, так і лікування порушення когнітивної функції при інших захворюваннях, таких як шизофренія, біполярний розлад, депресія, інші психіатричні розлади і психотичні стани, пов'язані з порушенням когнітивної функції.

У контексті даного винаходу термін порушення когнітивної функції включає, наприклад, порушення когнітивних функцій, включаючи увагу, орієнтування, розлади навчання, пам'яті (тобто розлади пам'яті, амнезію, амнестичні розлади, синдром минущої глобальної амнезії і пов'язане з віком порушення пам'яті) і мовної функції; порушення когнітивної функції в результаті інсульту, хвороби Альцгеймера, хвороби Хантингтона, хвороби Піка, пов'язаної зі СНІДом деменції або інших станів деменції, таких як багатоінфарктна деменція, алкогольне слабоумство, пов'язана з гіпотиреоїдизмом деменція і деменція, пов'язана з іншими дегенеративними розладами, такими як атрофія мозочка і бічний аміотрофічний склероз; інші гострі або підгострі стани, які можуть викликати зниження когнітивної функції, такі як травма з маренням або депресією (стану псевдодеменції), травма голови, пов'язане з віком зниження когнітивної функції, інсульт, нейродегенерація, індуковані лікарськими засобами стани, нейротоксичні засоби, помірне когнітивне порушення, пов'язане з віком когнітивне порушення, пов'язане з аутизмом когнітивне порушення, синдром Дауна, когнітивна недостатність, пов'язана із психозом і пов'язані з лікуванням після електрошока когнітивні розлади; і дискінетичні розлади, такі як хвороба Паркінсона, індукований нейрорептиками паркінсонізм і пізні дискінезії.

Терапію згідно з даним винаходом також можна застосовувати для поліпшення пам'яті та/або когнітивних здібностей у здорових людей, у яких немає недостатності когнітивних здібностей та/або пам'яті.

Тому у наступному аспекті винахід стосується сполуки формули (I), що описана вище, або до її солі або сольвату для застосування у терапії.

В іншому аспекті винахід стосується сполуки формули (I) або її солі або сольвату для застосування при лікуванні стану, при якому потрібний агонізм мускаринового рецептора M_1 .

В іншому аспекті винахід стосується сполуки формули (I), що описана вище, або її солі або сольвату для застосування при лікуванні психотичного розладу. Винахід також стосується сполуки формули (I), що описана вище, або її солі або сольвату для застосування при лікуванні порушення когнітивної функції.

В іншому аспекті винахід відноситься до застосування сполуки формули (I), що описана вище, або її солі або сольвату у виробництві лікарського засобу для лікування стану, при якому потрібний агонізм мускаринового рецептора M_1 .

В іншому аспекті винахід відноситься до застосування сполуки формули (I), що описана вище, або її солі або сольвату у виробництві лікарського засобу для лікування психотичного розладу. Винахід також відноситься до застосування сполуки формули (I), описаної вище, або її солі або сольвату у виробництві лікарського засобу для лікування порушення когнітивної функції.

В іншому аспекті винахід стосується способу лікування стану, при якому потрібний агонізм мускаринового рецептора M_1 , що включає введення ссавцю, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули (I), що описана вище, або її солі або сольвату.

В іншому аспекті винахід стосується способу лікування психотичного розладу, що включає введення ссавцю, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули (I), що описана вище, або її солі або сольвату. Винахід також стосується способу лікування порушення когнітивної функції, що включає введення ссавцю, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули (I), що описана вище, або її солі або сольвату.

Сполуки формули (I) та їх солі і сольвати також можуть бути прийнятними для комбінування з іншими активними засобами, такими як типові й атипові антипсихотичні засоби, стабілізатори настрою, антидепресанти, анксиолітичні засоби, лікарські засоби проти екстрапіримідалних побічних ефектів і підсилювачі когнітивної функції, щоб забезпечити поліпшене лікування психотичних розладів.

Комбіновану терапію згідно з винаходом проводять, наприклад, за принципом використання додаткового терапевтичного введення. Під додатковим введенням мають на увазі безпосередньо введення, що йдуть одне за одним або введення кожного з компонентів у формі окремих фармацевтичних композицій або пристроїв, що перекриваються. Зазначену схему

терапевтичного введення двох або більше терапевтичних засобів фахівці в даній галузі й у даному описі загалом називають доповнюючими одне одного терапевтичними введеннями; така схема також відома як додаткове терапевтичне введення. Будь-яка або всі схеми введення, при яких пацієнт отримує окремі, але такі, що безпосередньо йдуть одне за одним введення, або

5 терапевтичні введення, що перекриваються, сполуки формули (I) або її солі або сольвати й щонайменше одного антипсихотичного засобу, стабілізатора настрою, антидепресанту, анкіолітичного засобу, лікарського засобу проти екстрапіримідалних побічних ефектів або підсилювача когнітивної функції, входять у обсяг даного винаходу. В одному варіанті

10 додаткового терапевтичного введення, що описане у даній публікації, стан пацієнта зазвичай стабілізують терапевтичним введенням однієї або декількох сполук протягом певного періоду часу, і потім він отримує введення іншого компонента. Сполука формули (I) або її сіль або сольват можуть бути введені у вигляді додаткового терапевтичного лікування пацієнтам, яким

15 проводять введення щонайменше одного антипсихотичного засобу, стабілізатора настрою, антидепресанту, анкіолітичного засобу, лікарського засобу проти екстрапіримідалних побічних ефектів або підсилювача когнітивної функції, але в обсяг винаходу також включене додаткове

20 терапевтичне введення щонайменше одного антипсихотичного засобу, стабілізатора настрою, антидепресанту, анкіолітичного засобу, лікарського засобу проти екстрапіримідалних побічних ефектів або підсилювача когнітивної функції пацієнтам, яким проводять введення сполук формули (I) або їхніх солей або сольватів.

Комбіновану терапію згідно з винаходом також можна вводити одночасно. Під одночасним введенням мають на увазі схему лікування, при якій окремі компоненти вводять разом, або у формі однієї фармацевтичної композиції або пристрою, що містять або включають обидва компоненти, або у вигляді окремих композицій або пристроїв, кожний з яких містить один з

25 компонентів, що вводяться одночасно. Такі комбінації окремих компонентів для одночасного комбінованого введення можуть бути у формі набору, що складається з окремих частин.

Тому в наступному аспекті винахід відноситься до способу лікування психотичного розладу за допомогою додаткового терапевтичного введення сполук формули (I) або їхніх солей або сольватів пацієнтові, що отримує терапевтичне введення щонайменше одного

30 антипсихотичного засобу. У наступному аспекті, винахід відноситься до застосування сполук формули (I) або їхніх солей або сольватів у виробництві лікарського засобу для додаткового терапевтичного введення при лікуванні психотичного розладу у пацієнта, що отримує

35 терапевтичне введення, щонайменше, одного антипсихотичного засобу. Винахід, крім того, стосується сполук формули (I) або їхніх солей або сольватів для застосування для додаткового терапевтичного введення при лікуванні психотичного розладу у пацієнта, що отримує

терапевтичне введення щонайменше одного антипсихотичного засобу.

У наступному аспекті винахід стосується способу лікування психотичного розладу за допомогою додаткового терапевтичного введення щонайменше одного антипсихотичного

40 засобу пацієнтові, який отримує терапевтичне введення сполук формули (I) або їхніх солей або сольватів. У наступному аспекті винахід відноситься до застосування щонайменше одного антипсихотичного засобу для виробництва лікарського засобу для додаткового терапевтичного

45 введення при лікуванні психотичного розладу в пацієнта, який отримує терапевтичне введення сполук формули (I) або їхніх солей або сольватів. Винахід, крім того, стосується щонайменше одного антипсихотичного засобу для додаткового терапевтичного введення при лікуванні психотичного розладу у пацієнта, який отримує терапевтичне введення сполук формули (I) або

їх солей або сольватів.

У наступному аспекті винахід стосується способу лікування психотичного розладу за допомогою одночасного терапевтичного введення сполук формули (I) або їхніх солей або сольватів у сполученні, щонайменше, з одним антипсихотичним засобом. Винахід, крім того,

50 відноситься до застосування комбінації сполук формули (I) або їхніх солей або сольватів і щонайменше одного антипсихотичного засобу у виробництві лікарського засобу для одночасного терапевтичного введення при лікуванні психотичного розладу. Винахід, крім того,

55 відноситься до застосування сполук формули (I) або їхніх солей у виробництві лікарського засобу для одночасного терапевтичного введення, щонайменше, з одним антипсихотичним засобом при лікуванні психотичного розладу. Винахід, крім того, стосується сполук формули (I) або їхніх солей для застосування для одночасного терапевтичного введення, щонайменше, з

60 одним антипсихотичним засобом при лікуванні психотичного розладу. Винахід, крім того, відноситься до застосування, щонайменше, одного антипсихотичного засобу у виробництві лікарського засобу для одночасного терапевтичного введення зі сполуками формули (I) або їхніми солями при лікуванні психотичного розладу.

анксіолітичного засобу, лікарського засобу проти екстрапіримідалних побічних ефектів і підсилювача когнітивної функції при лікуванні психотичного розладу.

Винахід, крім того, відноситься до застосування сполуки згідно з даним винаходом для одночасного терапевтичного введення з активним інгредієнтом, вибраним з групи, що складається з: стабілізатора настрою, антидепресанту, анксіолітичного засобу, лікарського засобу проти екстрапіримідалних побічних ефектів і підсилювача когнітивної функції при лікуванні психотичного розладу.

Винахід, крім того, стосується сполуки згідно з даним винаходом для застосування для одночасного терапевтичного введення з активним інгредієнтом, вибраним з групи, що складається із: стабілізатора настрою, антидепресанту, анксіолітичного засобу, лікарського засобу проти екстрапіримідалних побічних ефектів і підсилювача когнітивної функції при лікуванні психотичного розладу.

Винахід, крім того, відноситься до застосування активного інгредієнта, вибраного з групи, що складається із: стабілізатора настрою, антидепресанту, анксіолітичного засобу, лікарського засобу проти екстрапіримідалних побічних ефектів і підсилювача когнітивної функції у виробництві лікарського засобу для одночасного терапевтичного введення зі сполукою згідно з даним винаходом при лікуванні психотичного розладу.

Винахід, крім того, відноситься до застосування активного інгредієнта, вибраного з групи, що складається з: стабілізатора настрою, антидепресанту, анксіолітичного засобу, лікарського засобу проти екстрапіримідалних побічних ефектів і підсилювача когнітивної функції для одночасного терапевтичного введення зі сполукою згідно з даним винаходом при лікуванні психотичного розладу.

У наступному аспекті винахід відноситься до набору, що складається з частин, для застосування при лікуванні психотичного розладу, що складається з першої дозованої форми, що містить сполуку згідно з даним винаходом і однієї або декількох додаткових дозованих форм, кожна з яких містить активний інгредієнт, вибраний з групи, що складається із: стабілізатора настрою, антидепресанту, анксіолітичного засобу, лікарського засобу проти екстрапіримідалних побічних ефектів і підсилювача когнітивної функції для одночасного терапевтичного введення.

Приклади антипсихотичних лікарських засобів, які можуть бути застосовані в даному винаході, включають без обмеження: блокатори натрієвих каналів; змішані антагоністи рецепторів 5HT/допаміна; позитивні модулятори mGluR5; антагоністи D3; антагоністи 5HT6; модулятори нікотинних рецепторів альфа-7; інгібітори переносників гліцину GlyT1; часткові агоністи D2/антагоністи D3/антагоністи H3; модулятори AMPA; антагоністи NK3, такі як осанетант і талнетант; атипові антипсихотичні засоби, наприклад, клозапін, оланзапін, рисперидон, кветіапін, арипіразол, зипрасидон і амісультрипід; бутирофенони, такі як галоперидол, пімозид і дроперидол; фенотіазини, такі як хлорпромазин, тіорідазин, мезорідазин, трифлуоперазин, перфеназин, флуфеназин, трифлупромазин, прохлорперазин і ацетофеназин; тіоксантени, такі як тіотиксен і хлорпромазин; тієнобензодіазепіни; дибензодіазепіни; бензизоксазони; дибензотіазепіни; імідазолідинони; бензизотіазоліпіперазини; триазин, такий як ламотригін; дибензоксазепіни, такі як локсапін; дигідроіндолони, такі як моліндон; арипіразол; та їхні похідні, які мають антипсихотичну активність.

Приклади торговельних марок і постачальників вибраних антипсихотичних лікарських засобів, які можуть бути прийнятними для застосування в даному винаході, включають: клозапін (доступний під торговельною маркою CLOZARIL®, від Mylan, Zenith Goldline, UDL, Novartis); оланзапін (доступний під торговельною маркою ZYPREXA®, від Lilly; зипрасидон (доступний під торговельною маркою GEODON®, від Pfizer); рисперидон (доступний під торговельною маркою RISPERDAL®, від Janssen); фумарат кветіапіну (доступний під торговельною маркою SEROQUEL®, від AstraZeneca); сертиндол (доступний під торговельною маркою SERLECT®); амісультрипід (доступний під торговельною маркою SOLION®, від Sanofi-Synthelabo); галоперидол (доступний під торговельною маркою HALDOL®, від Ortho-McNeil); деканоат галоперидолу (доступний під торговельною маркою HALDOL-decanoate®); лактат галоперидолу (доступний під торговельною маркою HALDOL® і INTENSOL®); хлорпромазин (доступний під торговельною маркою THORAZINE®, від SmithKline Beecham (GSK)); флуфеназин (доступний під торговельною маркою PROLIXIN®, від Apothecon, Copley, Schering, Teva, і American Pharmaceutical Partners, Pasadena); деканоат флуфеназину (доступний під торговельною маркою PROLIXIN-decanoate®); енантат флуфеназину (доступний під торговельною маркою PROLIXIN®); гідрохлорид флуфеназину (доступний під торговельною маркою PROLIXIN®); тіотиксен (доступний під торговельною маркою NAVANE®, від Pfizer); гідрохлорид тіотиксену

(доступний під торговельною маркою NAVANE®); трифлуоперазин дигідрохлорид (10-[3-(4-метил-1-піперазиніл)пропіл]-2-(трифторметил)фенотіазину, доступний під торговельною маркою STELAZINE®, від SmithKline Beecham; перфеназин (доступний під торговельною маркою TRILAFON®, від Schering); перфеназин і гідрохлорид амитриптиліну (доступний під торговельною маркою ETRAFON TRILAFON®); тіоридазин (доступний під торговельною маркою MELLARIL®, від Novartis, Roxane, HiTech, Teva і Alpharma); моліндон (доступний під торговельною маркою MOBAN®, від Endo); гідрохлорид моліндону (доступний під торговельною маркою MOBAN(R)); локсапін (доступний під торговельною маркою LOXITANE®; від Watson); гідрохлорид локсапіну (доступний під торговельною маркою LOXITANE®); і сукцинат локсапіну (доступний під торговельною маркою LOXITANE®). Крім того, можна використовувати бенперидол (Glanison®), перазин (Taxilan®) або мелперон (Eupergan®).

Інші прийнятні антипсихотичні лікарські засоби включають промазин (доступний під торговельною маркою SPARINE®), трифлурпромазин (доступний під торговельною маркою VESPRIN®), хлорпротиксен (доступний під торговельною маркою TRACTAN®), дроперидол (доступний під торговельною маркою INAPSINE®), ацетофеназин (доступний під торговельною маркою TINDAL®), прохлорперазин (доступний під торговельною маркою COMPAZINE®), метотримепразин (доступний під торговельною маркою NOZINAN®), піпотіазин (доступний під торговельною маркою PIPOTRIL®), ілоперидон, пімозид і флупентиксол.

Антипсихотичні лікарські засоби, перераховані вище під торговельними марками, також можуть бути отримані від інших постачальників під іншою торговельною маркою.

В одному додатковому аспекті винаходу прийнятні антипсихотичні засоби включають оланзапін, рисперидон, кветіапін, арипипразол, галоперидол, клозапін, зипрасидон, талнетант і осанетант.

Стабілізатори настрою, які можуть бути використані для терапії згідно з даним винаходом, включають препарати літію, вальпроат натрію/вальпроєву кислоти/дивалпроєкс, карбамазепін, ламотригін, габапентин, топірамат, окскарбазепін і тіагабін.

Антидепресантні лікарські засоби, які можуть бути використані для терапії згідно з даним винаходом, включають антагоністи серотоніну, антагоністи CRF-1, інгібітор Cox-2/подвійні антагоністи SSRI; потрійні інгібітори зворотного захоплення допаміну/норадреналіну/серотоніну; антагоністи NK1; подвійні антагоністи NK1 і NK2; подвійні антагоністи NK1/SSRI; антагоністи NK2; агоністи серотоніну (такі як рауволсцин, йохімбін і метоклопрамід); інгібітори зворотного захоплення серотоніну (такі як циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, флувоксамін, фемоксетин, індалпін, зимелдин, пароксетин і сертралін); подвійні інгібітори зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну (такі як венлафаксин, ребоксетин, дулоксетин і мілнаципран); інгібітори зворотного захоплення норадреналіну (такі як ребоксетин); трициклічні антидепресанти (такі як амітриптилін, кломіпрамін, іміпрамін, мапротилін, нортриптилін і триміпрамін); інгібітори моноаміноксидази (такі як ізокарбоксамід, моклобемід, фенелзін і траніципромін); антагоністи 5HT3 (такі як, наприклад, онансетрон і гранісетрон); і інші (такі як бупропіон, аміптин, радафаксин, міансерин, міртазапін, нефазодон і тразодон).

Анксиолітичні засоби, які можна використовувати для терапії згідно з даним винаходом, включають антагоністи V1b, антагоністи 5HT7 і бензодіазепіни, такі як алпразолам і лоразепам.

Лікарські засоби проти екстрапіримідалних побічних ефектів, які можна використовувати для терапії згідно з даним винаходом, включають антихолінергічні засоби (такі як бензтропін, біпериден, проциклідін і тригексифенідил), антигістаміни (такі як дифенгідрамін) і допамінергічні засоби (такі як амантадин).

Підсилювачі когнітивної функції, які можна використовувати для терапії згідно з даним винаходом, включають наприклад, інгібітори холінестерази (такі як такрин, донепезил, ривастигмін і галантамін), антагоністи H3 і агоністи мускаринового рецептору M₁ (такі як цевімелін).

В одному варіанті активним інгредієнтом для застосування в комбінації зі сполукою згідно з даним винаходом є атипичний антипсихотичний засіб, наприклад, клозапін, оланзапін, рисперидон, кветіапін, арипипразол, зипрасидон або амисулприд.

В одному варіанті активним інгредієнтом для застосування в комбінації зі сполукою згідно з даним винаходом є типовий антипсихотичний засіб, наприклад, хлорпромазин, тіоридазин, мезоридазин, флуфеназин, перфеназин, прохлорперазин, трифлуоперазин, тіотиксин, галоперидол, трифлурпромазин, пімозид, дроперидол, хлорпротиксен, моліндон або локсапін.

В іншому варіанті активним інгредієнтом для застосування в комбінації зі сполукою згідно з даним винаходом є стабілізатор настрою, наприклад, препарат літію, вальпроат натрію/вальпроєва кислота/дивалпроєкс, карбамазепін, ламотригін, габапентин, топірамат, окскарбазепін і тіагабін.

В іншому варіанті активним інгредієнтом для застосування в комбінації зі сполукою згідно з даним винаходом є антидепресант, наприклад, агоніст серотоніну (такий як рауволсцин, йохімбін або метоклопрамід); інгібітор зворотного захоплення серотоніну (такий як циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, флувоксамін, фемоксетин, індалпін, зимелдин, пароксетин або сертралін); подвійний інгібітор зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну (такий як венлафаксин, ребоксетин, дулоксетин або мілнаципран); інгібітори зворотного захоплення норадреналіну (такі як ребоксетин); трициклічні антидепресанти (такі як амітриптилін, кломипрамін, іміпрамін, мапротилін, нортриптилін або триміпрамін); інгібітор моноаміноксидази (такий як ізокарбоксазид, моклобемід, фенелзин або транілципромін); або інші засоби (такі як бупропіон, аміноптин, радафаксин, міансерин, міртазапін, нефазодон або тразодон).

В іншому варіанті активним інгредієнтом для застосування в комбінації зі сполукою згідно з даним винаходом є анксиолітичний засіб, наприклад, бензодіазепін, такий як алпразолам або лоразепам.

Для застосування в медицині сполуки згідно з даним винаходом звичайно вводять у вигляді стандартної фармацевтичної композиції. Тому даний винахід у наступному аспекті стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули (I), що описана вище, або її сіль або сольват і фармацевтично прийнятний носій. Фармацевтична композиція може бути використана для лікування будь-якого стану, описаного в даній публікації.

Сполуки формули (I) можуть бути введені будь-яким звичайним способом, наприклад, за допомогою перорального, парентерального (наприклад, внутрішньовенного), букального, під'язичного, назального, ректального або трансдермального введення, і фармацевтичні композиції відповідно адаптовані для такого введення.

Сполуки формули (I), що описані вище, і їхні солі або сольвати, які є активними при пероральному введенні, можуть бути приготовані у вигляді рідин або твердих речовин, наприклад сиропів, суспензій або емульсій, таблеток, капсул і коржів.

Рідкий препарат як правило буде складатися з суспензії або розчину сполуки або солі або сольвату в прийнятному рідкому носії(ях), наприклад, у водному розчиннику, такому як вода, етанол або гліцерин, або у неводному розчиннику, такому як поліетиленгліколь або олія. Препарат також може містити суспендуючий агент, консервант, коригент або барвник.

Композиція у формі таблетки може бути отримана з використанням будь-якого прийнятного фармацевтичного носія(їв), що звичайно використовується для отримання твердих препаратів. Приклади таких носіїв включають стеарат магнію, крохмаль, лактозу, сахарозу і целюлозу.

Композиція у формі капсули може бути отримана з використанням звичайних способів інкапсулювання. Наприклад, гранули, що містять активний інгредієнт, можуть бути отримані з використанням стандартних носіїв і потім ними заповнюють тверді желатинові капсули; альтернативно може бути отримана дисперсія або суспензія з використанням будь-якого прийнятного фармацевтичного носія(їв), наприклад, водних камедей, целюлоз, силікатів або олій, і потім дисперсією або суспензією заповнюють м'яку желатинову капсулу.

Типові парентеральні композиції складаються з розчину або суспензії сполуки або солі або сольвату в стерильному водному носії або парентерально прийнятній олії, наприклад, поліетиленгліколі, полівінілпіролідоні, лецитині, арахісовій олії або кунжутній олії. Альтернативно, розчин можна піддати ліофілізації і потім перерозчинити прийнятним розчинником безпосередньо перед введенням.

Композиції для назального введення звичайно можуть бути приготовані у вигляді аерозолів, крапель, гелів і порошків. Аерозольні препарати звичайно містять розчин або дрібнодисперсну суспензію активної речовини у фармацевтично прийнятному водному або неводному розчиннику і звичайно поставляються в кількості, що відповідає однократній дозі або багаторазовим дозам, у стерильній формі у герметичній ємності, що може мати форму картриджа або заправлення для застосування у розпорошуючому пристрої. Альтернативно герметично закрита ємність може являти собою один розпорошуючий пристрій, такий як назальний інгалятор для однократної дози або аерозольний дозатор, що має дозуючий клапан, що призначений для вивільнення по одній дозі, поки вміст ємності не буде витрачено. Коли дозована форма містить аерозольний дозатор, він буде містити пропелент, що може являти собою стиснений газ, такий як стиснене повітря, або органічний пропелент, такий як фторхлорвуглеводень. Аерозольні дозовані форми також можуть бути у вигляді насосу-розпилювача.

Композиції, що є прийнятними для букального або під'язичного введення, включають таблетки, коржі і пастилки, у яких активний інгредієнт готують у вигляді композиції з носієм, таким як цукор і аравійська камедь, трагакантова камедь або желатин і гліцерин.

Композиції для ректального введення звичайно мають форму супозиторіїв, що містять

звичайну основу для супозиторіїв, таку як олія какао.

Композиції, що є прийнятними для трансдермального введення, включають мазі, гелі і пластири. Композиція може бути у вигляді стандартної лікарської дози, такої як таблетка, капсула або ампула.

5 Кожна стандартна доза для перорального введення містить, наприклад, від 1 до 250 мг (а для парентерального введення містить, наприклад, від 0,1 до 25 мг) сполуки формули (I) або її солі у розрахунку на вільну основу.

10 Сполуки згідно з винаходом, як правило, можуть бути введені за схемою щоденного введення дози (для дорослого пацієнта), що становить, наприклад, у випадку пероральної дози від 1 мг до 500 мг, наприклад, від 10 мг до 400 мг, наприклад, від 10 до 250 мг або, у випадку внутрішньовенної, підшкірної або внутрішньом'язової дози, від 0,1 мг до 100 мг, наприклад, від 0,1 мг до 50 мг, наприклад, від 1 до 25 мг сполуки формули (I) або її солі у розрахунку на вільну основу, при цьому сполуку вводять 1-4 рази на добу. Відповідно сполуки можна вводити безперервно протягом періоду терапії, наприклад, протягом тижня або більше.

15 Компонент або компоненти антипсихотичного засобу, що використовуються для додаткової терапії згідно з даним винаходом, у відповідному випадку також можуть бути введені у формі основи або кислоти або, у відповідному випадку, у формі солі або іншого похідної. Всі сольові і всі альтернативні фізичні форми антипсихотичного засобу або засобів або їхніх солей або похідних, які описані в даній публікації, включаючи без обмеження альтернативні кристалічні
20 форми, аморфні форми і поліморфи, також входять в обсяг даного винаходу. У випадку антипсихотичного засобу або засобів форми і похідні являють собою, наприклад, такі форми і похідні, які схвалені для терапевтичного введення у вигляді монотерапії, включаючи зазначені вище, але всі посилання на антипсихотичні засоби у даному описі включають усі їхні солі або інші похідні і всі їхні сольові і альтернативні фізичні форми.

25 У випадку додаткового терапевтичного введення згідно з винаходом сполуки формули (I) або солі або сольові і антипсихотичний засіб або засоби або їхні солі, похідні або сольові можуть бути введені в чистій формі, але кожний з компонентів буде, наприклад, приготований у вигляді будь-якої фармацевтично прийнятної і ефективної композиції, що забезпечує ефективні рівні відповідного компонента в організмі. Фахівець у даній галузі може вибрати найбільш
30 прийнятні фармацевтичні композиції для кожного компонента, і композиції можуть бути в одній і тій же формі або в різних формах для кожного компонента. Прийнятні препарати включають без обмеження таблетки, капсули, порошки, гранули, коржі, супозиторії, порошки для розчинення або рідкі препарати, такі як пероральні або стерильні парентеральні розчини або суспензії.

35 У випадку одночасного введення у вигляді комбінованої композиції сполук формули (I) і антипсихотичного засобу або засобів згідно з винаходом сполуки формули (I) або їхні солі або сольові і антипсихотичний засіб або засоби і їхні солі, похідні або сольові можуть бути введені разом у чистій формі, але об'єднані компоненти будуть, наприклад, приготовані у вигляді будь-якої придатної фармацевтично прийнятної й ефективної композиції, що забезпечує ефективні рівні кожного з компонентів в організмі. Фахівець у даній галузі може обрати найбільш
40 прийнятні фармацевтичні композиції для об'єднаних компонентів. Прийнятні препарати включають без обмеження таблетки, під'язичні таблетки, букальні композиції, капсули, порошки, гранули, коржі, супозиторії, розчинні порошки або рідкі препарати, такі як пероральні або стерильні парентеральні розчини або суспензії.

45 Щоб забезпечити сталість додаткового введення композиції кожного з компонентів або комбінації компонентів мають, наприклад, стандартну лікарську форму.

Термін «лікування» включає профілактику у тих випадках, коли можливо для відповідного стану(ів).

Способи біологічного тестування

FLIPR-експерименти на рецепторі M_1 для визначення активності агоніста/антагоніста

50 Сполуки згідно з винаходом характеризують у функціональному аналізі для визначення їх здатності активувати внутрішньоклітинний шлях кальцію в клітинах CHO зі стабільною експресією мускаринових рецепторів людини з використанням методики FLIPR (зчитувальний пристрій для флуориметричної візуалізації планшетів). Коротко, клітини CHO-M1 висівали (20000/лунку) і давали можливість рости протягом ночі при 37 градусах. Середовище видаляли і
55 додавали 30 мкл буфера для завантаження, що містить барвник для визначення кальцію FLIPR 3 (Molecular Devices Co., Sunnyvale, CA) згідно інструкцій виробника. Після інкубації при 37 градусах протягом 45-60 хвилин додавали по 10 мкл буфера для аналізу, що містить тестовані сполуки, в кожен лунку планшета на приладі FLIPR. Реєстрували оцінювану по кальцію відповідь, щоб визначити агонізм. Потім планшети інкубували ще протягом 10-15 хвилин, потім
60 додавали 10 мкл буфера для аналізу, що містить ацетилхолін, як агоніст. Потім знову

реєстрували оцінювану по кальцію відповідь, щоб визначити антагонізм сполуки стосовно ацетилхоліну. Отримували криві залежності «концентрація-відповідь» як у випадку агонізму, так і у випадку антагонізму стосовно рецепторів M_1 для кожної сполуки. Результати вносили у програму для аналізу даних ActivityBase (ID Business Solution Inc., Parsippany, NJ), де криві аналізували нелінійною підгонкою кривих і обчислювали отримане співвідношення pEC_{50}/pIC_{50} .

FLIPR-експерименти на рецепторі M_1 для визначення власної агоністичної активності

Щоб визначити власні активності сполук - агоністів M_1 , сполуки згідно з винаходом характеризували у FLIPR-експериментах, проведених на клітинах U2OS з тимчасовою експресією мускаринових рецепторів M_1 людини. Коротко, клітини U2OS трансдукували вірусом M1 BacMam (#) у суспензії 2×10^5 клітин/мл при співвідношенні віруси/клітини 0,1% (об./об.). Відношення вірусів до клітин визначали в окремих експериментах за допомогою функціонального титрування до найбільш прийнятної значення для вимірювання власної активності часткових агоністів. Після змішування з вірусами у суспензії клітини висівали (10000/лунку) і давали можливість рости протягом ночі при 37 градусах. Наступного дня здійснювали FLIPR-експерименти, використовуючи такий самий протокол, як і протокол, описаний вище для клітин CHO-M1. Результати вносили у програму для аналізу даних ActivityBase, де криві аналізували нелінійною підгонкою кривих і обчислювали отримані значення pEC_{50} . Власні активності агоністичних сполук розраховували у вигляді відсотка від максимальної відповіді FLIPR, індукованого ацетилхоліном, що додається як контроль на тих самих планшетах, і значення виражали у вигляді дробу від 0 до 1.

#: Ames R. S., Fornwald J. A., Nuthulaganti P., Trill J. J., Foley J. J., Buckley P. T., Kost T. A., Wu Z. and Romanos M. A. (2004) Use of BacMam recombinant baculoviruses to support G protein-coupled receptor drug discovery. *Receptors and Channels* 10 (3-4): 99-109.

Наведені як приклади сполуки мають значення $pEC_{50} > 6,0$ у випадку мускаринового рецептора M_1 і власну активність $> 0,5$.

FLIPR-експерименти на рецепторі M_{2-5} , щоб визначити вибірковість стосовно підтипу рецептора

Щоб визначити вибірковість сполук згідно з винаходом стосовно інших підтипів мускаринових рецепторів сполуки характеризували у FLIPR-експериментах на клітинах CHO зі стабільною експресією мускаринових рецепторів людини, M_2 , M_3 , M_4 або M_5 . У випадку рецепторів M_2 і M_4 хімерний G-білок Gq15 також співекспресувався для сполучення рецепторів зі шляхом передачі сигналу кальцію. Коротко, клітини висівали (20000/лунку) і давали їм можливість рости протягом ночі при 37 градусах. Наступного дня проводили FLIPR-експеримент, використовуючи такий самий протокол, як протокол, описаний вище для клітин CHO-M1. Результати вносили у програму для аналізу даних ActivityBase, де криві аналізували нелінійною підгонкою кривих і обчислювали отримані значення pEC_{50}/pIC_{50} .

Наведені як приклади сполуки є вибілковими стосовно рецептора M_1 у порівнянні з рецепторами M_2 , M_3 , M_4 і M_5 , типова вибірковість (відношення значень pEC_{50}) є ≥ 10 -кратною і у деяких випадках ≥ 100 -кратною.

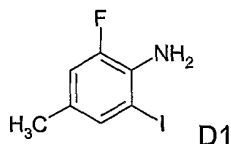
Винахід додатково проілюстрований наступними не обмежувачими прикладами.

MDAP стосується контрольованого по масі автоматизованому очищенню з використанням обернуто-фазової хроматографії на нерухливій фазі C18, елюйованої сумішшю ацетонітрил/вода/0,1% мурашина кислота.

SCX стосується іонообмінної смоли з функціональними групами сульфонові кислоти, що поставляється Varian.

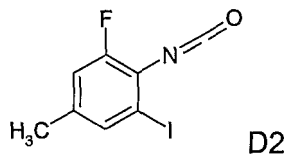
Всі реакції або були здійснені в атмосфері аргону, або можуть бути здійснені в атмосфері аргону, якщо не застережено особливо (наприклад, реакції гідратування).

Опис 1. 2-фтор-6-йод-4-метиланілін (D1)



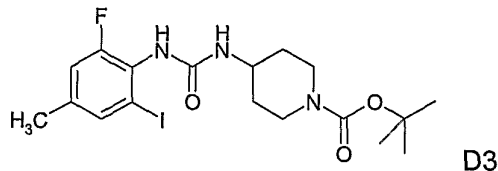
Розчин 2-фтор-4-метиланіліну (1,0 г, 8 ммоль) (придбаного з Avocado, Lancaster або Aldrich) у крижаній оцтовій кислоті (10 мл) обробляли тригідратом ацетату натрію (2,2 г, 16 ммоль), потім монохлоридом йоду (1,3 г). Через 30 хв при кімнатній температурі додавали водяний розчин бікарбонату натрію/сульфіту натрію і діетиловий ефір і органічну фазу сушили ($MgSO_4$), упарювали і піддавали хроматографії на діоксиді кремнію, елюючи 0-30% етилацетатом у гексані, отримуючи зазначену у заголовку сполуку, 370 мг.

Опис 2. 1-фтор-3-йод-2-ізоціанато-5-метилбензол (D2)



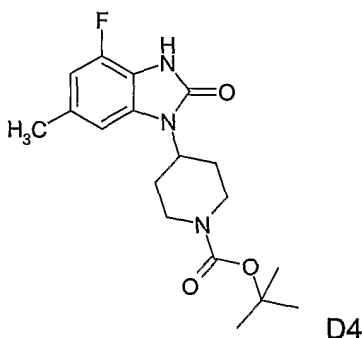
Суміш 2-фтор-6-йод-4-метиланіліну (D1) (370 мг, 1,5 ммоль), трифосгену (150мг, 0,05 ммоль) і діоксану (3 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години 15 хв, потім охолоджували й упарювали, отримуючи неочищену зазначену у заголовку сполуку.

Опис 3. 1,1-диметилетил-4-({[(2-фтор-6-йод-4-метилфеніл)аміно]карбоніл}аміно)-1-піперидинкарбоксилат (D3)



Суміш неочищеного 1-фтор-3-йод-2-ізоціанато-5-метилбензолу з опису D2, 4-аміно-1-N-Вос-піперидину (200 мг, 1 ммоль) і дихлорметану (3 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім безпосередньо очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-10% метанолом у дихлорметані. Наступне очищення з використанням MDAP (контрольоване по масі автоматизоване очищення) давала зазначену у заголовку сполуку, 300 мг.

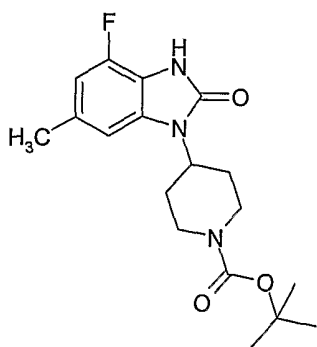
Опис 4. 1,1-диметилетил-4-(4-фтор-6-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензимидазол-1-іл)-1-піперидинкарбоксилат (D4)



В атмосфері аргону суміш 1,4-діоксану (3 мл), дихлориду 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен паладію (10% моль, 0,0623 ммоль, ~ ×50 мг), Na^tBuO (2 еквіваленти, 1,26 ммоль, 121 мг) обробляли ультразвуком протягом 10 хвилин при кімнатній температурі й додавали 1,1-диметилетил-4-({[(2-фтор-6-йод-4-метилфеніл)аміно]карбоніл}аміно)-1-піперидинкарбоксилат (D3) (1 еквівалент, 0,623ммоль, 300 мг) при кімнатній температурі і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при 80 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, вливали у NH₄Cl (насичений розчин) і отриманий водяний розчин багаторазово екстрагували етилацетатом; органічні фази поєднували, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і розчинник випарювали, отримуючи неочищену сполуку (250мг), яку очищали з використанням MDAP, отримуючи зазначену у заголовку сполуку, 30 мг, 11%.

¹H ЯМР δ (ДМСО, 400 Мгц) 1,44 (9H, с), 1,68 (2H, д ушир), 2,20 (2H, дддд), 2,32 (3H, с), 2,85 (2H, с ушир), 4,05 (2H, м ушир), 4,30 (1H, м ушир), 6,72 (1H, д), 6,90 (1H, с), 11,3 (1H, с ушир).

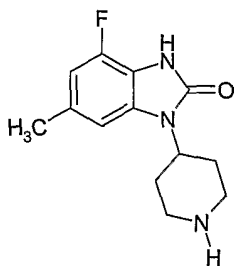
Опис 4а. Спосіб одержання у збільшеному масштабі. 1,1-диметилетил-4-(4-фтор-6-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензимидазол-1-іл)-1-піперидинкарбоксилат (D4a)



D4a

В атмосфері аргону біс(3,5,3',5'-диметоксидибензиліденацетон)паладій (0) (6%моль, 1,1 ммоль, 0,9 г), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (6% моль, 0,61 г), NatBuO (2 еквіваленти, 36 ммоль, ~3,5 г) розчиняли в 1,4-діоксані (40 мл) і систему продували аргonom. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин і при кімнатній температурі додавали 1,1-диметилетил-4-((2-бром-6-фтор-4-метилфеніл)аміно)карбоніл)аміно)-1-піперидинкарбоксилат (D32) (7,7 г, 17,9 ммоль) і суміш нагрівали до 80 °C протягом 1,5 години і потім до 100 °C ще протягом 2 годин; потім суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом і отриману органічну фазу промивали водою і насиченим розчином солі. Органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували і розчинник випарювали, отримуючи сирий продукт, який очищали хроматографією (етилацетат/н-гексан), отримуючи зазначену у заголовку сполуку, 4,3 г, 70%, блідо-сіра тверда речовина, M⁺-H=348.

Опис 5. Гідрохлорид 4-фтор-6-метил-1-(4-піперидиніл)-1,3-дигідро-2Н- бензимидазол-2-ону (D5)

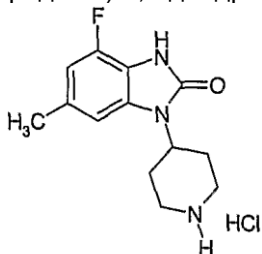


HCl

D5

1,1-диметилетил-4-(4-фтор-6-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензимидазол-1-іл)-1-піперидинкарбоксилат D4 (0,072 ммоль, 25 мг) розчиняли в дихлорметані (5 мл) і обробляли HCl (3 мл 4М розчину в 1,4-діоксані) при кімнатній температурі; суміш перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин. Розчинник випарювали, отримуючи зазначену в заголовку сполуку, моногідрохлоридну сіль, M⁺+H=250.

Опис 5а. Спосіб отримання у збільшеному масштабі. Гідрохлорид 4-фтор-6-метил-1-(4-піперидиніл)-1,3-дигідро-2Н-бензимидазол-2-ону (D5а)

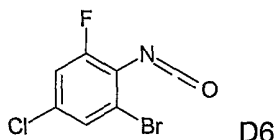


HCl

D5a

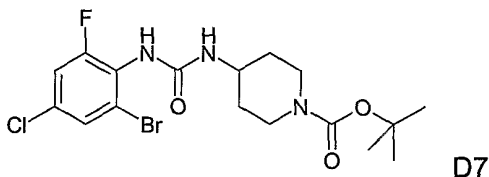
1,1-диметилетил-4-(4-фтор-6-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензимидазол-1-іл)-1-піперидинкарбоксилат (~12,3 ммоль, 4,3 г) (D4a) розчиняли в суміші дихлорметан/метанол (50 мл/20 мл) і обробляли HCl (10 еквівалентів, 0,123 моль, ~30 мл 4 М розчину в 1,4-діоксані) при кімнатній температурі; суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарювали й отриману тверду речовину розтирали в діетиловому ефірі, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (3,5 г, приблизно 12,3 ммоль коричневої твердої речовини) у вигляді моногідрохлоридної солі, M⁺+H=250.

Опис 6. 1-бром-5-хлор-3-фтор-2-ізоціанатобензол (D6)



2-бром-4-хлор-6-фторанілін (5 ммоль, 1,125 г), біс(трихлорметил)карбонат (1,7ммоль, 0,50 г) і 1,4-діоксан (10 мл) змішували разом і суміш нагрівали до 100 °С протягом 15 хвилин; потім суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат концентрували, отримуючи суміш продуктів (2,2 г), що містить зазначену у заголовку сполуку, $M^+ + MeO = 283$ (PX-МС у метанолі).

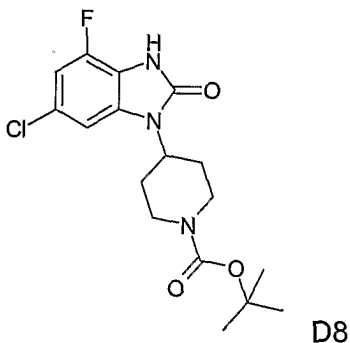
Опис 7. 1,1-диметилетил-4-(((2-бром-4-хлор-6-фторфеніл)аміно)карбоніл)аміно)-1-піперидинкарбоксилат (D7)



1-бром-5-хлор-3-фтор-2-ізоціанатобензол (D6) (4,4 ммоль, 1,1 г) і 1,1-диметилетил-4-аміно-1-піперидинкарбоксилат (1 еквівалент, 4,4 ммоль, 0,88 г) змішували разом. До суміші додавали дихлорметан (5 мл) при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали ТГФ (5 мкл) при кімнатній температурі протягом однієї години. Потім розчинник випарювали й отриманий сирий продукт очищали хроматографією, отримуючи зазначену у заголовку сполуку, 0,6 г, 30%.

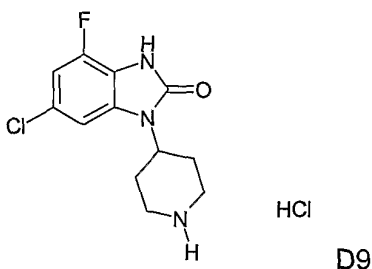
1H ЯМР δ (DMSO, 400 МГц) 1,26 (2H, м), 1,39 (9H, с), 1,77 (2H, дд), 2,86 (2H, с ушир), 3,60 (1H, м), 4,03 (2H, д), 6,48 (1H, д), 7,59 (1H, дд), 7,65 (1H, т), 7,78 (1H, с).

Опис 8. 1,1-диметилетил-4-(6-хлор-4-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензимидазол-1-іл)-1-піперидинкарбоксилат (D8)



В атмосфері аргону 1,1-диметилетил-4-(((2-бром-4-хлор-6-фторфеніл)аміно)карбоніл)аміно)-1-піперидинкарбоксилат (D7) (1,09 ммоль, 0,493 г), 1,4-діоксан (4,4 мл), Pd_2dba_3 (0,05 еквіваленту, 0,054 ммоль, 50 мг), BINAP (0,055 еквіваленту, 0,059 ммоль, 37 мг), Na^tBuO (1,5 еквіваленти, 1,63 ммоль, 157 мг) змішували разом і нагрівали до 80 °С в атмосфері аргону протягом 4 днів. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили водою й отриманий водяний розчин екстрагували етилацетатом. Розчинник випарювали й сирий продукт очищали за допомогою MDAF. Фракції збирали й розчинник випарювали, одержуючи зазначену у заголовку сполуку, 15 мг, 3%, $M^+ - H = 368$.

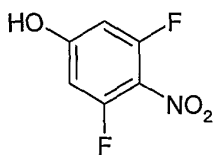
Опис 9. Гідрохлорид 6-хлор-4-фтор-1-(4-піперидиніл)-1,3-дигідро-2H-бензимидазол-2-ону (D9)



1,1-диметилетил-4-(6-хлор-4-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензимидазол-1-іл)-1-

піперидинкарбоксилат (D8) (0,203 ммоль, 75 мг) і HCl (233 мікролітрів 4 М розчину у 1,4-діоксані) змішували разом і перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин. Розчинник випарювали, отримуючи зазначену у заголовку сполуку, моногідрохлоридну сіль, повне перетворення, $M^+ + H = 270$.

5 Опис 10. 4-нітро-3,5-дифторфенол (D10)



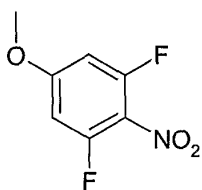
D10

Розчин 3,5-дифторфенолу (1,3 г, 10 ммоль) у дихлорметані (50 мл) при 0 °С обробляли азотною кислотою (70%, 0,7 мл, 10 ммоль). Охолодну баню прибирали і після 30 хв при кімнатній температурі розчин промивали водою, потім сушили над $MgSO_4$, фільтрували й упарювали. Продукт очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 20-50% етилацетатом у гексані, отримуючи зазначену у заголовку сполуку, 440 мг.

10

1H ЯМР δ (DMSO, 400 МГц): 6,7 (2H, д) і 11,8 (1H, ушир.с).

Опис 11. 4-нітро-3,5-дифторанізол (D11)



D11

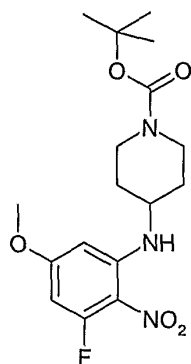
Суміш 4-нітро-3,5-дифторфенолу (D10) (440 мг, 2,5 ммоль), карбонату калію (600 мг, 4,6 ммоль), йодметану (1 мл) і диметилформаміду (5 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім додавали етилацетат і воду і розчин промивали водою, потім сушили над $MgSO_4$, фільтрували й упарювали, отримуючи зазначену у заголовку сполуку, блідо-коричнева олія, 370 мг.

15

1H ЯМР δ (DMSO, 400 МГц): 3,9 (3H, с) і 7,1 (2H, д).

20

Опис 12. 1,1-диметилетил-4-[(2-нітро-3-фтор-5-метоксифеніл)аміно]піперидинкарбоксилат (D12)



D12

4-нітро-3,5-дифторанізол (D11) (370 мг, 2 ммоль) розчиняли у безводному диметилформаміді (3 мл) і диізопропілетиламіні (0,4 мл) і при кімнатній температурі додавали 1,1-диметилетил-4-аміно-1-піперидинкарбоксилат (400 мг, 2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і додавали воду й етилацетат. Органічний шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували й упарювали й залишок кристалізували з діетилового ефіру, одержуючи зазначену у заголовку сполуку, 380 мг. $M^+ - H = 368$.

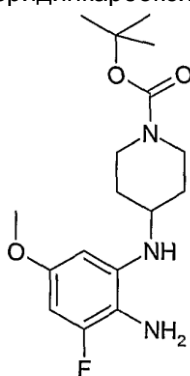
25

30

Опис
піперидинкарбоксилат (D13a)

13a.

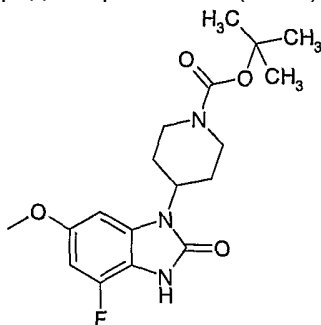
1,1-диметилетил-4-[(2-аміно-3-фтор-5-метоксибеніл)аміно]-1-



D13a

1,1-диметилетил-4-[(2-нітро-3-фтор-5-метоксибеніл)аміно]піперидинкарбоксилат (D12) (380 мг, 1 ммоль) розчиняли в етанолі (10 мл) і додавали нікель Ренея (50% водна суспензія, 1 мл) при кімнатній температурі; суміш нагрівали до 40 °С і по краплях додавали моногідрат гідразину (0,5 мл). Через ще 30 хв реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт і розчинник випарювали. Продукт очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 20-50% етилацетатом у гексані, отримуючи зазначену у заголовку сполуку, 250 мг. $M^+-H=340$.

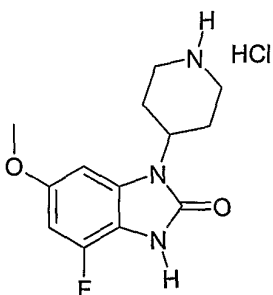
Опис 13b. 1,1-диметилетил-4-(4-фтор-6-метокси-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензимидазол-1-іл)-1-піперидинкарбоксилат (D13b)



D13b

Суміш 1,1-диметилетил-4-[(2-аміно-3-фтор-5-метоксибеніл)аміно]-1-піперидинкарбоксилату (D13a) (230 мг, 0,7 ммоль), карбонілдіімідазолу (150 мг, 1,0 ммоль) і тетрагідрофурану (6 мл) нагрівали протягом 1 години при 50 °С, потім розподіляли між дихлорметаном і водою. Органічний шар очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-10% метанолом у дихлорметані, що містить 0,2 М аміак, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білих кристалів, 47%, 120 мг, $M^+-H=364$.

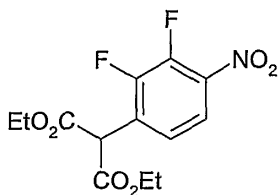
Опис 14. Гідрохлорид 4-фтор-6-метокси-1-(4-піперидиніл)-1,3-дигідро-2H-бензимидазол-2-ону (D14)



D14

1,1-диметилетил-4-(4-фтор-6-метокси)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензимидазол-1-іл)-1-піперидинкарбоксилат (D13b) (120 мг, 0,33 ммоль) розчиняли у метанолі (2 мл) і дихлорметані (1 мл) і обробляли HCl (4 М у 1,4-діоксані, 1 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, потім упарювали, отримуючи зазначену у заголовку сполуку, 100 мг. $M^+-H=266$.

Опис 15. Діетил-2-(2,3-дифтор-4-нітрофеніл)малонат (D15)

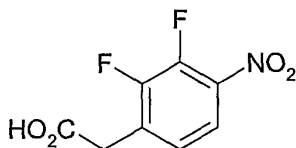


D15

До діетилмалонату (5,1 г, 32 ммоль) у N-метилпіролідоні (50 мл) при 0 °С додавали гідрид натрію (1,6 г × 60% в олії), потім 2,3,4-трифторнітробензол (5,4 г, 31ммоль) у додатковій кількості N-метилпіролідону (10 мл) при 20 °С. Після 2 годин при кімнатній температурі реакційну суміш вливали у водяний розчин хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Сушіння (MgSO₄), розпарювання і хроматографія 10% зразка продукту (20 г діоксиду кремнію, 0-25% етилацетат у гексані) давала 0,5 г суміші 1:1 зазначеної у заголовку сполуки і діетил-2-(2,3-дифтор-6-нітрофеніл)малонату, що безпосередньо використовували для отримання D16.

¹H ЯМР δ (ДМСО, 400 Мгц): 1,2 (6H, м), 4,2 (4H, м), 5,45 і 5,6 (1H, 2с), 7,5 і 7,8 (1H, 2м), 8,1 (1H, м).

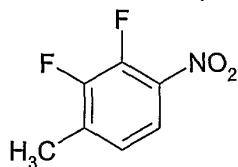
Опис 16. 2,3-дифтор-4-нітрофенілоцтова кислота (D16)



D16

Суміш діетил-2-(2,3-дифтор-4-нітрофеніл)малонату й діетил-2-(2,3-дифтор-6-нітрофеніл)малонату з D15 (0,5 г) нагрівали з 11 М хлористоводневої кислоти (5 мл) зі зворотним холодильником протягом ночі, потім упарювали, отримуючи 320 мг зазначеної у заголовку сполуки (блід-жовта тверда речовина) у вигляді суміші 1:1 з 2,3-дифтор-6-нітрофенілоцтовою кислотою. M⁻-CO₂H=172.

Опис 17. 2,3-дифтор-4-нітротолуол (D17)

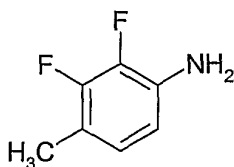


D17

Суміш 2,3-дифтор-4-нітрофенілоцтової кислоти і 2,3-дифтор-6-нітрофенілоцтової кислоти з D16 (13,5 г) розчиняли в диметилформаміді (100 мл) і додавали карбонат калію (8,5 г). Після перемішування при 50 °С протягом 30 хв охолоджений розчин розподіляли між водним розчином хлористоводневої кислоти і гексану. Сушіння (MgSO₄), упарювання і хроматографія (0-5% етилацетат у гексані, колонка з 70 г діоксиду кремнію) давали 3,2 г суміші 3:1 зазначеної у заголовку сполуки і 2,3-дифтор-6-нітротолуолу.

¹H ЯМР δ (ДМСО, 400 Мгц): 2,4 і 2,5 (3H, м), 7,3 і 7,6 (1H, 2м), 7,9 (1H, м).

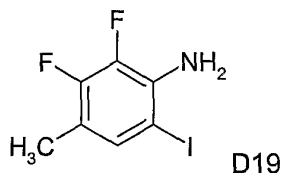
Опис 18. 2,3-дифтор-4-метиланілін (D18)



D18

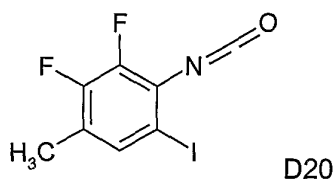
Суміш 2,3-дифтор-4-амінотолуолу і 2,3-дифтор-6-нітротолуолу з D17 (3,2 г, 18ммоль) розчиняли в етанолі (50 мл) і додавали нікель Ренея (5 мл×50% водна суспензія). Суміш нагрівали до 40 °С і порціями протягом 30 хв додавали гідрат гідразину (3,7 мл, 74 ммоль). Після витримування ще протягом 1 години при 40 °С суміш охолоджували, фільтрували й упарювали і залишок розподіляли між дихлорметаном і водою при рН9. Сушіння (MgSO₄), упарювання і хроматографія (0-25% етилацетат у гексані) давали 240 мг зазначеної у заголовку сполуки.

¹H ЯМР δ (ДМСО, 400 Мгц): 2,5 (3H, м), 5,2 (2H, ушир.с), 6,4 (1H, м), 6,7 (1H, м).

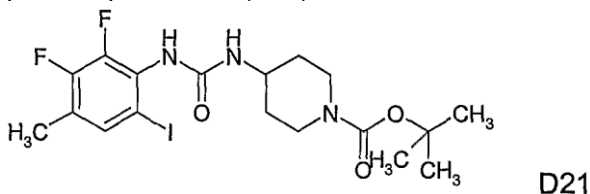
Опис 19. 2,3-дифтор-6-йод-4-метиланілін (D19)

Розчин 2,3-дифтор-4-метиланіліну (D19) (240 мг, 1,7 ммоль) у крижаній оцтовій кислоті (2 мл) обробляли тригідратом ацетату натрію (440 мг, 3,2 ммоль), потім монохлоридом йоду (300 мг, 1,8 ммоль). Після 30 хвилинного періоду часу при кімнатній температурі додавали водний розчин бікарбонату натрію/сульфіту натрію і діетиловий ефір і органічну фазу сушили (MgSO₄) і упарювали, отримуючи зазначену у заголовку сполуку, темно-червона смола (72%), 330 мг.

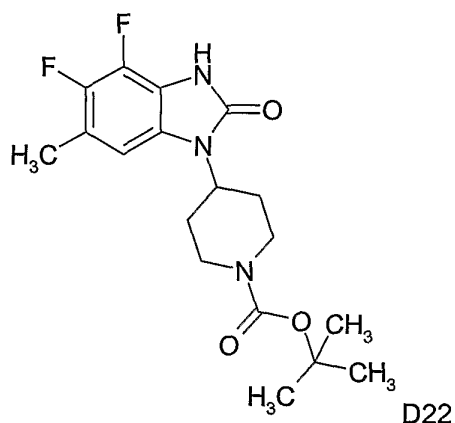
¹H ЯМР δ (ДМСО, 400 МГц): 2,1 (3H, с), 5,2 (2H, ушир.с), 7,3 (1H, д).

Опис 20. 2, 3-дифтор-6-йод-4-метилфенілізоціанат (D20)

Суміш 2,3-дифтор-6-йод-4-метиланіліну D19 (330 мг, 1,2 ммоль), трифосгену (150 мг, 0,5 ммоль) і діоксану (5 мл) нагрівали при 100 °С протягом 15 хв, потім охолоджували й упарювали, отримуючи неочищену зазначену у заголовку сполуку, що безпосередньо використовується на наступній стадії.

Опис 21. 1,1-диметилетил-4-(((2,3-дифтор-6-йод-4-метилфеніл)аміно)карбоніл)аміно)-1-піперидинкарбоксилат (D21)

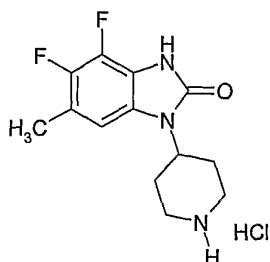
Суміш неочищеного 2,3-дифтор-6-йод-4-метилфенілізоціанату з D20, 4-аміно-1-N-Вос-піперидину (480 мг) і дихлорметану (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, потім упарювали і безпосередньо очищали хроматографією на силікагелі, 20 г, елюючи 10-50% етилацетатом у гексані, отримуючи зазначену у заголовку сполуку, 300 мг. M⁺-H=494.

Опис 22. 1,1-диметилетил-4-((4,5-дифтор-6-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензimidазол-1-іл)-1-піперидинкарбоксилат (D22)

1,1-диметилетил-4-(((2,3-дифтор-6-йод-4-метилфеніл)аміно)карбоніл)аміно)-1-піперидинкарбоксилат D21 розчиняли в 1 мл діоксану. В атмосфері аргону суміш 1,4-діоксану (3 мл), Pd₂dba₃ (35 мг, 0,4 ммоль), Na^tBuO (120 мг, 1,20 ммоль) і 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцену (21 мг, 0,4 ммоль) перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі й потім додавали 1,1-диметилетил-4-(((2,3-дифтор-6-йод-4-метилфеніл)аміно)карбоніл)аміно)-1-піперидинкарбоксилат D21 (300 мг) і суміш нагрівали при

80 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили NH_4Cl (насичений розчин) і екстрагували етилацетатом. Сушіння (MgSO_4), упарювання і кристалізація з діетилового ефіру давали 150 мг зазначеної в заголовку сполуки. $\text{M}^+ - \text{H} = 366$.

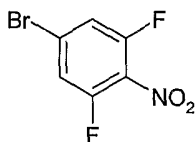
Опис 23. Гідрохлорид 4,5-дифтор-6-метил-1-(4-піперидиніл)-1,3-дигідро-2H-бензимидазол-2-ону (D23)



D23

1,1-диметилетил-4-(4,5-дифтор-6-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензимидазол-1-іл)-1-піперидинкарбоксилат D22 (150 мг, 0,4 ммоль) розчиняли у дихлорметані (5 мл) і обробляли HCl у 1,4-діоксані (1 мл \times 4 M) при кімнатній температурі протягом 4 годин. Потім розчинник упарювали, отримуючи зазначену у заголовку сполуку, 120 мг. $\text{M}^+ + \text{H} = 268$.

Опис 24. 5-бром-1,3-дифтор-2-нітробензол (D24)

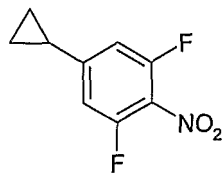


D24

До суспензії тетрагідрату перборату натрію (1,78 ммоль, 0,27 г) у 10 мл оцтової кислоти, що перемішується при 65 °C, протягом однієї години по краплях додавали розчин (4-бром-2,6-дифторфеніл)аміну (1,78 ммоль, 0,42 г, 1 еквівалент) у 5 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш нагрівали при 65 °C протягом 3 днів. Знову додавали тетрагідрат перборату натрію (2 еквіваленти, 3,56 ммоль, 0,54 г). Через 3 години знову додавали тетрагідрат перборату натрію (1 еквівалент, 1,78 ммоль, 0,27 г). Знову додавали додаткову кількість тетрагідрату перборату натрію (3 еквіваленти, 5,34 ммоль, 0,81 г). Потім реакційну суміш залишали протягом ночі при 70 °C зі зворотним холодильником і в атмосфері аргону. Потім розчин охолоджували до кімнатної температури і вливали в лід і екстрагували етилацетатом (2 \times). Об'єднані органічні фази промивали водою і насиченим розчином солі. Органічну фазу сушили над MgSO_4 , фільтрували і органічний розчинник видаляли при зниженому тиску, отримуючи сирий продукт, який очищали хроматографією на діоксиді кремнію (етилацетат - 4%, н-гексан - 96%), отримуючи зазначену у заголовку сполуку, 0,29 г, 68%.

^1H ЯМР δ (d^6 ДМСО, 400 МГц): 7,964 (2H, д).

Опис 25. 5-циклопропіл-1,3-дифтор-2-нітробензол (D25)

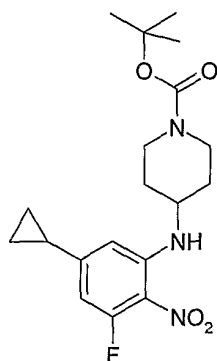


5-бром-1,3-дифтор-2-нітробензол (D24, 560 мг, 2,35 ммоль), циклопропілборонову кислоту (1 еквівалент, 2,35 ммоль, 0,2 г), K_3PO_4 (3 еквіваленти, 7,1 ммоль, 1,50 г), NaBr (1 еквівалент, 2,35 ммоль, 0,24 г) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (280 мг) додавали до 3 мл безводного толуолу і суміш нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 160 °C протягом 40 хвилин. Потім суміш вливали у воду (10 мл) і екстрагували етилацетатом (3 \times 20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 , фільтрували і розчинник випарювали, отримуючи 660 мг коричневого сирого продукту, який очищали хроматографією на силікагелі (5-20% діетиловий ефір - 40-60° петролейний ефір), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтої олії, 300 мг, 64%.

^1H ЯМР δ (d^6 ДМСО, 400 МГц): 1,37 (2H, м), 1,60 (2H, м), 2,55 (1H, м), 7,71 (2H, д).

Опис 26.
піперидинкарбоксилат (D26)

1,1-диметилетил-4-[(5-циклопропіл-3-фтор-2-нітрофеніл)аміно]-1-

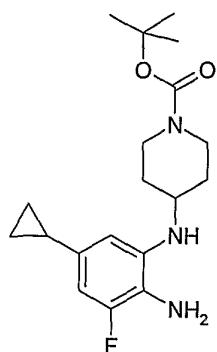


D26

До розчину 1,1-диметилетил-4-аміно-1-піперидинкарбоксилату (1 еквівалент, 1,51 ммоль, 302 мг) у безводному диметилформаміді (10 мл) додавали диізопропілетиламін (1 еквівалент, 1,51 ммоль, 0,26 мл) і 5-циклопропіл-1,3-дифтор-2-нітробензол (D25, 1 еквівалент, 1,51 ммоль, 300 мг) при кімнатній температурі, і суміш перемішували в атмосфері аргону при 120 °C протягом ночі. Потім неочищену суміш охолоджували до кімнатної температури і вливали у воду (10 мл). Водний розчин екстрагували етилацетатом (3×100 мл) і органічні шари поєднували і по черзі промивали водою і насиченим розчином солі (5×100 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували й розчинник випарювали, отримуючи неочищену сполуку, яку очищали хроматографією (30% етилацетат/н-гексан 60%), отримуючи зазначену в заголовку сполуку; 300 г, 0,79 ммоль, 52%, M⁺-H=378.

Опис 27.
піперидинкарбоксилат (D27)

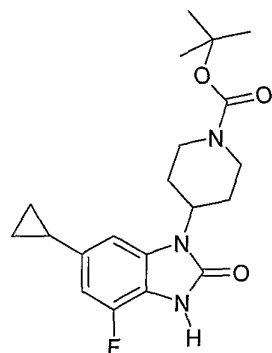
1,1-диметилетил-4-[(2-аміно-5-циклопропіл-3-фторфеніл)аміно]-1-



(D27)

1,1-диметилетил-4-[(5-циклопропіл-3-фтор-2-нітрофеніл)аміно]-1-піперидинкарбоксилат (D26, 0,8 ммоль, 300 мг) розчиняли в MeOH (15 мл) і відновлювали у пристрої THALIS H-CUBE (придбаному з Asynt), використовуючи паладієвий картридж. Спосіб давав 280 мг зазначеної у заголовку сполуки, повне перетворення, M⁺-COOC(CH₃)₃= 250.

Опис 28. 1,1-диметилетил-4-(6-циклопропіл-4-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензимидазол-1-іл)-1-піперидинкарбоксилат (D28)

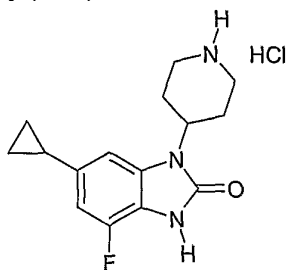


(D28)

1,1-диметилетил-4-[(2-аміно-5-циклопропіл-3-фторфеніл)аміно]-1-піперидинкарбоксилат (D27, 0,80 ммоль, 280 мг) розчиняли у 4 мл тетрагідрофурану й при кімнатній температурі

додавали CDI (1,1'-(оксометандиіл)біс-1H-імідазол) (2,5 еквіваленти, 2,0 ммоль, 0,33 г) і суміш перемішували при 50 °C протягом ночі в атмосфері аргону. Додавали додаткову кількість CDI (1 еквівалент, 0,13 г, 0,80 ммоль) і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником ще протягом двох годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинник випарювали, отримуючи неочищену сполуку, яку очищали хроматографією (етилацетат (50) - н-гексан (50)) одержуючи

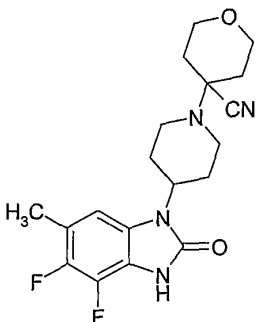
Опис 29. Гідрохлорид 6-циклопропіл-4-фтор-1-(4-піперидиніл)-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-ону (D29)



(D29)

1,1-диметилетил-4-(6-циклопропіл-4-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-іл)-1-піперидинкарбоксилат (D28, 0,28 ммоль, 107 мг) розчиняли у 1 мл дихлорметану й обробляли HCl (1 мл 4 M розчину в 1,4-діоксані) при кімнатній температурі і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник випарювали, одержуючи зазначену у заголовку сполуку, 100 мг, 0,32ммоль, повне перетворення, $M^+ + H = 276$.

Опис 30. 4,5-дифтор-6-метил-1-[1-(4-ціанотетрагідро-2H-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-он (D30)

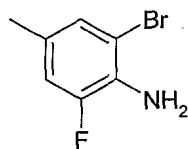


(D30)

Гідрохлорид 4,5-дифтор-6-метил-1-(4-піперидиніл)-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-ону (D23, 90 мг, 0,3 ммоль) перетворювали у вільну основу, використовуючи SCX, і потім змішували з тетрагідро-4H-піран-4-оном (100 мг, 1,2 ммоль), ціаногідрином ацетона (100 мг, 1,2 ммоль), сульфатом магнію (0,33 г) і диметилацетамідом (1 мл). Суміш перемішували у повільному потоці аргону при 60 °C протягом ночі, потім розподіляли між водою і дихлорметаном. Сушіння, упарювання і кристалізація з діетилового ефіру давали зазначену у заголовку сполуку, 70 мг.

^1H ЯМР δ (DMSO, 400 МГц): 1,6-1,8 (4H, м), 2,1-2,4 (8H, м), 2,3 (3H, д), 3,2-3,5 (4H, м), 3,9 (1H, д), 4,2 (1H, м), 7,0 (1H, м).

Опис 31. 2-бром-6-фтор-4-метиланілін (D31)

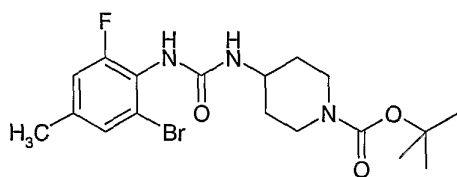


D31

Розчин 4-метил-2-фтораніліну (15 г, 0,12 моль), що перемішується в оцтовій кислоті (120 мл) при 15 °C в атмосфері аргону порціями протягом 20 хвилин обробляли твердим N-бромсукцинімідом (24 г, 0,135 моль), потім давали можливість нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш обробляли водою (500 мл) і екстрагували етилацетатом (2×300 мл). Об'єднаний екстракт промивали водою (2×500 мл), потім надлишком 10% розчину Na_2CO_3 (400 мл). Розчин в етилацетаті сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді темно-червоної олії (24,0 г, 98%).

^1H ЯМР δ (CDCl_3 , 400 МГц): 2,22 (3H, с), 3,95 (2H, ушир.с), 6,78 (1H, д), 7,02 (1H, с).

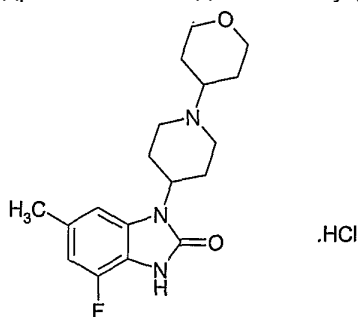
Опис 32. 1,1-диметилетил-4-({(2-бром-6-фтор-4-метилфеніл)аміно}карбоніл)аміно-1-піперидинкарбоксилат (D32)



D32

2-бром-6-фтор-4-метиланілін (5,2 г, 25,5 ммоль) (D31) розчиняли у 1,4-діоксані (40 мл) і при кімнатній температурі додавали біс(трихлорметил)карбонат (9,3 ммоль, ~2,7 г) і суміш нагрівали до 60 °С протягом 15 хвилин і потім температуру доводили до 100 °С ще протягом 15 хвилин. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і розчинник повністю випарювали; сирий продукт перерозчиняли у дихлорметані (40 мл) і дуже повільно при кімнатній температурі додавали 1,1-диметилетил-4-аміно-1-піперидинкарбоксилат (2 еквіваленти, 51 ммоль, ~10,2 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин, потім розчинник повністю випарювали і неочищену речовину потім залишали у вакуумі протягом 10 хвилин; знову додавали дихлорметан і отриману суміш фільтрували, отримуючи тверду речовину, що являла собою першу партію (5,2 г) необхідного продукту; розчинник випарювали з органічного фільтрату й отриману суміш перерозчиняли в дихлорметані і знову фільтрували, отримуючи другу партію (1г) необхідного продукту; розчинник випарювали з органічного фільтрату і отриману суміш перерозчиняли в діетиловому ефірі, знову фільтрували, промивали метанолом, потім діетиловим ефіром, отримуючи третю партію (1,5 г) необхідного продукту. Три партії поєднували, отримуючи 7,7 г зазначеної у заголовку сполуки, 70%, $M^+ + H = 432$.

Приклад 1а. Гідрохлорид 4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-ону (E1a)



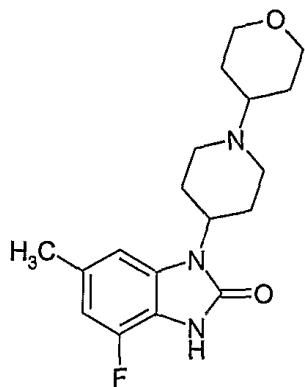
E1a

Гідрохлорид 4-фтор-6-метил-1-(4-піперидиніл)-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-ону (D5) (0,072 ммоль, 21 мг) розчиняли в дихлорметані (2 мл) і додавали триетиламін (3 еквіваленти, 0,216 ммоль, 30 мікролітрів), тетрагідро-4Н-піран-4-он (7 еквівалентів, 0,5 ммоль, 47 мікролітрів) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин; при кімнатній температурі додавали триацетоксиборогідрид натрію (7 еквівалентів, 0,5 ммоль, 106 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш гасили NaHCO_3 (насиченим розчином) і розбавляли дихлорметаном; дві фази розділяли й органічний розчинник випарювали, отримуючи сирий продукт. Отриманий сирий продукт розчиняли в 1,2-дихлоретані (3 мл) і знову додавали триетиламін (3 еквіваленти, 0,216 ммоль, 30 мікролітрів), тетрагідро-4Н-піран-4-он (7 еквівалентів, 0,5 ммоль, 47 мікролітрів) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин; потім при кімнатній температурі додавали триацетоксиборогідрид натрію (7 еквівалентів, 0,5 ммоль, 106 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі ще протягом 3 годин. Реакційну суміш гасили NaHCO_3 (насиченим розчином) і розбавляли дихлорметаном; дві фази розділяли й органічний розчинник випарювали, отримуючи сирий продукт, який очищали хроматографією (метанол- NH_3 -дихлорметан), отримуючи 4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он, 10 мг, 42%, $M^+ + H = 334$, що перетворювали у HCl-сіль, використовуючи 1 М HCl в діетиловому ефірі.

^1H ЯМР δ (DMSO, 400 МГц, HCl-сіль): 1,74 (2H, м), 1,91 (2H, д), 2,03 (2H, д), 2,34 (3H, с), 2,80 (2H, кв), 3,17 (3H, м), 3,34 (2H, м), 4,00 (2H, дд), 4,56 (1H, м), 6,75 (1H, д), 7,31 (1H, с), 10,5 (1H, с уширений), 11,35 (1H, с уширений); решта сигналів ^1H у спектрі не розрізняються.

Приклад 1b. Отримання у збільшеному масштабі з використанням альтернативного способу. 4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

у вигляді вільної основи (E1b)

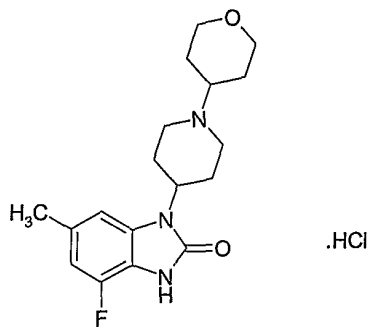


E1b

4-фтор-6-метил-1-(4-піперидиніл)-1,3-дигідро-2H-бензимидазол-2-он (12,5ммоль, 3,6 г) (D5a) розчиняли у дихлорметані (50 мл), додавали діізопропілетиламін (3 еквіваленти, 37,6 ммоль, ~6,4 мл) і тетрагідро-4H-піран-4-он (4 еквіваленти, 50 ммоль, ~5 г) у зазначеному порядку при кімнатній температурі; при кімнатній температурі додавали триацетоксиборогідрид натрію (3 еквіваленти, 37,6ммоль, ~8 г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном (100 мл) і гасили NaHCO_3 (насиченим водним розчином); додавали метанол, щоб розчинити тверду речовину, при цьому утворювався органічний шар; дві фази розділяли і водну фазу екстрагували дихлорметаном (2×); об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували й розчинник випарювали, отримуючи 3,8 г, 92%. Речовину розтирали в діетиловому ефірі і фільтрували, отримуючи 3,6 г зазначеної в заголовку сполуки. Сполуку розчиняли у $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ і додавали 2 еквіваленти HCl (1М у Et_2O). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, розчинник випарювали і тверду речовину розтирали в Et_2O , отримуючи іншу партію, 3,8 г, блідо-сірої твердої речовини.

^1H ЯМР δ (DMSO , 600 МГц, вільна основа): 1,45 (2H, м), 1,70 (4H, м), 2,25 (4H, м), 2,33 (3H, с), 2,48 (1H, м), 3,01 (2H, м), 3,33 (2H, т), 3,88 (2H, м), 4,12 (1H, м), 6,65 (1H, д), 6,88 (1H, с) і 11,3 (1H, ушир.с).

Приклад 1с. Спосіб одержання у збільшеному масштабі. Гідрохлорид 4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-бензимидазол-2-ону (E1c)

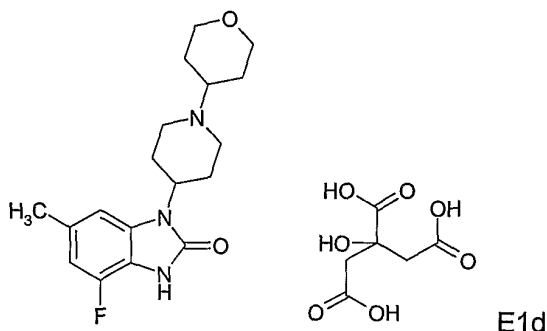


E1c

4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-бензимидазол-2-он у вигляді вільної основи (102,73 ммоль, 34,25 г, 1 еквівалент) суспендували в метанолі (10 об'ємів, 342 мл). По краплях протягом 20 хвилин додавали 1 М HCl у діетиловому ефірі (154 мл, 1,5 еквіваленту). Суспензію перемішували на магнітній мішалці при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин. Розчинники випарювали й тверду речовину розтирали у діетиловому ефірі (14,5 об'ємів, 500 мл) протягом 20 хв. Діетиловий ефір зливали і білу тверду речовину сушили в умовах високого вакууму при 40 °C протягом ночі. Виявляли залишкову кількість MeOH (7% мас./мас. по даним ЯМР). Тверду речовину сушили в умовах високого вакууму протягом ночі при 40 °C. Тверду речовину розтирали в діетиловому ефірі (14,5 об'ємів, 500 мл), фільтрували і знову сушили у печі при 40 °C /високому вакуумі протягом 4 годин, потім при 60 °C протягом ночі, потім при 80 °C протягом двох годин. 36,1 г, 95%.

^1H ЯМР δ (DMSO , 600 МГц, гідрохлорид): 1,69 (2H, м), 1,89 (4H, м), 1,95 (2H, м), 2,31 (3H, с), 2,67 (2H, м), 3,17 (2H, м), 3,34 (2H, м), 3,42 (1H, м), 3,57 (2H, м), 3,98 (2H, м), 4,52 (1H, м), 6,75 (1H, д), 7,15 (1H, ушир.с), 9,95 (1H, м) і 11,36 (1H, с).

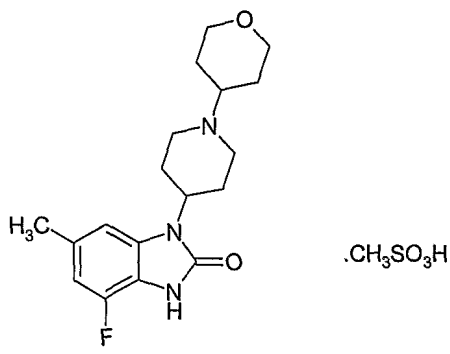
Приклад 1d. Моноцитрат 4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-бензимидазол-2-ону (E1d)



4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он у вигляді вільної основи (1,499 ммоль, 500 мг, 1 еквівалент) зважували і поміщали у круглодонну колбу об'ємом 250 мл, додавали лимонну кислоту (1 еквівалент, 1,499 ммоль, 288 мг). Додавали ацетонітрил (95 об'ємів, 47,5мл) і отримували білу суспензію, розчинення не відбувалося при нагріванні з використанням гарячого фена. Суспензію перемішували на магнітній мішалці при 35°C протягом чотирьох днів в атмосфері азоту. Тверду речовину охолоджували і виділяли, використовуючи вакуумну фільтрацію, і промивали ацетонітрилом (10 об'ємів, 5 мл). Тверду речовину (1,0 г, без сушіння) поєднували з матковим розчином плюс ацетонітрил (29 об'ємів, 14,5 мл) і додавали н-пропанол (22 об'єми, 11 мл). Суспензію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Тверду речовину виділяли, використовуючи вакуумну фільтрацію, і промивали ацетонітрилом (10 об'ємів, 5 мл). Білу тверду речовину сушили у вакуумі при 60°C протягом 25 годин. 506 мг, 64%.

¹H ЯМР δ (ДМСО, 400 МГц, цитрат): 1,60 (2H, м), 1,86 (4H, м), 2,36 (3H, с), 2,50 (2H, м), 2,56 (2H, д), 2,64 (2H, д), 2,79 (2H, м), 3,04 (1H, м), 3,32 (4H, м), 3,98 (2H, дд), 4,33 (1H, т), 6,75 (1H, д), 6,93 (1H, м), 11,27 (3H, м) і 11,29 (1H, с).

Приклад 1е. Метансульфонат 4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)- 4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-ону (E1e)

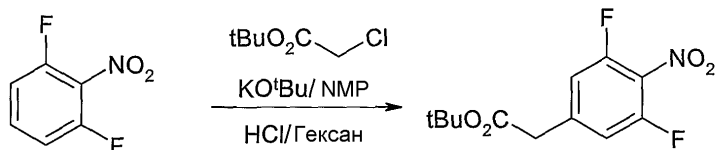


4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он у вигляді вільної основи (1,499 ммоль, 500 мг, 1 еквівалент) зважували і поміщали у круглодонну колбу об'ємом 250 мл, додавали ацетонітрил (95 об'ємів, 47,5 мл) і н-пропанол (80 об'ємів, 40 мл), отримуючи білу суспензію. У колбу піпеткою вносили метансульфонову кислоту (1 еквівалент, 1,499 ммоль, 97мкл). Вміст колби нагрівали, використовуючи гарячий фен, суспензія розчинялася й утворювався білий преципітат. Преципітат перемішували на магнітній мішалці при 35°C протягом чотирьох днів в атмосфері азоту. Після охолодження до температури навколишнього середовища тверду речовину виділяли, використовуючи вакуумну фільтрацію, і промивали ацетонітрилом (10 об'ємів, 5 мл). Білу тверду речовину сушили в умовах високого вакууму при 60°C протягом 25 годин. 561 мг, 87%, біла тверда речовина.

¹H ЯМР δ (ДМСО, 500 МГц, метансульфонатна сіль): 1,69 (2H, м), 1,96 (4H, м), 2,31 (3H, с), 2,34 (3H, с), 2,64 (2H, м), 3,17 (2H, м), 3,34 (2H, м), 3,48 (1H, м), 3,62 (2H, д), 3,98 (2H, д), 4,52 (1H, м), 6,75 (1H, д), 6,96 (1H, ушир.с), 9,25 (1H, м) і 11,36 (1H, с).

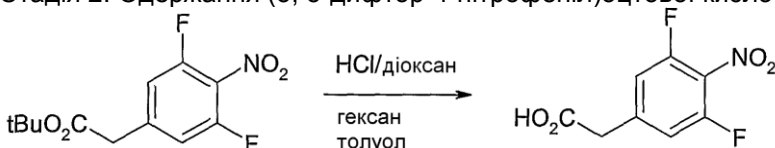
Приклад 1f. Альтернативний спосіб отримання 4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-ону

Стадія 1. Одержання 1,1-диметилетил(3, 5-дифтор-4-нітрофеніл)ацетату



Суміш трет-бутоксиду калію (248 г) у NMP (2000 мл) охолоджували в азоті до -20°C . Повільно додавали суміш 2,6-дифторнітробензолу (100 г) і трет-бутилхлорацетату (160 г) у NMP (2000 мл) при температурі від -10°C до -20°C протягом 1,5 годин. Через 30 хвилин додавали додаткову порцію трет-бутоксиду калію (88 г). Реакційну масу гасили у 1600 мл 2 М НСІ і 1 кг дробленого льоду, потім додавали 2000 мл гексану й суміш перемішували протягом 10 хвилин. Шари розділяли і водний шар екстрагували гексаном (2x1500 мл). Об'єднані гексанові шари промивали насиченим розчином солі (2x1000 мл), потім сушили над безводним сульфатом натрію, потім фільтрували й промивали 200 мл гексану. Потім розчин упарювали, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді коричневої рідини (152 г).

Стадія 2. Одержання (3, 5-дифтор-4-нітрофеніл)оцтової кислоти

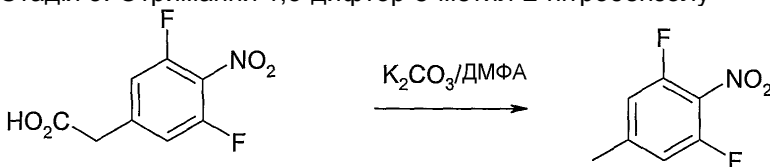


1,1-диметилетил(3,5-дифтор-4-нітрофеніл)ацетат (150 г) і 4 М НСІ в 1,4-діоксані (1150 мл) перемішували протягом 18 годин приблизно при 25°C . Через суміш барботували азот, щоб видалити надлишок НСІ, протягом 7 годин, потім суміш концентрували. Тoluол (300 мл) відганяли, потім залишок перемішували з гексаном (300 мл) протягом 10 хвилин. Гексан декантували й залишок перемішували з гексаном (150 мл) протягом 10 хвилин, потім гексан декантували. Залишок перемішували з toлуолом (450 мл) протягом 2 годин при температурі близько 25°C . Тверду речовину відфільтровували і промивали сумішшю 1:1 toлуол/гексан (300 мл), потім сушили у вакуумі, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді коричневого тонкодисперсного порошку (41,5 г).

300 МГц ЯМР у $\text{DMSO}-d_6$. $\text{DMSO}-d_6$ як еталон, 2,5 м.д.

δ (м.д.): 3,78 (2H) с; 7,44 (2H) д.

Стадія 3. Отримання 1,3-дифтор-5-метил-2-нітробензолу

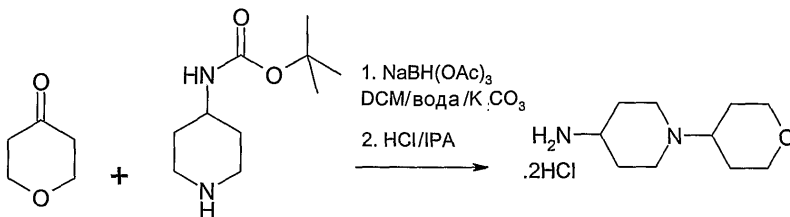


Суміш (3,5-дифтор-4-нітрофеніл)оцтової кислоти (41 г), карбонату калію (24,6г) і ДМФА (205 мл) повільно нагрівали приблизно до 50°C протягом 30 хвилин. Потім реакційну суміш охолоджували приблизно до 25°C і гасили 2 М НСІ (1025 мл) і гексаном (400 мл) і перемішували протягом 10 хвилин. Шари розділяли і водний шар екстрагували гексаном (400 мл). Об'єднані гексанові шари промивали насиченим розчином солі (2x200 мл), потім сушили над безводним сульфатом натрію і розчин концентрували, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді легкоплавкої твердої речовини (26 г).

300 МГц ЯМР в CDCl_3 . TMS як еталон, 0,0 м.д.

δ (м.д.): 2,44 (3H) с; 6,91 (2H) д.

Стадія 4. Одержання дигідрохлориду 1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидинаміну



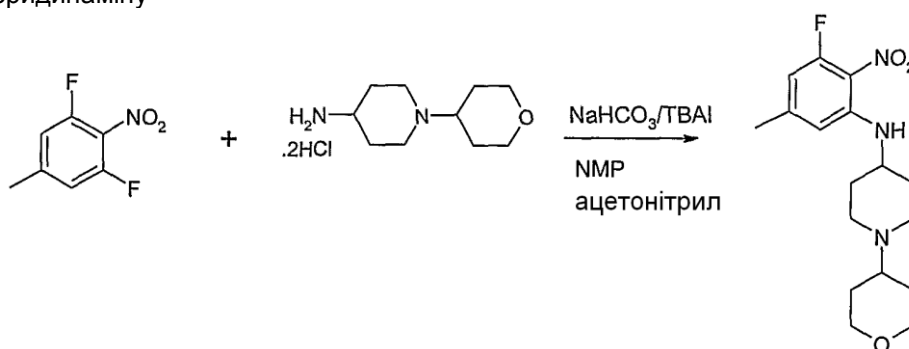
До розчину 1,1-диметилетил 4-піперидинілкарбамату (50 г) додавали тетрагідро-4Н-піран-4-

он (35,75 г) у безводному ДХМ (1000 мл), потім порціями додавали триацетоксиборогідрид натрію (141 г) протягом 10 хвилин при температурі близько 25 °С. Суміш перемішували в атмосфері азоту приблизно протягом 30 годин, потім охолоджували до 0 °С. Порціями протягом 20 хвилин додавали воду (107 мл), потім насичений водяний розчин карбонату калію (178 мл) і насичений розчин солі (178 г у 178 мл). Суміш перемішували протягом 10 хвилин при температурі близько 25 °С, потім шари розділяли і органічний шар промивали насиченим розчином солі (3x214 мл). Після сушіння над безводним сульфатом натрію органічний шар концентрували і залишок обробляли 100 мл ізопропанолу і знову концентрували. Залишок повільно нагрівали до температури утворення флегми з 11% HCl в ізопропанолі (200 мл) протягом 2 годин, потім охолоджували приблизно до 25 °С. Тверду речовину відфільтрували і суспензію промивали діетиловим ефіром (100 мл), потім сушили в умовах високого вакууму, отримуючи зазначений у заголовку продукт (43 г).

300 МГц ЯМР у D₂O. Сигнал HDO у якості еталона, 4,70 м.д.

δ (м.д.): 1,72 (2H) м, 1,88 (2H) м, 1,99 (2H) м, 2,29 (2H) м, 3,08 (2H) м, 3,40 (4H) м, 3,65 (2H) м, 4,02 (2H) м.

Стадія 5. Отримання N-(3-фтор-5-метил-2-нітрофеніл)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4-піперидинаміну

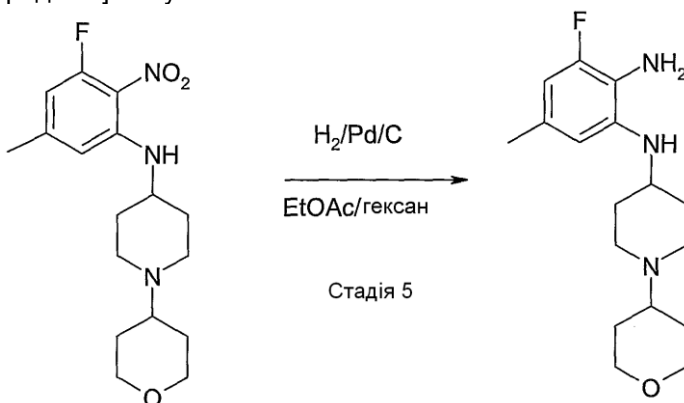


Суміш 1,3-дифтор-5-метил-2-нітробензолу (1 г), дигідрохлориду 1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4-піперидинаміну (1,63 г), бікарбонату натрію (1,94 г) і йодиду тетрабутиламонію (100 мг) у NMP (15 мл) повільно нагрівали приблизно при 50 °С протягом 3 годин. Після охолодження приблизно до 25 °С реакційну суміш додавали до етилацетату (15 мл) і насиченого розчину солі (15 мл). Шари розділяли і водний шар екстрагували етилацетатом (15 мл). Об'єднані етилацетатні шари потім промивали насиченим розчином солі (4x4 мл), сушили, використовуючи 2 г безводного сульфату натрію, потім концентрували у вакуумі. Залишок нагрівали з ацетонітрилом (4 мл) приблизно до 60 °С, отримуючи розчин, потім охолоджували до 0-5 °С і перемішували протягом 1 години. Тверду речовину відфільтровували, промивали охолодженим ацетонітрилом (2 мл), потім сушили при 40-45 °С в умовах високого вакууму, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді помаранчевої твердої речовини (0,83 г).

300 МГц ЯМР у CDCl₃. TMS як еталон, 0,0 м.д.

δ (м.д.): 1,62 (4H) м; 1,76 (2H) м; 2,05 (2H) м; 2,30 (3H) с; 2,42 (2H) м; 2,51 (1H) м; 2,88 (2H) м; 3,390 (2H) м; 3,49 (1H) м; 4,05 (2H) м; 6,23 (1H) д; 6,36 (1H) с; 7,51 (1H) м.

Стадія 6. Отримання (2-аміно-3-фтор-5-метилфеніл)[1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4-піперидиніл]аміну



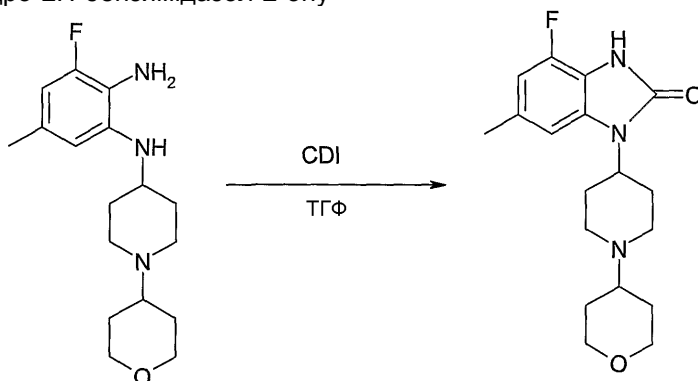
Суміш N-(3-фтор-5-метил-2-нітрофеніл)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4-піперидинаміну (10 г), етилацетату (200 мл) і 10% Pd/C (1 г) перемішували приблизно при 30 °С при тиску водню протягом 9 годин. Каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували. Залишок

перемішували з етилацетатом (20 мл) і гексаном (40 мл) протягом 1 години при кімнатній температурі, потім фільтрували і тверду речовину сушили при 50 °С, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини (6,3г).

300 МГц ЯМР у CDCl_3 . TMS як еталон, 0,0 м.д.

- 5 δ (м.д.): 1,50 (2H) м; 1,64 (2H) м; 1,76 (2H) м; 2,08 (2H) м; 2,23 (3H) с; 2,34 (2H) м; 2,50 (1H) м; 2,94 (2H) м; 3,07 (2H) ушир.с; 3,27 (1H) м; 3,38 (2H) м; 4,02 (2H) м; 6,23 (1H) с; 6,32 (1H) д.

Стадія 7. Отримання 4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-ону

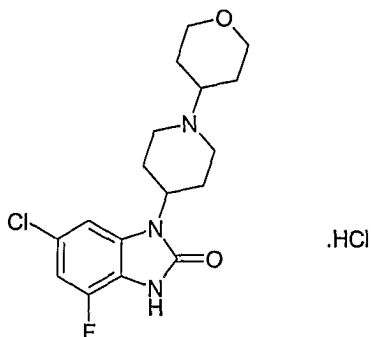


- 10 Суміш (2-аміно-3-фтор-5-метилфеніл)[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]аміну (0,5 г), N,N'-карбонілдіімідазолу (0,66 г) і тетрагідрофурану (7 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником. Через 30 хвилин додавали тетрагідрофуран (3 мл) і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником ще протягом 1½ години. Реакційну суміш фільтрували і промивали тетрагідрофураном (10 мл), потім тверду речовину сушили при 40-45 °С в умовах високого вакууму, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,323 г).

300 МГц ЯМР в CDCl_3 +ТФУ+1 крапля $\text{DMSO}-d_6$. TMS як еталон, 0,0 м.д.

δ (м.д.): 2,00 (2H) м; 2,12 (2H) м; 2,22 (2H) м; 2,37 (3H) с; 2,92 (2H) м; 3,24 (2H) м; 3,60 (3H) м; 3,87 (2H) м; 4,29 (2H) м; 4,63 (1H) м; 6,81 (1H) д; 6,84 (1H) с.

- 20 Приклад 2. Гідрохлорид 6-хлор-4-фтор-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-ону (Е2)

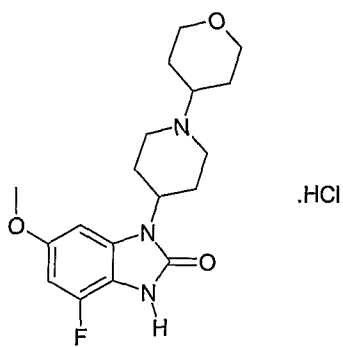


Е2

- Гідрохлорид 6-хлор-4-фтор-1-(4-піперидиніл)-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-ону D9 (0,36 ммоль, 0,1 г) розчиняли у дихлорметані (10 мл) і при кімнатній температурі додавали триетиламін (3 еквіваленти, 1,08 ммоль, 80 мікролітрів), тетрагідро-4Н-піран-4-он (4,5 еквіваленти, 1,62 ммоль, 162 мг), триацетоксиборогідрид натрію (4,5 еквіваленти, 1,62 ммоль, 345 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. При кімнатній температурі додавали додаткову кількість тетрагідро-4Н-піран-4-ону (2 еквіваленти, 0,72 ммоль, 72 мікролітрів) і триацетоксиборогідриду натрію (2 еквіваленти, 0,72 ммоль, 0,015 г) і суміш перемішували при кімнатній температурі ще протягом двох годин. Суміш гасили водою і значення рН доводили до рН≈10, використовуючи гідроксид натрію (водяний розчин). Органічну фазу відокремлювали від водної фази (за допомогою гідрофобних фільтрів) і органічний розчинник випарювали, отримуючи сирий продукт, що очищали хроматографією (метанол- NH_3 -дихлорметан), отримуючи 6-хлор-4-фтор-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он, 15 мг, 11%, $M^+ + H = 354$ і 356, який перетворювали у гідрохлоридну сіль, використовуючи 1 М HCl у діетиловому ефірі.

^1H ЯМР (вільна основа) δ (DMSO , 400 МГц): 1,45 (2H, м), 1,68 (4H, т), 2,29 (4H, м), 3,00 (2H, д), 3,27 (2H, т), 3,89 (2H, дд), 4,10 (1H, м ушир), 7,08 (1H, д), 7,20 (1H, с), 11,6 (1H, с ушир); решта сигналів ^1H у спектрі не помітні.

Приклад 3. Гідрохлорид 4-фтор-6-метокси-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-ону (Е3).

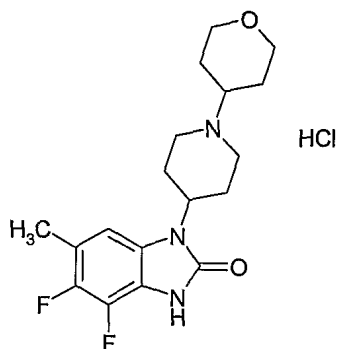


Е3

Гідрохлорид 4-фтор-6-метокси-5-1-(4-піперидиніл)-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-ону D14 (100 мг, 0,33 ммоль), $Ti(iPrO)_4$ (0,3 мл, 1,0 ммоль) і тетрагідро-4Н-піран-4-он (100 мг, 1,0 ммоль, 0,3 мл) перемішували разом при кімнатній температурі протягом 1 години; додавали безводний метанол (2 мл), потім $NaBH_3CN$ (60 мг, 1 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Потім неочищену суміш гасили метанолом і очищали спочатку хроматографією на колонці SCX, потім хроматографією на силікагелі (метанол- NH_3 -дихлорметан). Перетворення у гідрохлорид давало зазначену у заголовку сполуку, 30 мг, $MH^+=350$.

1H ЯМР (HCl-Сіль) (DMSO- d_6) δ : 1,75 (2H, м), 1,92 (2H, м), 2,08 (2H, м), 2,81 (2H, м), 3,20 (2H, м), 3,36 (2H, м), 3,44 (1H, м), 3,82 (3H, с), 4,01 (2H, м), 4,62 (1H, м), 6,59 (1H, д, $J=12$ Гц), 7,61 (1H, с), 10,82 (1H, ушир.с) і 11,40 (1H, с); решта сигналів 1H у спектрі не помітні.

Приклад 4. Гідрохлорид 4,5-дифтор-6-метил-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-ону (Е4)

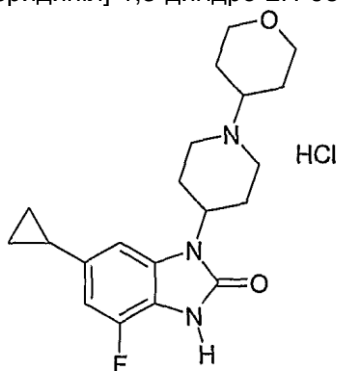


Е4

Гідрохлорид 4,5-дифтор-6-метил-1-(4-піперидиніл)-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-ону D23 (120 мг) розчиняли в дихлорметані (5 мл) і додавали діізопропілетиламін (0,2 мл, 1,2 ммоль), тетрагідро-4Н-піран-4-он (0,2 мл, 2,0 ммоль) і триацетоксиборогідрид натрію (250 мг, 1,2 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш розподіляли між водою/MDC при pH9. Сушіння ($MgSO_4$), упарювання і кристалізація залишку з діетилового ефіру, промивання дихлорметаном давали зазначену у заголовку сполуку у вигляді вільної основи, яку перетворювали у гідрохлорид. Розтирання у діетиловому ефірі давало 35мг гідрохлоридної солі. $MH^+=352$.

1H ЯМР (HCl-Сіль) (DMSO) δ : 1,7 (2H, м), 2,0 (4H, м), 2,3 (3H, д, $J=2$ Гц), 2,8 (2H, м), 3,1 (3H, м), 4,0 (2H, ушир.д), 4,5 (1H, м), 7,3 (1H, д, $J=5$ Гц), 10,3 (1H, ушир.с) і 11,1 (1H, ушир.с); решта сигналів 1H у спектрі не помітні.

Приклад 5. Гідрохлорид 6-циклопропіл-4-фтор-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-ону (Е5)

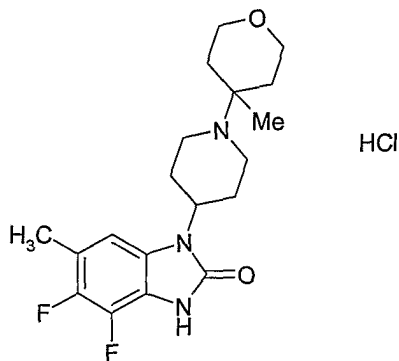


(E5)

Гідрохлорид 6-циклопропіл-4-фтор-1-(4-піперидиніл)-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-ону (D29, 0,28 ммоль, 86 мг) розчиняли в 1,2-дихлоретані (3 мл) і при кімнатній температурі додавали триетиламін (3 еквіваленти, 0,83 ммоль, 0,086 г), тетрагідро-4Н-піран-4-он (7 еквівалентів, 1,99 ммоль, 0,2 г) і триацетоксиборогідрид натрію (3 еквіваленти, 0,83 ммоль, 0,052 г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш гасили NaHCO_3 (насичений розчин) і розбавляли дихлорметаном, потім дві фази розділяли, використовуючи гідрофобний фільтр, і водну фазу знову промивали дихлорметаном. Органічні фази поєднували і розчинник випарювали, отримуючи сирий продукт, що очищали хроматографією (метанол- NH_3 -дихлорметан), отримуючи вільну основу зазначеної у заголовку сполуки, 100 мг, 98%, $\text{M}^+ + \text{H} = 360$. Отриману речовину розчиняли у метанолі (2 мл) і при кімнатній температурі додавали HCl (3 еквіваленти, 0,046 мл з 1 М розчину у діетиловому ефірі) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Потім розчинник випарювали, отримуючи зазначену у заголовку сполуку, 90 мг, 82%.

^1H ЯМР δ (d^6 ДМСО, 400 МГц, моногідрохлорид): 0,75 (2Н, м), 0,91 (2Н, м), 1,76 (2Н, м), 1,93 (2Н, м), 2,04 (2Н, д), 2,84 (2Н, кв), 3,18 (4Н, кв), 3,44 (1Н, м), 3,59 (2Н, д), 3,99 (2Н, м), 4,11 (1Н, м ушир), 4,57 (1Н, м), 6,63 (1Н, д), 7,19 (1Н, с), 10,85 (1Н, с ушир), 11,30 (1Н, с).

Приклад 6. Гідрохлорид 4,5-дифтор-6-метил-1-[1-(4-метилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-ону (Е6)



E6

Розчин 3 М броміду метилмагнію, що перемішується в діетиловому ефірі (0,7 мл, 2,0 ммоль) обробляли розчином 4,5-дифтор-6-метил-1-[1-(4-ціанотетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-ону (D30, 70 мг, 6,2 ммоль) у тетрагідрофурані (5 мл) протягом 2 годин при кімнатній температурі, потім вливали у насичений водяний розчин виннокислого калію-натрію й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар сушили (MgSO_4), упарювали й очищали хроматографією (10 г діоксиду кремнію, 0-10% метанол у дихлорметані з 0,2 М аміаком), отримуючи зазначену у заголовку сполуку (35 мг), виділену у вигляді гідрохлоридної солі з діетилового ефіру. $\text{MH}^+ = 366$.

^1H ЯМР (HCl -сіль) δ (d^6 ДМСО): 1,4 (3Н, с), 1,9 (4Н, м), 2,1 (2Н, м), 2,3 (3Н, д, $J = 2$ Гц), 2,8 (2Н, м), 3,2 (2Н, м), 3,9 (2Н, м), 4,6 (1Н, м), 7,5 (1Н, д, $J = 5$ Гц), 10,3 (1Н, ушир.с) і 11,6 (1Н, с); решта протонів у спектрі не помітні.

Всі спектри ^1H -ЯМР відповідають показаним структурам.

Усі публікації, включаючи без обмеження патенти і заявки на видачу патентів, що цитуються в даному описі, включені у даний опис у вигляді посилання, так само як у тому випадку, коли зазначено, що кожна окрема публікація спеціально і окремо включена у вигляді посилання у

повному обсязі.

Заявку на видачу винаходу, що складається з наведеного опису і формули винаходу, можна використовувати як основу для пріоритету по відношенню до будь-якої наступної заявки. Формула винаходу такої наступної заявки може стосуватися будь-якої ознаки або комбінації

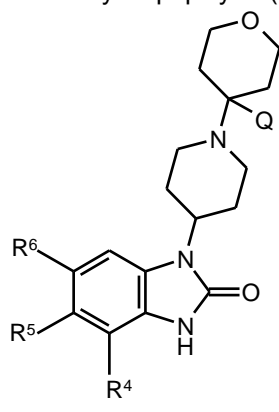
5

ознак, описаних у даній заявці. Пункти формули винаходу можуть являти собою пункти, що стосуються продукту, композиції, способу або застосуванню, й можуть включати як приклад і без обмеження один або кілька з наступних пунктів формули винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

10

1. Сполука формули (I) або її сіль або сольват:



де:

R⁴ означає фтор;

15

R⁵ вибраний з водню, галогену, ціаногрупи, C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілу, заміщеного одним або кількома атомами фтору, C₁₋₆-алкоксигрупи і C₁₋₆-алкоксигрупи, заміщеної одним або кількома атомами фтору;

R⁶ вибраний з галогену, ціаногрупи, C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілу, заміщеного одним або кількома атомами фтору, C₃₋₆-циклоалкілу, C₃₋₆-циклоалкілу, заміщеного одним або кількома атомами фтору, C₁₋₆-алкоксигрупи і C₁₋₆-алкоксигрупи, заміщеної одним або кількома атомами фтору, і Q означає водень або C₁₋₆-алкіл.

20

2. Сполука за п. 1, у якій R⁵ вибраний з водню, хлору, бром, фтору, C₁₋₄-алкілу, C₁₋₄-алкілу, заміщеного одним або кількома атомами фтору, і C₁₋₄-алкоксигрупи.

3. Сполука за п. 1 або 2, у якій R⁶ вибраний з хлору, бром, фтору, метилу, етилу, ізопропілу, циклопропілу, метоксигрупи, трифторметоксигрупи і трифторметилу.

25

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, у якій Q вибраний з водню й метилу.

5. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що складається з:

4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензimidазол-2-ону;

30

6-хлор-4-фтор-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензimidазол-2-ону; 4-фтор-6-метокси-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензimidазол-2-ону;

4,5-дифтор-6-метил-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензimidазол-2-ону;

35

6-циклопропіл-4-фтор-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензimidазол-2-ону;

4,5-дифтор-6-метил-1-[1-(4-метилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензimidазол-2-ону

і їхніх солей і сольватів.

40

6. Сполука за п. 1, яка являє собою 4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензimidазол-2-он.

7. Сполука за п. 1, яка являє собою гідрохлорид 4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензimidазол-2-ону.

8. Сполука за п. 1, яка являє собою моноцитрат 4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензimidазол-2-ону.

45

9. Сполука за п. 1, яка являє собою метансульфонат 4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензimidазол-2-ону.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 для застосування при лікуванні стану, при якому потрібний

агонізм мускаринового рецептора M_1 .

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 для застосування при лікуванні психотичного розладу або порушення когнітивної функції.

5 12. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-9 і фармацевтично прийнятний носій.

13. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-9 для отримання лікарського засобу для лікування стану, при якому потрібний агонізм мускаринового рецептора M_1 .

14. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-9 для отримання лікарського засобу для лікування психотичного розладу або порушення когнітивної функції.

10 15. Спосіб лікування стану, при якому потрібний агонізм мускаринового рецептора M_1 , згідно з яким ссавцю, що потребує такого лікування, вводять ефективну кількість сполуки відповідно до будь-якого з пп. 1-9.

15 16. Спосіб лікування психотичного розладу або порушення когнітивної функції, згідно з яким ссавцю, що потребує такого лікування, вводять ефективну кількість сполуки відповідно до будь-якого з пп. 1-9.

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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