



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60300 (13) C2

(51) 7 C07D209/08,241/04,  
A61K31/395,31/40,31/495МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ СЕЧОВИНИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

1

(21) 98084604

(22) 26 08 1998

(24) 15 10 2003

(31) 197 37 274 0

(32) 27 08 1997

(33) DE

(46) 15 10 2003, Бюл. № 10, 2003 р

(72) Жассеран Даниель, DE, Девід Самуель, DE,  
Антель Йохен, DE, Брюкнер Райнхард, DE, Екхо-  
ут Крістіан, DE, Біленберг Герхард-Вільгельм, DE

(73) СОЛВЕЙ ФАРМАСЬЮТИКАЛС ГМБХ, DE

(56) EP 0655442, 31 05 1995

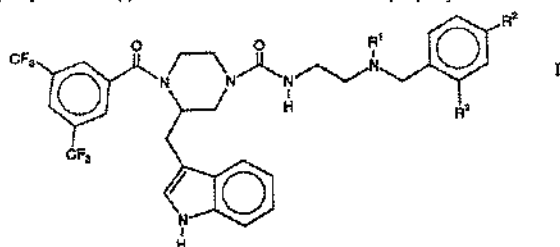
EP 0832887, 01 04 1998

WO 9637489, 28 11 1996

WO 9711069, 27 03 1997

WO 9728141, 07 08 1997

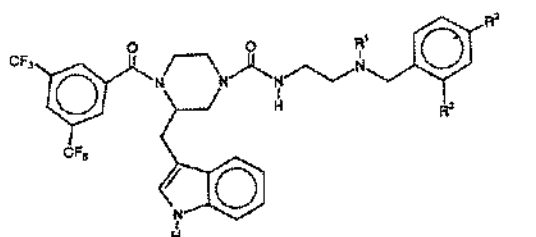
(57) 1 Похідні сечовини загальної формули I



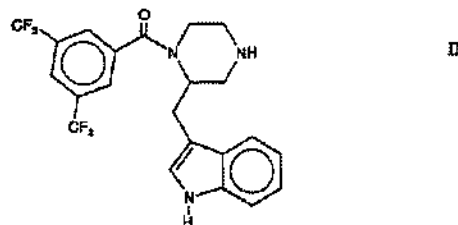
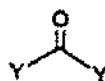
в якій

R<sup>1</sup> означає водень або нижчий алкіл,R<sup>2</sup> означає водень або галоген іR<sup>3</sup> означає водень або нижчий алкокси,  
а також їх фізіологічно сумісні кислотні-адитивні  
солі2 Похідні сечовини загальної формули I за п 1, які  
являють собою (2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоіл]-2-(1H-індол-3-ілметил)-  
4-[2-[N-(2-метоксибензил)аміноетил]амінокарбоніл]піперазин  
і його фізіологічно сумісні кислотні-адитивні солі3 Лікарський засіб, що містить фармакологічно  
ефективну кількість сполуки за п 1 і звичайні фа-  
рмацевтичні допоміжні речовини і/або носії4 Спосіб отримання похідних сечовини загальної  
формули I

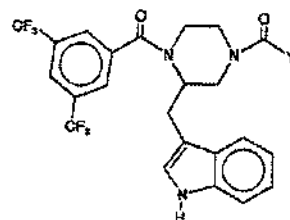
2



в якій

R<sup>1</sup> означає водень або нижчий алкіл,R<sup>2</sup> означає водень або галоген іR<sup>3</sup> означає водень або нижчий алкокси,  
а також їх фізіологічно сумісних кислотно-  
адитивних солей, який відрізняється тим, що  
а) сполуки формули IIпіддають взаємодії з реакційноздатною кар-  
бонільною сполукою загальної формули III

III

в якій Y означає ту ланку групу, яка витісняється  
внаслідок нуклеофільної атаки первинного або  
вторинного аміну, з утворенням карбамоїльної  
сполуки загальної формули IV

IV

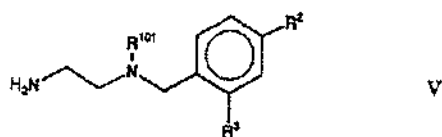
в якій Y має вищевказане значення, при необхід-  
ності, до отриманої сполуки формули IV додають  
ненуклеофільну органічну основу, оскільки внаслі-  
док відщеплення леткої групи Y з отриманої спо-

(13) C2

(11) 60300

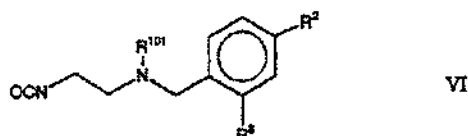
(19) UA

луки формули IV може утворитися кислота, і потім піддають сполуку формули IV взаємодії із сполукою загальної формули V



в якій  $R^{101}$  означає нижчий алкіл або амінозахисну групу, а  $R^2$  і  $R^3$  мають вищевказані значення, і потім знову відщеплюють можливу захисну групу  $R^{101}$ , або

б) сполуку формули II піддають взаємодії із сполукою загальної формули VI



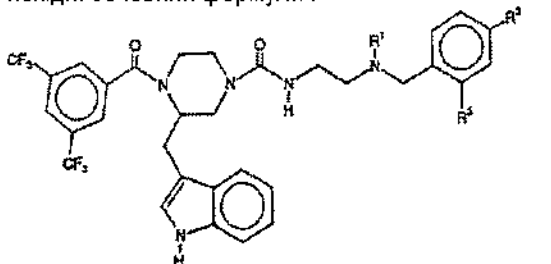
в якій  $R^{101}$ ,  $R^2$  і  $R^3$  мають вищевказані значення, і потім знову відщеплюють можливу захисну групу  $R^{101}$ , і, при необхідності, алкілюють отриману сполуку формули I, в якій  $R^1$  означає водень, до утворення сполуки формули I, у якій  $R^1$  означає нижчий алкіл, і отриману сполуку формули I, при бажанні, переводять в її кислотно-адитивну сіль або переводять кислотно-адитивну сіль у вільну сполуку формули I

Даний винахід стосується нових похідних карбаміду, у яких один атом азоту є складовою частиною піперазинового кільця, а інший заміщений бензиламіноетилюм залишком. Ці нові похідні сечовини відрізняються антагоністичними властивостями по відношенню до рецепторів нейрокініну і мають профіль дії, сприятливий для лікування функціональних і запальних розладів шлунково-кишкового тракту вищих ссавців, зокрема людини. Далі, винахід стосується лікарських засобів, що містять ці нові сполуки, а також способу одержання цих сполук.

В основу винаходу була покладена задача розробити нові активні речовини для лікування функціональних і запальних розладів шлунково-кишкового тракту.

З заявки на Європейський патент, публікація №655442, уже відомі похідні піперазину з антагоністичними властивостями по відношенню до рецепторів нейрокініну.

Було знайдено, що група нових похідних піперазину, заміщених у 2-положенні індопілметильним залишком, у яких азот у 4-положенні піперазинового кільця є частиною несучого бензиламіноетилюм замісника сечовинного кінця, мають профіль дії, який робить їх придатними для лікування функціональних і запальних розладів шлунково-кишкового тракту. Ця запропонована згідно з винаходом група речовин відрізняється, далі, добрим перенесенням та доброю оральною біодоступністю. Предметом винаходу є тому нові похідні сечовини формули I.



в якій  
 $R^1$  позначає водень або нижчий алкіл,  
 $R^2$  позначає водень або галоген і

$R^3$  позначає водень або нижчий алкокси, і їх фізіологічно сумісні кислотно-адитивні солі, а також одержувані з цих сполук лікарські засоби.

Оскільки в сполуках формули I замісники позначають або містять нижчий алкіл, останній може бути лінійним або розгалуженим і містити від 1 до 4, переважно від 1 до 2, атомів вуглецю.

Якщо  $R^1$  позначає нижчий алкіл, кращим є метил.

Якщо  $R^2$  позначає галоген, кращим є фтор.

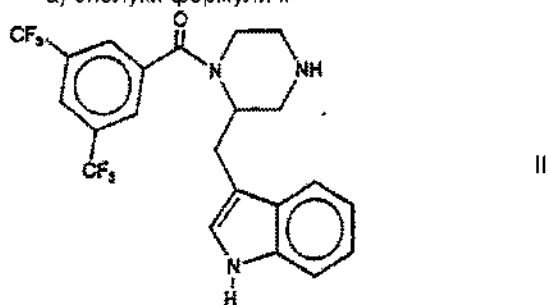
Якщо  $R^3$  позначає нижчий алкокси, кращим є метокси.

Кращі сполуки формули I, у яких  $R^2$  позначає водень, а  $R^3$  метокси, або сполуки формули I, в яких  $R^2$  позначає фтор, а  $R^3$  - водень.

1H-індол-3-іл-метильний залишок переважно розташований у 2R-положенні піперазинового кільця.

Ці сполуки можуть бути отримані відомим способом. Оптимальний спосіб одержання сполук формули I полягає в тому, що

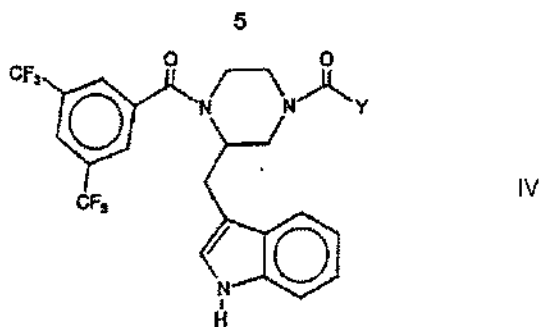
а) сполуки формули II



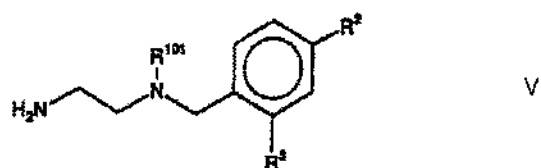
піддають взаємодії з реакційноздатними карбонільними сполуками загальної формули III



в якій Y позначає петку групу, що витискається в результаті нуклеофільної атаки первинного або вторинного аміну, з утворенням карбамоїльної сполуки загальної формули IV

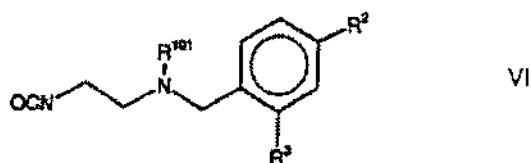


в якій Y має вищевказане значення, до отриманої сполуки формули IV додають не нуклеофільну органічну основу, оскільки в результаті відщеплення легкої групи Y з отриманої сполуки формули IV може утворитися кислота, і потім піддають сполуки формули IV взаємодії сполукою загальної формули V



в якій  $R^{101}$  позначає нижчий алкіл або амінозахисну групу, а  $R^2$  і  $R^3$  мають вищевказані значення, і потім знову відщеплюють можливу захисну групу  $R^{101}$ , або

б) сполуки формули II піддають взаємодії зі сполукою загальної формули VI



в якій  $R^{101}$ ,  $R^2$  і  $R^3$  мають вищевказані значення, і потім знову відщеплюють можливу захисну групу  $R^{101}$ , і, при бажанні, отримані сполуки формули I, в якій  $R^1$  позначають водень, алккують до утворення сполуки формули I, в якій  $R^1$  позначає нижчий алкіл, і отримані сполуки формули I, при бажанні, переводять в їх кислотні-адитивні солі або переводять кислотні-адитивні солі у вільні сполуки формули I

Відповідно до варіанту а) способу, сполуки формули II доцільно надавати взаємодії з реакційноздатною карбонільною сполукою формули III до утворення карбамільної сполуки формули IV, яка безпосередньо *in situ*, при необхідності при додаванні не нуклеофільної органічної основи, може бути піддана взаємодії з аміном формули V. В якості легкої групи Y у сполученнях формули III придатні, наприклад, галогени, переважно хлор, тригалометоксигрупи, переважно трихлорметоксигрупи, або ж імідазолільні групи. Переважно в якості реакційних карбонільних сполук формули III можуть бути використані фосген біс-(трихлорметил)-карбонат(трифосген), трихлорметилловий ефір хлормурашиної кислоти (дифосген) або карбонілдімідазол. При взаємодії аміну формули V із карбамільними сполуками формули IV петка група Y витискається із сполуки формули IV. Оскільки з групи Y, що визволилася при цьому,

може утворитися кислота, доцільно додавати до сполуки формули IV перед її взаємодією зі сполукою формули V не нуклеофільну органічну основу. Оскільки Y позначає, наприклад, хлор, то хлористоводнева кислота, що утворюється при відщепленні Y, може бути зв'язана додаванням вищевказаної основи. В якості не нуклеофільних основ підходять розчинні в реакційній суміші органічної основи, такі як третинні азотні основи, наприклад, N-алкізовані гетероцикли, що містять азот, такі як N-нижчий алкіл-морфолін або N-нижчий алкіл-піперидин або третинні нижчі алкіламіни і піридили, такі як, наприклад, триетиламін, трипропіламін, дізопропілетиламін, піридин, 4-диметиламінопіридин, 4-діетиламінопіридин або 4-пропідинопіридин. Застосовувати в надмірі основи також можуть використовуватися в якості розчинників. Серія реакцій може здійснюватися як одноапаратна реакція в полярному апротонному розчиннику, такому як частково галогенований нижчий вуглеводень, наприклад, дихлорметан, при температурах від  $-20^\circ\text{C}$  до кімнатної температури, переважно при кімнатній температурі.

Взаємодія сполуки формули II із ізоціанатом формули VI згідно з варіантом б) способу може відбуватися сама по собі відомим чином. Сполуки формули VI можуть бути отримані, наприклад, з амінів формули V шляхом взаємодії з відповідними реакційноздатними карбонільними сполуками. В якості реакційноздатних карбонільних сполук підходять, наприклад, сполуки формули III. З аміну формули V спочатку доцільно одержують ізоціанат формули VI, який потім безпосередньо *in situ* піддають взаємодії зі сполукою формули II. Серія реакцій може здійснюватися при умовах, зазначених вище для одержання сполук формули I згідно з варіантом а) способу, як одноапаратна реакція. У реакційну суміш доцільно може бути доданий кислотозв'язуючий реагент. В якості кислотозв'язуючих реагентів підходять вищевказані не нуклеофільні основи.

В якості амінозахисних груп  $R^{101}$  прийнятні відомі, наприклад, із хімії пептидів, амінозахисні групи, які можна вводити і знову відщеплювати відомими методами. Відповідні захисні групи відомі, наприклад, із публікацій J.A.W. McOmie «Protective Groups in Organic Chemistry», Plenum Press, 1973, або T.W. Green and P.G. Wuts «Protective Groups in Organic Chemistry», Wiley and Sons 1991.

Придатні, наприклад, в якості амінозахисних груп  $R^{101}$  дуже стійкі в кислому і лужному середовищі групи, які можуть бути відщиплені при ґдрогенолітичних умовах. До них відносяться, наприклад, феніл нижчий алкілокси карбонільні групи, такі як бензилоксикарбонільна група (що позначається нижче як CbO). Переважно, в якості амінозахисної групи  $R^{101}$  може бути використана бензилоксикарбонільна група, яка може бути відщиплена відомим чином, наприклад, шляхом каталітичного ґдрування, для одержання сполук формули I, в якій  $R^1$  позначає водень. Відщеплення захисної групи може відбуватися в інертному в умовах реакції органічному розчиннику, такому як нижчий аліфатичний ефір, наприклад, тетраґдрофуран (що позначається нижче як THF) або діети-

ловий ефір, нижчі спирти, наприклад, метанол або етанол, або органічні кислоти, наприклад, нижчі аліфатичні карбонові кислоти, такі як оцтова кислота, або в сумішах цих розчинників і в присутності каталізатора пдрування. В якості каталізаторів пдрування придатні, наприклад, каталізатори на основі благородного металу, такого як платина, на активованому вугіллі. Реакцію доцільно здійснювати при кімнатній температурі. Необхідний для пдрування тиск водню складає від 2 до 7 бар, переважно від 3 до 5 бар.

Сполуки формули I, в якій  $R^1$  позначає водень, можуть бути при необхідності переведені відомими методами, застосовуваними для алкилювання амінів, у сполуки формули I, в якій  $R^1$  позначає нижчий алкіл. З цієї метою сполуки формули I можуть бути алкиловані відновлено, наприклад, шляхом взаємодії з нижчими аліфатичними альдегідами, такими як формальдегід. Взаємодія може здійснюватися в звичайних для відбудовного алкилювання амінів умовах, наприклад в умовах каталітичного пдрування. В якості відповідних каталізаторів пдрування можуть розглядатися металеві каталізатори, такі як нікель Ренея. В якості розчинників переважно можуть бути використані нижчі спирти. Каталітичне пдрування може здійснюватися в умовах, описаних вище для гідрогенітичного відщеплення амінозахисних груп  $R^{101}$ .

Інша можливість алкилювання складається з взаємодії сполук формули I, в якій  $R^1$  позначає водень, із нижчими аліфатичними алкілгалогенідами, такими як алкілброміди або алкілйодиди, переважно метилйодид, алкілсульфатами або ефірами алкілсульфонових кислот, при звичайних для реакцій нуклеофільного заміщення умовах. Реакція може здійснюватися в полярному апротонному розчиннику, такому як диметилформамід (що позначається нижче як DMF), диметилсульфоксид (що позначається нижче як DMSO) або ацетонітрил при температурах від  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ , переважно від  $60^{\circ}\text{C}$  до  $90^{\circ}\text{C}$ , і з застосуванням кислотозв'язуючого реагенту. В якості кислотозв'язуючих реагентів прийнятні, наприклад, органічні основи, зазначені вище для взаємодії сполук формули IV із сполуками формули V.

В якості фізіологічне прийнятних солей сполук формули I можуть розглядатися їх солі з неорганічними кислотами, наприклад, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою або галогенводневими кислотами, переважно хлористоводневою кислотою, або з органічними кислотами, наприклад, нижчими аліфатичними моно-, ди- або трикарбоновими кислотами, такими як малеїнова, фумарова, винна, лимонна кислоти або з сульфоновими кислотами, такими як метасульфенова кислота, або в разі необхідності заміщеними в бензольному кільці галогеном або нижчим алкілом бензолсульфоновими кислотами, такими як п-толуол-сульфенова кислота.

Сполуки формули I можуть бути виділені й очищені відомим чином із реакційної суміші. Кислотно-адитивні солі можуть бути переведені звичайним способом у вільні основи, а останні відомим чином можуть бути переведені у фармакологічно прийнятні кислотно-адитивні солі.

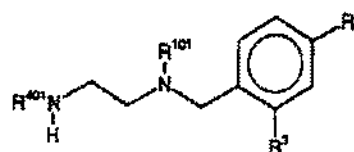
Сполуки формули I містять хіральний атом ву-

глецю, а саме несучий 1H-індол-3-іл-метильний залишок атом вуглецю в 2-положенні піперазинового основного кістяка. Тим самим сполуки формули I можуть існувати в декількох стереоізомерних формах. Даний винахід охоплює як суміші оптичних ізомерів, так і ізомерно-чисті сполуки формули I. Переважні сполуки формули I, в якій індопліметильний залишок розташований у 2R-положенні піперазинового кільця.

У тому випадку, якщо при синтезі сполук формули I застосовуються суміші оптичних ізомерів вихідної сполуки формули II, то і сполуки формули I утворюються у вигляді сумішей оптичних ізомерів. Виходячи зі стереохімічно єдиних форм вихідної сполуки, можуть бути отримані також стереохімічно єдині сполуки формули I. Стереохімічні єдині сполуки формули I можуть бути одержані із сумішей оптичних ізомерів відомим чином, наприклад, шляхом хроматографічного розподілення на хіральних розподільних матеріалах або шляхом взаємодії з підходящими оптично активними кислотами, наприклад, с винною кислотою або камфорно-10-сульфеновою кислотою, з подальшим розподіленням на оптично активні антиподи шляхом фракціонованої кристалізації одержаних діастереомерних солей.

Обидва можливих енантіомера сполуки формули II відомі з EP-A 655422 і можуть бути отримані описаними в цій патентній заявці способом або аналогічно цьому способу.

Аміни формули V можуть бути отримані з двічі амінозахиснених діаміносполук загальної формули VII.

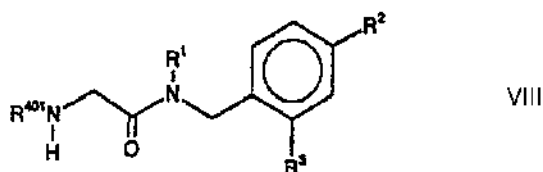


VII

в якій  $R^{101}$ ,  $R^2$  і  $R^3$  мають вищевказані значення і  $R^{401}$  позначає амінозахисну групу, шляхом селективного відщеплення відомим чином від сполук формули VII амінозахисної групи  $R^{401}$ .

В якості амінозахисних груп  $R^{401}$  прийнятні загальновідомі, наприклад, із хімії пептидів, амінозахисні групи, описані у вищевказаних літературних джерелах. Наприклад, придатні в якості амінозахисних груп  $R^{401}$ , у щонайменше помірковано кислоту середовища, що селективно відщеплюється шляхом додавання п-толуолсульфенової кислоти, трифтороцтової кислоти або газоподібної або розчиненої в розчинниках соляної кислоти групи, практично стійкі в гідрогенітичних і лужних умовах. До них відносяться, наприклад, розгалужені нижчі алкілоксикарбонільні групи, такі як трет-бутилоксикарбонільна група (що позначається нижче як BOC). Переважно  $R^{401}$  може позначати трет-бутилоксикарбонільну групу.

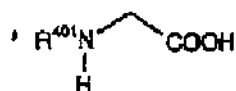
Сполуки формули VII можуть бути отримані відомим чином, наприклад, шляхом відновлення амідів загальної формули VIII.



VIII

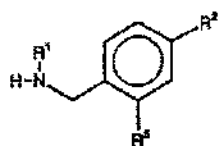
в якій  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^{401}$  мають вищевказані значення, і, оскільки  $R^1$  позначає водень, шляхом наступного введення захисної групи  $R^{101}$ . Відновлення може здійснюватися за допомогою комплексних пдридів лужних металів, таких як лгтийалюмінійдрид, в якості відновників. В якості розчинників прийнятні інертні в умовах реакції органічні розчинники, такі як нижчі аліфатичні ефіри, наприклад, діоксан, THF або діетиловий ефір або суміші цих розчинників. Відповідним температурним інтервалом є інтервал від  $-20^\circ\text{C}$  до температури кипіння реакційної суміші. Відновлення переважно можна здійснювати при кімнатній температурі.

Аміди формули VIII можуть бути отримані шляхом взаємодії амінозахищених ( $\omega$ -амінокарбонсвих кислот загальної формули IX



IX

в якій  $R^{401}$  має вищевказане значення, з амінами загальної формули X



X

в якій  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  мають вищевказані значення, методами, звичайними для утворення амідних угруповань шляхом аміноацилювання. В якості засобу, що ацилює, можуть бути використані кислоти формули IX або їх реакційноздатні похідні. В якості реакційноздатних похідних можуть розглядатися, зокрема, змішані ангідриди і хлорангідриди або бромангідриди кислот формули IX або змішані складні ефіри кислот формули IX із хлормурашиною кислотою або з органічними сульфоновими кислотами, наприклад, ароматичними сульфоновими кислотами, такими як заміщені нижчим алкілом або галогеном бензолсульфонові кислоти, наприклад, *p*-толуолсульфонова кислота. Ацилювання може відбуватися в інертному в умовах реакції органічному розчиннику при температурах від  $-20^\circ\text{C}$  до кімнатної температури, переважно при кімнатній температурі. Відповідними розчинниками є ароматичні вуглеводні, такі як бензол або толуол, аліфатичні ефіри, такі як діетиловий ефір, THF або діоксан або суміші цих розчинників.

Ацилювання може здійснюватися доцільно, особливо якщо в якості агента, що ацилює, застосовують галогенангідрид кислот формули IX, у присутності кислотозв'язуючого реагенту. В якості кислотозв'язуючого реагенту придатні не нуклеофільні органічні основи, зазначені вище для взаємодії карбаміонільних сполук формули IV із сполуками формули V.

У тому випадку, якщо в якості агентів, що аци-

люють, застосовують самі кислоти формули IX, взаємодія амінів формули X з кислотами формули IX може доцільно здійснюватися також у присутності відомого з хімії пептидів в якості відповідного для амідоутворення відомого реагенту зв'язування. Як приклад реагентів зв'язування, що сприяють утворенню амідів з вільними кислотами тим, що реагують із кислотою *in situ* з утворенням реакційноздатної похідної кислоти, можуть бути, зокрема, названі алкілкарбодіміди, наприклад, циклоалкілкарбодіміди, такі як дициклогексилкарбодімід або 1-етил-3-[(диметиламіно)-пропіл]-карбодімід, дїзопропілкарбодімід або карбонілдіімідазол. Взаємодія в присутності реагенту зв'язування може здійснюватися доцільно при температурах від  $-30^\circ\text{C}$  до  $+50^\circ\text{C}$  у розчинниках, таких як галогеновані вуглеводні і/або ароматичні вуглеводні, такі як, у разі потреби, заміщені бензоли, і при необхідності в присутності кислотозв'язуючої органічної сполуки, наприклад вищеописаної не нуклеофільної азотної основи. Кислоти формули IX являють собою амінозахищені похідні похідних 2-амінооцтової кислоти, яка відома в незахищеній формі і яка відомими методами може бути переведена в амінозахищені похідні.

Сполуки формули X відомі або можуть бути отримані відомим чином із відомих сполук.

Сполуки формули I і їх кислотно-адитивні солі мають антагоністичні властивості по відношенню до рецепторів нейрокініну (=NK) і придатні для лікування хворобливих станів, при яких нейрокініни беруть участь в якості речовин-переносників. Запропонована згідно з винаходом група сполук відрізняється при цьому особливо сприятливим вибірковим профілем дії, що характеризується високою спорідненістю до NK-1 рецепторів при меншій в порівнянні з ним спорідненості до NK-2 рецепторів. Далі, сполуки виявляють високу оральну біодоступність.

Запропонована згідно з винаходом група речовин на основі її профілю дії придатна, зокрема, для лікування процесів, в яких нейрокініни, що зв'язуються з NK-1 рецепторами, беруть участь як речовина Р. Тим самим речовини згідно з винаходом вибірково придатні для лікування хворобливих станів, в яких бере участь речовина Р. Речовина Р, наприклад, відіграє роль у переносі болю, при блювоті, нейрогенних запаленнях, запаленнях сечового міхура, запальних захворюваннях суглобів і астматичних скарг. Завдяки оптимальній спрямованості їх профілю дії на шлунково-кишковий тракт речовини згідно з винаходом придатні для лікування функціональних і запальних розладів шлунково-кишкового тракту. Далі стосовно сполук, що мають поряд із високою спорідненістю до NK-1 рецепторів також і деяку спорідненість до NK-2 рецепторів, в загальні передбачається, що обидві ці складові дії роблять сприятливий синергійний вплив на механізми, що приймають участь у формуванні самої картини хвороби. До функціональних розладів, які можна лікувати за допомогою сполук згідно з винаходом, відносяться, зокрема, так називаний «синдром подразненої товстої кишки» (IBS=irritable bowel syndrome) або відомі як синдром подразненої товстої кишки розлади нижніх частин кишечника. Основними симп-

томами синдрому подразненої товстої кишки є болі в нижній області живота, що, як видно, викликаються підвищеною чутливістю висцеральної еферентної нервової системи, і аномалії випорожнення, зокрема аномально прискорене проходження калу в товстій кишці. Підвищена висцеральна болюча чутливість до механічних або хімічних подразнень у кишковому тракті приводить до того, що пацієнти із синдромом подразненої товстої кишки вже при фізіологічних, обумовлених переварюванням їжі, невеликих розтяганнях товстої кишки, наприклад уже при невеликому газоутворенні і легких спучуваннях, які здорові люди навряд чи помічають, відчувають сильні висцеральні болі. До запальних розладів шлунково-кишкового тракту, на які можна сприятливо впливати за допомогою сполук, запропонованих згідно з винаходом, відносяться охоплювані поняттям IBD (=inflammatory bowel disease) запальні розлади в області тонкої і товстої кишки, зокрема неспецифічний виразковий коліт і хвороба Крона. Профіль дії речовин, завдяки добрій оральній біодоступності, відрізняється сприятливою виборністю антагоністичних дій по відношенню до рецепторів нейрокініну в сенсі небажаних побічних дій. Так, у випробуваннях по вивченню фармакологічних властивостей не було встановлено, у межах доз, що блокують NK-1 рецептор, ніякої кардіоваскулярної кальційантагоністичної дії.

Зазначені номери прикладів відносяться до прикладів одержання, що описуються нижче.

#### ОПИС ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ТЕСТ-МЕТОДІВ

1. Визначення здатності речовин, що тестуються, до зв'язування з NK-1 рецепторами *in vitro*.

Вимірюється спорідненість речовин, що тестуються, до людських NK-1 рецепторів *in vitro*. Визначається гальмування зв'язування фізіологічного нейрокініну (речовина Р) із рецепторами нейрокініну-1.

Випробування по вивченню зв'язування з рецептором здійснюються з застосуванням [<sup>3</sup>H]-речовини Р в якості ліганду. Для дослідження зв'язування беруть різні проби мембранного препарату CHO-кліток (Chinese hamster oocytes = овоцити китайського хом'ячка), що експресують людський NK-1 рецептор, інкубують у розчині міченого ліганду, причому інкубаційні розчини не містять випробуваної речовини або добавок різних концентрацій випробуваної речовини. Потім роблять поділ зв'язаного і вільного ліганду в пробах за допомогою фільтрації на скловолокнистому фільтрі. Фракцію, що залишається на фільтрі, декілька разів промивають буферним розчином і потім вимірюють радіоактивність фракції, що залишилася у фільтрі, бета-сцинтиляційним лічильником. За розмір IC<sub>50</sub> випробуваної речовини приймають ту концентрацію, що викликає 50%-ве (=halfmaximale «напівмаксимальне») витиснення зв'язаного ліганду. Із неї розраховують відповідну константу інгібування (величина K<sub>i</sub> випробуваної речовини). У цій тест-моделі речовина прикладу 1 показала значення величини K<sub>i</sub> для спорідненості до людських NK-1 рецепторів, рівне 2,1 нмоль/л.

2. Визначення здатності до зв'язування речовин,

що тестуються, із NK-1 рецепторами *in vitro*.

Вимірюється спорідненість речовин, що тестуються, до людських NK-2 рецепторів *in vitro*. Визначається гальмування зв'язування сполуки SR-48968 із NK-2 рецепторами. SR-48968 являє собою синтетично одержувану сполуку, відому як специфічний NK-2-антагоніст.

Випробування по вивченню зв'язування з рецептором здійснюються з застосуванням сполуки SR-48968 в якості ліганду. Методика проведення випробування відповідає методиці, що застосовувалася при фармакологічному дослідженні з метою визначення здатності випробуваних речовин до зв'язування з NK-1 рецепторами *in vitro*. Однак на відміну від неї, у даному випробуванні беруть різні проби мембранного препарату CHO-кліток, що експресують людський NK-2 рецептор. У нижченаведеній таблиці 1 приводяться значення величини K<sub>i</sub> для спорідненості до людських NK-2 рецепторів, показані в цій тест-моделі випробуваними речовинами прикладів 1-3.

Таблиця 1

Спорідненість випробуваних речовин до людських NK-2 рецепторів

Приклад №	K <sub>i</sub> [мкмоль/л]
1	0,06
2	0,05
3	0,30

3. Визначення функціонального NK-1 антагонізму речовин, що тестуються, на ізольованій тканині морської свинки *in vitro*.

Вимірюється NK-1 рецептор-антагонізуюча дія речовин, що тестуються, *in vitro* на ізольованих кільцевих аортних препаратах морських свинок породи Pirbright-White, що витримуються в збагаченому киснем живильному розчині. Визначається гальмування речовинами, що тестуються, релаксації тонусу аортних препаратів, що викликається після стимулювання NK-1 агоністом речовиною Р.

Для виміру скорочення судинної мускулатури препарати закріплюють на гачку, з'єднують ниткою з динамометром і реєструють скорочення на самописному приладі. Аортні препарати тонізують за допомогою фенілефрину. Потім стимулюють NK-1 рецептори препаратів до і після введення випробуваної речовини за допомогою 0,01 мкмоль речовини Р, викликаючи релаксацію тонусу. Кількісно релаксацію визначають у відсотках до і після введення речовини, що тестується. В якості характеристичної величини розраховують концентрацію 50%-ого (=halfmaximale «напівмаксимальне») гальмування (=IC<sub>50</sub>), яка визначає ту концентрацію, при якій настає 50%-ве гальмування релаксації тонусу.

У нижченаведеній таблиці 2 доводяться значення розміру IC<sub>50</sub> для 50%-ого гальмування, показані в цій тест-моделі речовинами, що тестуються, прикладів 1-3.

Таблиця 2

Спорідненість випробуваних речовин до людських NK-2-рецепторів

Приклад №	IC <sub>50</sub> [мкмоль/л]
1	0,001
2	0,0012
3	0,0015

4 Визначення антагоністичної дії речовин, що тестуються, по відношенню до речовини P *in vivo*

Для доказу антагоністичної дії речовин, що тестуються, по відношенню до речовини P застосовували в якості стандартної тест-моделі для індукційованих речовиною P фармакологічних ефектів гіпотензю у морських свинок, що викликається введенням речовини P. Визначали гальмуючу дію речовин, що тестуються, по відношенню до зниження кров'яного тиску, що викликається речовиною P, після внутрішньовенного (=i.v.) і інтрадуоденального (=i.d. «у середину дванадцятипалої кишки») введення випробуваних речовин.

Самцям морських свинок під наркозом (кетамін 67мг/кг, ксилазін 13мг/кг) вживляють катетер у загальну сонну артерію (Arteria Carotis Communis) і в яремну вену (Vena Jugularis). Артеріальний катетер служить для виміру кров'яного тиску. Вимір роблять за допомогою датчика тиску Statham 23d/B. По венозному каналу вводять речовину P, а при внутрішньовенному введенні, також і випробувану речовину. Після фази зрівноважування протягом 20хв вводять внутрішньовенне (i.v.) речовину P в кількості 50пмоль на тварину у вигляді кульки. Потім вводять речовину, що тестується. При дослідженні з внутрішньовенним (i.v.) введенням речовини, що тестується, вводять внутрішньовенне групи з 4-6 тварин у дозуваннях відповідно 0,1, 0,46 і 1,0мкмоль/кг. Контрольна група одержує відповідну кількість фізіологічного розчину повареної солі. Через одну, 15, 30, 45 і 60 хвилин після введення речовини, що тестується, вводять внутрішньовенне речовину P відповідно в кількості 50пмоль. На відміну від вищеописаної процедури, у випробуваннях із інтрадуоденальним (i.d.) введенням речовини піддослідним тваринам додатково вживляють катетер у дванадцятипалу кишку. Через цей катетер 3-6 тваринам вводять речовину, що тестується, в дозуваннях відповідно 0,046, 0,1, 0,46, 1,0, 4,6 і 10,0мкмоль/кг. Лікарською основою в цих випробуваннях служить тилоза. Вимірюють середній артеріальний кров'яний тиск до і приблизно через одну хвилину після першого введення речовини P (до введення випробуваної речовини) і з цього визначають максимальне зниження кров'яного тиску, що викликається речовиною P. Через 60 хвилин порівнюють середнє значення артеріального кров'яного тиску контрольних тварин, яким давали тільки речовину P, і тварин, яким давали речовину P і речовину, що тестується, і по різниці результатів розраховують обумовлене відповідною дозою речовини, що тестується, гальмування зниження кров'яного тиску, що викликається речовиною P, у відсотках, у перерахуванні на максимальне зниження кров'яного тиску. За

величину ED<sub>50</sub> приймають дозу, при якій має місце 50%-ве гальмування викликаного речовиною P зниження кров'яного тиску.

У цій тест-моделі речовина з прикладу 1 після внутрішньовенного (i.v.) введення показало значення ED<sub>50</sub>, рівне 0,2мкмоль/кг, і після введення в дванадцятипалу кишку (i.d.) значення ED<sub>50</sub>, що дорівнює 0,08мкмоль/кг. Відношення ефективностей при внутрішньовенному введенні і при введенні в дванадцятипалу кишку (i.v.) може бути використане як показник того, що речовина добре підходить для орального застосування і що його дія переважно починається в шлунково-кишковому тракті.

У такій тест-моделі випробувані речовини досліджуються також на їх дію по зниженню кров'яного тиску, засновану на кальцій-антагоністичних властивостях. З цією метою групам контрольних тварин вводять лише випробувані речовини без речовини P. Речовина з прикладу 1 у досліджуваному інтервалі доз (i.v. дози до 1мкмоль/кг і i.d. дози до 10мкмоль/кг) не показала значного зниження кров'яного тиску. Це є вказівкою на те, що в цьому інтервалі доз не спостерігається кальцій-антагоністичних побічних дій. Несподівано невеликі кальцій-антагоністичні побічні дії запропонованих згідно з винаходом сполук можуть бути доведені також на стандартних *in-vitro*-моделях, наприклад, на ізольованій аортовій тканині морських свинок.

Речовини можуть вводитися пацієнту у вигляді звичайних фармацевтичних препаратів. Застосовувані дози можуть бути індивідуально різні і, природно, варіюють у залежності від виду захворювання і застосовуваної речовини. У принципі, однак, для введення людині і вищим ссавцям придатні лікарські форми з утримуванням діючої речовини від 0,1 до 80мг, зокрема від 1 до 10мг на разову дозу.

Речовини згідно з винаходом можуть міститися разом із звичайними фармацевтичними допоміжними речовинами і/або носіями у твердих або рідких фармацевтичних препаратах. В якості прикладів твердих препаратів варто назвати препарати, що приймаються орально, такі як таблетки, драже, капсули, порошки або грануляти, або також супозиторії. Ці препарати можуть містити звичайні у фармацевтиці неорганічні і/або органічні речовини-носії, такі як, наприклад, тальк, молочний цукор або крохмаль, поряд із звичайними допоміжними речовинами, наприклад, пом'якшувачами або вибуховими речовинами для таблеток. Рідкі препарати, такі як суспензії або емульсії діючих речовин, можуть містити звичайні розріджувачі, такі як вода, масла і/або агенти, що суспендують, наприклад, поліетипенгліколи тощо. Крім того, також можуть бути додані й інші допоміжні речовини, наприклад консерванти, смакові добавки тощо.

Діючі речовини можуть бути відомим способом змішані згідно з рецептурою з фармацевтичними допоміжними речовинами і/або речовинами-носіями. Для одержання твердих лікарських форм діючі речовини можуть бути звичайним способом змішані, наприклад, із допоміжними речовинами і/або речовинами-носіями і піддані мокрій або сухій

грануляції Гранулят або порошок може бути безпосередньо розфасований у капсули або спресований звичайним способом у таблеткові ядра. Останні можуть бути відомим способом переведені в драже.

Нижче винахід докладніше пояснюється на прикладах його здійснення, не обмежуючи його об'єму.

#### Приклад 1

(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоіл]-2-(1H-індол-3-ілметил)-4-{2-[N-(2-метоксибензил)амінокарбоніл]піперазин

А) 101,5г трет-бутилоксикарбонілпіцину розчиняють в атмосфері азоту в 800мл дихлорметану і змішують із 96,5мл триетиламіну. Охолоджуючи льодом, повільно по краплях додають 58мл етилового ефіру хлормурашиної кислоти, перемішують отриману суміш ще протягом двох годин при кімнатній температурі і потім по краплях додають розчин 79,8г 2-метоксибензиламіну в 400мл дихлорметану. Залишають на ніч перемішуватися, потім додають 1400мл 15%-ого водяного розчину винної кислоти і знову перемішують протягом 30 хвилин. Потім органічну фазу відокремлюють, сушать над сульфатом натрію й упарюють під зниженим тиском. Залишок після розпарювання кристалізують із суміші діетиловий ефір/дихлорметан і сушать у високому вакуумі. Одержують 88,9г N-BOC-N'-(2-метокси)-бензиламінопіцину у вигляді білого порошку.  $T_{пл} = 97^{\circ}\text{C}$ - $97,7^{\circ}\text{C}$ .

Б) 40,0г отриманого вище продукту розчиняють в атмосфері азоту в 600мл суміші з толуолу і THF (1:1) і по краплях вводять у ємність, що охолоджується льодом і що містить 21,0г  $\text{LiAlH}_4$  у 500мл THF. Суміш залишають на ніч перемішуватися при кімнатній температурі, після чого послідовно додають по краплях суміш із 20мл води і 150мл THF при охолодженні льодом і потім при кімнатній температурі спочатку 20мл 15%-ого водяного розчину ідкого натрію і, нарешті, 60мл води. Осад, що утворився, відфільтровують під вакуумом від розчину, а фільтрат упарюють при зниженому тиску. Залишок розчиняють у 240мл 7,5%-ого водяного розчину винної кислоти і водяну фазу екстрагують дихлорметаном. Потім рН водяної фази доводять до значення 10, додаванням 200мл 10%-ого водяного розчину ідкого натрію і ще три рази екстрагують дихлорметаном. Об'єднані дихлорметанові фази сушать над сульфатом натрію, упарюють при зниженому тиску і сушать у високому вакуумі. Одержують 28,0г маслянистого N-BOC-N'-(2-метокси)-бензил-1,2-діаміноетану, який без очищення використовують у подальших реакціях.

В) 5,0 г отриманого вище продукту розчиняють в атмосфері азоту в 50мл THF. В отриманий розчин додають 20мл 1N водяного розчину ідкого натрію. Охолоджуючи льодом, до отриманої реакційної суміші одночасно по краплях додають бензиловий ефір хлормурашиної кислоти і 1N водяного розчину ідкого натрію (усього 3,05г) так, щоб рН не знижувався нижче значення 10. По закінченні додавання зазначених реагентів суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього додають 150мл метил-трет-бутилового

ефіру, відокремлюють водяну фазу і послідовно промивають органічну фазу двічі водою, беручи її щораз у кількості 50мл, однократно 15%-им водяним розчином винної кислоти в кількості 50мл і знову двічі водою (також по 50мл). Органічну фазу сушать потім над сульфатом натрію, упарюють при зниженому тиску і сушать у високому вакуумі. Одержують 4,9г N-BOC-N'-(2-метокси)-бензил-N'-CbO-1,2-діаміноетану, який без очищення використовують у подальших реакціях.

Г) 4,8г отриманого вище продукту розчиняють у 50мл дихлорметану. В отриманий розчин додають 4,4г толуол-сульфонової кислоти і реакційну суміш залишають на ніч перемішуватися. Потім додають розчин 7,5г NaOH у 75мл води. Органічну фазу відокремлюють, однократно промивають у 75мл води і сушать над сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і продукт сушать у високому вакуумі. Одержують 3,5г маслянистого N-(2-метокси)-бензил-N'-CbO-1,2-діаміноетану, який без очищення використовують у подальших реакціях.

Д) 2,0г (2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоіл]-2-(1H-індол-3-ілметил)-піперазину розчиняють у 100мл дихлорметану. В отриманий розчин послідовно додають 0,6 г трифосгену, розчиненого в 20мл дихлорметану, і 12,0мл діізопропілетиламіну, розчиненого в 20мл дихлорметану. Одержану реакційну суміш перемішують протягом однієї години при кімнатній температурі і потім по краплях додають 2,8г отриманої вище аміносполуки, розчиненої в 20мл дихлорметану. Реакційну суміш перемішують ще протягом 18 годин і після цього послідовно промивають 10%-им водним розчином гідросульфату кацію, водою і потім насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Після цього дихлорметанову фазу сушать над сульфатом натрію й упарюють при зниженому тиску. Залишок хроматографують на силікагелі (розчинник дихлорметан/метанол 3:1) і одержують 2,5г маслянистого (2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоіл]-2-(1H-індол-3-ілметил)-4-{2-[N-(2-метоксибензил)-N'-CbO-аміноетил]амінокарбоніл} піперазину, який без очищення застосовують у подальших реакціях.

Е) 2,5г отриманого вище продукту розчиняють у 400мл етанолу і змішують із 0,5г 10%-ого паладієвого каталізатора на активованому вугіллі, Потім протягом 6 годин ідрують при тиску водню 4бар. Каталізатор відфільтровують і розчинник упарюють при зниженому тиску. Хроматографують на силікагелі (розчинник дихлорметан/метанол 9:1) і одержують 1,0г зазначеної в заголовку неочищеної сполуки, яка шляхом обробки HCl-насиченим діетиловим ефіром переводять у прохлорид,  $T_{пл} = 138^{\circ}\text{C}$ - $140^{\circ}\text{C}$ .

Вищеописані методи дозволяють одержувати також приведені в наступній таблиці 3 сполуки формули I.

Таблиця 3

Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>
ІЗ	H	F	H



## Приклад 1

Одержання таблеток, що містять (2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоіл]-2-(1H-індол-3-ілметил)-4-[2-[N-(2-метоксибензил)аміноетил]амінокарбоніл]піперазин

Одержують таблетки такого складу на одну таблетку

(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоіл]-2-(1H-індол-3-ілметил)-4-[2-[N-(2-метоксибензил)-амінокарбоніл]піперазингідрохлорид	20мг
Кукурудзяний крохмаль	60мг
Молочний цукор	135мг

Желатин (у вигляді 10%-ого розчину)

6мг

Діюча речовина, кукурудзяний крохмаль і молочний цукор згущають за допомогою 10%-ого розчину желатину. Пасту подрібнюють і отриманий гранулят поміщають на відповідне металеве сито і сушать при 45°C. Висушений гранулят направляють у машину, що подрібнює, і змішують у змішувачі з зазначеними нижче допоміжними речовинами

Тальк	5мг
Стеарат магнію	5мг
Кукурудзяний крохмаль	9мг

і потім пресують у таблетки вагою 240мг