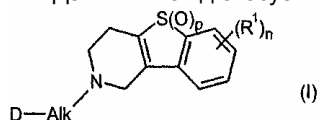


Даний винахід стосується похідних бензотієно[3,2-с]піридину, що мають антагоністичну активність по відношенню до центрального  $\alpha$ -адреноцептору. Винахід також стосується способу їх приготування, композицій, що вміщують згадані сполуки, а також до їх використання як медичних препаратів.

Відомо, що антагоністи центральних  $\alpha_2$ -адреноцепторів підвищують вивільнення норадреналіну блокуванням пресинаптичних  $\alpha_2$ -рецепторів, які виявляють інгібуючий контроль над вивільненням нейромедіатора. Завдяки підвищенню концентрацій норадреналіну  $\alpha_2$ -антагоністи можуть бути використані в клінічних умовах для лікування або профілактики депресії, когнітивних розладів, хвороби Паркінсона, цукрового діабету, сексуальної дисфункції та імпотенції, підвищеного внутрішньоочного тиску, та хвороб, пов'язаних з порушеною ентерокінезією тому, що всі ці стани, пов'язані з дефіцитом норадреналіну у центральній або периферійній нервовій системі.

Сполуки згідно з винаходом є новими і мають специфічну та селективну зв'язувальну афінність до різних відомих субтипів  $\alpha_2$ -адреноцепторів, тобто  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  та  $\alpha_{2C}$ -адреноцепторів.

Даний винахід стосується сполук формули



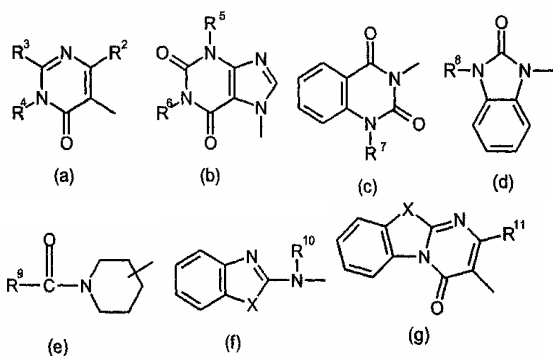
їх N-оксидних форм, фармацевтично прийнятних адитивних солей та їх стереохімічних ізомерних форм, в яких кожний  $R^1$  незалежно є воднем, галогеном,  $C_{1-6}$ алкілом, нітро, гідрокси або  $C_{1-4}$ алкокси;

Alk є  $C_{1-6}$ алканділом;

n дорівнює 1 або 2;

p дорівнює 0, 1 або 2;

D є 1- або 2-бензімідазолілом, 2(3H)бензоксазолон-3-ілом або радикалом формули



в яких кожний X незалежно є O, S або  $NR^{12}$ ;

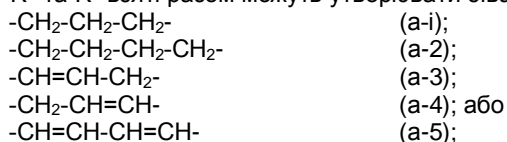
$R^2$  є воднем,  $C_{1-6}$ алкілом, арилом або арил $C_{1-6}$ алкілом;

$R^3$  є воднем,  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілтію, аміно або моно- або ди( $C_{1-6}$ алкіл)аміно;

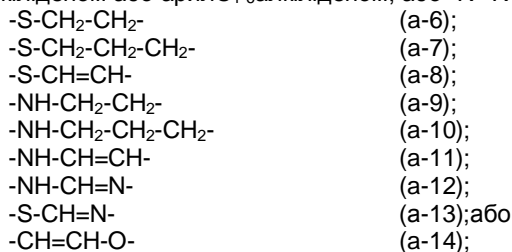
$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  та  $R^{12}$  кожний незалежно є воднем або  $C_{1-6}$ алкілом;

$R^9$  є воднем,  $C_{1-6}$ алкілом або арилом; або

$R^3$  та  $R^4$  взяті разом можуть утворювати бівалентами радикал  $-R^3-R^4$  формули



де один або два атоми водню згаданих радикалів від (a-1) до (a-5) кожний незалежно може бути заміщений гало,  $C_{1-6}$ алкілом, арил $C_{1-6}$ алкілом, трифторметилом, аміно, гідрокси,  $C_{1-6}$ алкокси або  $C_{1-6}$ алкілкарбонілокси; або там, де можливо, два гемінальних атомів водню можуть бути заміщені  $C_{1-6}$ алкіліденом або арил $C_{1-6}$ алкіліденом; або  $-R^3-R^4$  можуть також бути



в яких один або, там де можливо, два або три атоми водню згаданих радикалів від (a-6) до (a-14) кожний, незалежно, може бути заміщений  $C_{1-6}$ алкілом або арилом;

i

арил є фенілом або фенілом, заміщеним одним, двома або трьома замісниками, що вибираються з гало, гідрокси, нітро, ціано, трифторметилу,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкілтію, меркапто, аміно, моно- та ди( $C_{1-6}$ алкіл)аміно, карбоксилу,  $C_{1-6}$ алкілокси карбонілу та  $C_{1-6}$ алкілкарбонілу.

Як використовувалось у попередніх визначеннях, термін "галоген" є загальною назвою по відношенню до фторо, хлоро, бромо та йодо. Термін " $C_{1-6}$ алкіл" означає насичені вуглеводневі радикали з лінійним або

розгалуженим ланцюгом, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, такі як, наприклад, метил, етил, пропіл, бутил, 1-метилетил, 1,1-диметил-етил, 2-метилпропіл, пентил, гексил та їм подібні. Термін "C<sub>1-10</sub>алкіл" включає C<sub>1</sub>-алкільні радикали та вищі гомологи, що мають від 7 до 10 атомів вуглецю, такі як, наприклад, гептил, октил, ноніл, децил і т.ін. Термін "C<sub>1-6</sub>алкандиіл" означає бівалентні алкандиільні радикали з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, такі як, наприклад, метилен, 1,2-етандиіл, 1,3-пропандиіл, 1,4-бутандиіл, 1,5-пентандиіл, 1,6-гександиіл і т.ін.; термін "C<sub>1-6</sub>алкіліден" означає бівалентні алкіліденові радикали з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, такі як, наприклад, метилен, етиліден, 1-пропіліден, 1-бутиліден, 1-пентиліден, 1-гексиліден та їм подібні.

Згадані, при цьому, адитивні солі включають форми терапевтично активних адитивних солей, які здатні утворювати сполуки формули (I) з відповідними кислотами, такими як, наприклад, неорганічні кислоти, такі як галоводневі кислоти, наприклад, хлороводнева або бромоводнева кислоти; сірчана; азотна; фосфорна та подібні кислоти; або органічні кислоти, такі як, наприклад, оцтова, пропанова, гідроксиоцтова, молочна, піровиноградна, щавелева, малінова, бурштинова, малеїнова, фумарова, яблучна, винна, лимонна, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, р-толуолсульфонова, цикламінова, саліцилова, р-аміносаліцилова, памоева та подібні кислоти.

Фармацевтично прийнятні адитивні солі, як згадувалося тут вище, також включають терапевтично активні нетоксичні основи, зокрема, форми адитивних солей металу або аміну, які здатні утворювати сполуки формули (I). Згадані солі можуть бути зручно одержані обробкою сполук формули (I), що мають кислотні атоми водню, прийнятними органічними та неорганічними основами, такими як, наприклад, солі амонію, солі лужних або лужноземельних металів, наприклад, солі літію, натрію, калію, магнію та подібні, солі з органічними основами, наприклад, бензатин, N-Meraui-D-глюкамін, солі гідрабіаміну та солі з амінокислотами, таким як, наприклад, аргінін, лізин та їм подібні.

Навпаки, згадані форми солей можуть бути перетворені у форму вільної кислоти чи основи, за допомогою обробки відповідною основою або кислотою.

Термін "адитивні солі", що використовується тут вище, також охоплює сольвати, які здатні утворювати сполуки формули (I) і це означає, що згадані сольвати також входять в обсяг даного винаходу. Прикладами таких сольватів є, наприклад, гідрати, алкоголяти та їм подібні.

Форми N-оксидів сполук формули (I) означає сполуки формули (I), в яких один або декілька атомів азоту окисдовані до так званих N-оксидів.

Термін стереохімічні ізомерні форми, використаний тут, визначає всі можливі ізомерні форми, в яких можуть існувати сполуки формули (I). Якщо не згадано або не вказано інакше, хімічне позначення сполук означає суміш всіх можливих стереохімічних ізомерних форм, причому згадані суміші містять всі діастереомери та енантіомери базової молекулярної структури.

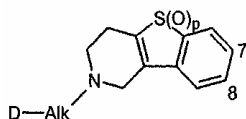
Деякі сполуки формули (I) можуть також існувати в їх таутомерних формах. Такі форми, хоча й точно не вказані в вище наведеній формулі, знаходяться в межах даного винаходу.

Кожного разу використаний тут в подальшому термін "сполуки формули (I)" означає також N-оксидні форми, фармацевтично прийнятні адитивні солі і всі стереоізомерні форми.

Відповідно арил є фенилом або фенилом, заміщеним гало або C<sub>1-6</sub>алкілом.

Спеціальною групою сполук є такі сполуки формули (I), в яких p дорівнює 0.

Цікавою групою сполук є такі сполуки формули (I), в яких n дорівнює 1 і R<sup>1</sup> є воднем, хлоро, фторо, метилом, метокси або нітро, особливо коли R<sup>1</sup> є воднем або хлоро; або коли n дорівнює 2 та обидва R<sup>1</sup> є метокси. Бажаною позицією для R<sup>1</sup> є позиція 7 та 8, як показано нижче.



Іншою цікавою групою сполук є такі сполуки формули (I), в яких Alk є метиленом, 1,2-етандиілом, 1,3-пропандиілом, 1,4-бутандиілом або 1,5-пентандиілом, особливо 1,2-етандиілом, 1,3-пропандиілом, 1,4-бутандаілом, більш особливо 1,2-етандиілом.

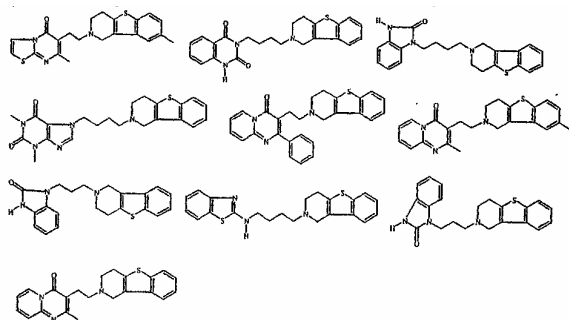
Ще однією цікавою групою сполук є такі сполуки формули (I), в яких D є радикалом формули (a), (b), (c), (d) або (f).

Особливими сполуками є ті сполуки формули (I), де D є радикалом формули (a) в якій R<sup>2</sup> є C<sub>1-6</sub>алкілом, арилом або арилC<sub>1-6</sub>алкілом, та R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> утворюють бівалентний радикал формули -R<sup>3</sup>-R<sup>4</sup>-, та, відповідно -R<sup>3</sup>-R<sup>4</sup>- є радикалом формули (a-5) або

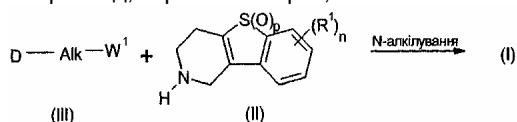
(a-8); або D є радикалом формули (b), в якій R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> є C<sub>1-6</sub>алкілом; або D є радикалом формули (c), де R<sup>7</sup> є воднем; або D є радикалом формули (d), в якій R<sup>8</sup> є воднем; або D є радикалом формули (f), в якій R<sup>10</sup> є воднем та X є O або S, зокрема S.

Бажаними сполуками є такі сполуки формули (I) де n дорівнює 1, R<sup>1</sup> є воднем або хлоро, p дорівнює 0, Alk є 1,2-етандиілом та D є радикалом формули (a), (b), (c), (d) або (f).

Найбільш переважними є сполуки, зображені нижче, або їх N-оксидні форми, фармацевтично прийнятні адитивні солі та стереохімічні ізомерні форми:



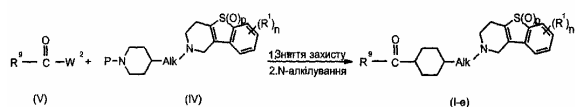
Загалом сполуки формули (I) можуть бути одержані N-алкілюванням похідних бензотієно[3,2-с]піридину формули (II) із алкілювальним реагентом формули (III) за наступною методикою, описаною в EP-A-0,037,265, EP-A-0,070,053, EP-A-0,196,132 та EP-A-0,378,255. Бажано, щоб обидві похідні вступали в реакцію у прийнятному розчиннику, такому, як, наприклад, метилізобутилкетон у присутності основи, такої як, наприклад, карбонат натрію, та необов'язково у присутності каталізатору, такого як, наприклад, йодид калію.



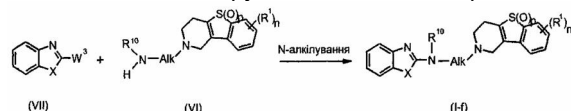
Проміжні сполуки формули (III), в яких  $\text{W}^1$  є придатною реакційною відщеплювальною групою, такою як, наприклад, гало, наприклад, хлоро, бромо або йодо; сульфонілокси, наприклад, метансульфонілокси, 4-метилбензолсульфонілокси.

В цих та наступних реакціях, продукти реакції можуть бути виділені з реакційного середовища і, якщо це необхідно, в подальшому очищені загальновідомими методами, такими як екстракція, кристалізація, розтирання в порошок та хроматографія.

Сполуки формули (I), в яких D є радикалом формули (e), причому при наданні формулою (I-e) вони можуть бути одержані зняттям захисту з N-захисної проміжної сполуки формули (IV), в якій R є захисна група, така як, наприклад,  $\text{C}_{1-6}$ алкілоксикарбонільна група, з подальшим N-ацилюванням одержаної проміжної сполуки ацильними похідними формули (V), в якій  $\text{W}^2$  є придатною реакційною відщеплювальною групою, такою як, наприклад, галоген. Реакція може бути проведена у прийнятному розчиннику, такому, як, наприклад, хлороформ, метилізобутилкетон, або у спирті у присутності основи, такої як, наприклад, карбонат натрію.



Сполуки формули (I), в яких D є радикалом формули (f), причому при наданні формулою (I-f) вони можуть бути одержані N-алкілюванням аміну формули (VI) з проміжною сполукою формули (VII), в якій  $\text{W}^3$  є придатною відщеплювальною групою, такою, як, наприклад, галоген.



Сполуки формули (I) можуть бути перетворені одна в іншу відомими реакціями перетворення функціональних груп.

Сполуки формули (I) можуть також бути перетворені у відповідні N-оксидні форми наступними відомими способами перетворення тривалентного азоту в його N-оксидну форму. Згадана реакція N-оксидування загалом може бути проведена шляхом реагування вихідного матеріалу формули (I) з придатним органічним або неорганічним пероксидом. До придатних неорганічних пероксидів належать, наприклад, пероксид водню, пероксиди лужних або лужноземельних металів, наприклад, пероксид натрію, пероксид калію; придатні органічні пероксиди можуть включати пероксикислоти, такі як, наприклад, пероксибензойна кислота або гало-заміщена пероксибензойна кислота, наприклад, 3-хлорпероксибензойна кислота, пероксиалканові кислоти, наприклад, пероксиоцтова кислота алкілгідроперокси, наприклад, трет-бутилгідропероксид. Придатними розчинниками є, наприклад, вода, нижчі алканоли, наприклад, етанол і т.п., вуглеводні, наприклад, толуол, кетони, наприклад, 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад, дихлорметан, та суміш таких розчинників.

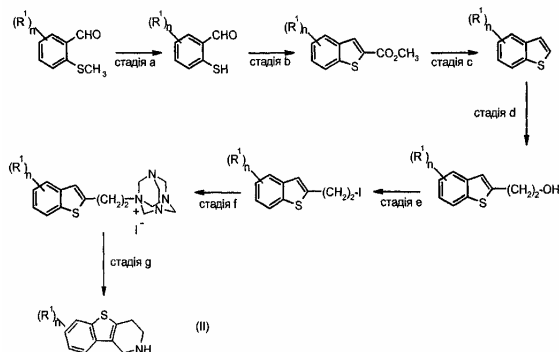
Багато проміжних сполук та вихідних матеріалів є комерційно доступними або відомими сполуками, які можуть бути одержані згідно з відомими методиками.

Наприклад, деякі проміжні сполуки формули (III) та їх одержання описані в EP-A-0,037,265, EP-A-0,070,053, EP-A-0,196,132 та EP-A-0,378,255.

Проміжні сполуки формули (II), де X є S можуть бути одержані наступними способами, описаними в Carpps. et al., (J. Am. Chem. Soc, 1953, p.697) або US-3,752,820.

Особливий шлях синтезу для одержання проміжних сполук формули (II) подано на схемі 1.

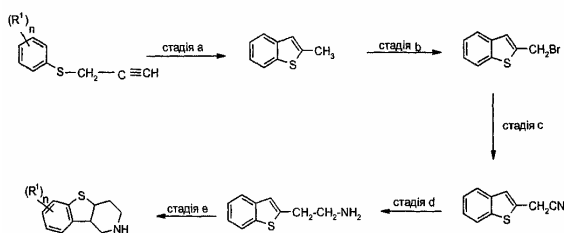
Схема 1



Стадія а може бути проведена аналогічно процесу, описаному в Tetrahedron (1981), 37, p.979-982. Бензофурані, отримані на стадії с, використовували як проміжні сполуки в US 4,210,655. Подальші стадії реакції є аналогічними реакціям, що описані в US 3,752,820.

Альтернативно, проміжні сполуки формули (II) можуть бути одержані з використанням стадій реакції, поданих на схемі 2.

Схема 2



Стадія а може бути проведена аналогічно процесу, описаному в Heterocycles (1994), 39(1), p.371-380. Стадія b може бути проведена аналогічно процесу, описаному в J.Med. Chem. (1986), 29(9), p.1643-1650. Подальші стадії реакції можуть бути проведені аналогічно реакціям, описаним в J.Heterocycl. Chem. (1979), 16, p.1321.

Деякі сполуки формули (I) та деякі проміжні сполуки згідно з даним винаходом мають принаймні один асиметричний атом вуглецю. Чисті стереохімічно ізомерні форми згаданих сполук та згадані проміжні сполуки можуть бути одержані з використанням відомих методик. Наприклад, діастереоізомери можуть бути розділені фізичними методами, такими як селективна кристалізація або хроматографія, наприклад, протітечійне розподілення, рідинна хроматографія та подібні методи. Енантіомери можуть бути одержані з рацемічних сумішей спочатку перетворенням згаданих рацемічних сумішей з придатними розчинювальними агентами, такими як, наприклад, хіральні кислоти, в суміші діастереомерних солей або сполук; а потім фізичним розділенням згаданих сумішей діастереомерних солей або сполук, методами селективної кристалізації або хроматографії, наприклад, рідинною хроматографією і подібними методами; і в кінці перетворенням згаданих розділених діастереомерних солей або сполук у відповідні енантіомери.

Чисті стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I) можуть також бути отримані з стереохімічно чистих ізомерних форм придатних проміжних сполук та вихідних матеріалів при умові, що проміжні реакції проходять стереоспецифічно. Чисті та змішані стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I) також охоплюються обсягом даного винаходу.

Сполуки формули (I), N-оксиди, фармацевтично прийнятні адитивні солі та їх стереохімічно ізомерні форми, блокують пресинаптичні  $\alpha_2$ -рецептори на центральних норадренергічних нейронах, підвищуючи, таким чином, вивільнення норадреналіну. Блокування згаданих рецепторів буде пригнічувати або полегшувати багато симптомів, пов'язаних з дефіцитом норадреналіну в центральній та периферійній нервовій системі. Терапевтичними показаннями для використання даних сполук є депресія, хвороба Паркінсона, сексуальна дисфункція та імпотенція та підвищений внутрішньоочний тиск.

Було показано, що блокування  $\alpha_2$ -рецепторів в центральній нервовій системі підвищує вивільнення серотоніну, який може підвищувати терапевтичну дію при лікуванні депресії (Maura et al., 1992, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol, 345: 410-416).

Також було показано, що блокування  $\alpha_2$ -рецепторів даними сполуками викликає збільшення кількості позаклітинної DOPAC (3,4-дигідрофенілоцтової кислоти), яка є метаболітом допаміну та норадреналіну.

С точки зору корисності даних сполук в лікуванні захворювань, пов'язаних з дефіцитом норадреналіну в центральній нервовій системі, зокрема, депресії та хвороби Паркінсона, даний винахід охоплює спосіб лікування теплокровних тварин, що страждають від таких захворювань, особливо депресії та хвороби Паркінсона, згаданий спосіб полягає в систематичному призначенні терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної адитивної солі.

Дані сполуки є також потенційно корисними для лікування хвороби Альцгеймера та слабоумства, оскільки відомо, що  $\alpha_2$ -антагоністи сприяють вивільненню ацетилхоліну (Tellez et al. 1977, J.Neurochem., 68: 778-785).

Загалом прийнято, що терапевтично ефективна щоденна кількість повинна бути від приблизно 0.01мг/кг до приблизно 4мг/кг ваги тіла.

Таким чином, даний винахід також стосується сполук формули (I), які визначено тут вище, для

використання у медицині. Крім того, даний винахід також стосується використання сполук формули (I) для виробництва медикаменту для лікування депресії та хвороби Паркінсона.

Ex vivo, а також in vitro дослідження сигнальної трансдукції рецепторів та дослідження по зв'язуванню рецепторів можуть бути використані для оцінки антагонізму  $\alpha_2$ -адреноцепторів сполуками даного винаходу. Зворотність втрати настановного рефлексу, що спостерігається у пацієнтів після внутрішньовенної ін'єкції ксилазину, та пригнічення тремтіння, викликаних у пацієнтів резерпіном, можуть бути використані як показники блокади центрального  $\alpha_2$ -адреноцептору in vivo.

Сполуки згідно з винаходом також мають здатність до швидкого проникнення в центральну нервову систему.

Для призначення пацієнтам, дані сполуки можуть бути введені до складу різних фармацевтичних композицій, що містять фармацевтично прийнятний носій і, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I). Для приготування фармацевтичних композицій згідно з винаходом, комбінують, як активний інгредієнт, ефективну кількість конкретної сполуки у вигляді адитивної солі або у формі вільної кислоти або основи при ретельному перемішуванні з фармацевтично прийнятним носієм, який може приймати величезну кількість форм в залежності від форми приготування, необхідної для призначення. Такі фармацевтичні композиції, бажано у формі одиничної дози, підходять, переважно, для орального призначення, трансдермального або парентеральних ін'єкцій. Наприклад, при приготуванні композицій у формі оральної дози, можуть використовуватися будь-які звичайні фармацевтичні середовища, такі як, наприклад, вода, гліколи, масла, спирти та ін. у випадку оральних рідких препаратів, таких як суспензії, сиропи, еліксири та розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, змащуючі речовини, зв'язуючі, агенти дезінтеграції і т. ін у випадку порошків, драже, капсул і таблеток. В зв'язку з легкістю призначення таблетки та капсули являють собою найбільш переважні оральні форми одиничної дози, у випадку яких звичайно використовують тверді фармацевтичні носії. Для парентеральних композицій носії зазвичай будуть складатися з води, принаймні, велика їх частина, хоча можуть бути введені і інші інгредієнти, наприклад, з метою розчинності; наприклад, можуть бути приготовані розчини для ін'єкцій, в яких носії складаються з розчину солі, розчину глюкози або суміші розчинів солі і глюкози. Розчини для ін'єкцій, що містять сполуки формули (I), можуть бути виготовлені у маслі для пролонгованої дії. Придатними маслами для цих цілей є, наприклад, арахісове масло, кунжутне масло, масло насіння бавовни, кукурудзяне масло, масло сої, синтетичні гліцеринові ефіри довголанцюгових жирних кислот та їх суміш та інші масла. Можуть також бути приготовані суспензії для ін'єкцій і для цього можуть застосовуватися придатні рідкі носії, суспендуєчі агенти та ін. В композиціях, придатних для трансдермального призначення, носії необов'язково містять агент, що при необхідності є агентом, що підвищує проникність, і/або придатним змочувальним агентом, необов'язково у сполученні з придатними добавками будь-якої природи в незначній кількості, які не викликають будь-якого значного подразнюючого впливу на шкіру. Згадані добавки можуть сприяти призначенню на шкіру і/або можуть бути корисними для приготування бажаних композицій. Такі композиції можуть бути призначені різними шляхами, наприклад, як трансдермальний пластир або як мазь. Адитивні солі (I) завдяки їх підвищеній розчинності у воді через відповідні форми вільної основи або вільної кислоти, очевидно більш придатні для приготування водних композицій.

Особливо вигідно для приготування рецептур вищезгаданих фармацевтичних композицій у формі одиничної дози для полегшення призначення та одноманітності доз. Форма одиничної дози, використана у описі і а формулі винаходу, відноситься фізично дискретних одиниць, придатних як єдині дози, причому кожна одиниця містить зумовлену кількість активного інгредієнту, розраховану для забезпечення бажаного терапевтичного ефекту у поєднанні з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами таких форм одиничної дози є таблетки (у тому числі серцевинні (без оболонки) та вкриті оболонкою таблетки), капсули, драже, пакети порошку, брикети, розчини або суспензії для ін'єкцій, дози в чайних та столових ложках та їм подібні, та їх різноманітні різновиди.

Наступні приклади призначені для ілюстрації даного винаходу.

Експериментальна частина.

А. Одержання проміжних сполук

Приклад А1.

А) Суміш 1,2,3,4-тетрагідро[1]бензотієно[3,2-с]піридин HCl (1:1) (0,02моль), 1,1-диметилетил (4-хлоробутил)карбамату (0,044моль),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,05моль) та KI (каталітична кількість) у 4-метил-2-пентаноні (200мл) перемішували та нагрівали з оберненим холодильником протягом ночі, потім охолодили до кімнатної температури та розчинник випарили, Залишок промили водою та екстрагували за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Виділений органічний шар висушили, відфільтрували та розчинник випарували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  90/10). Бажані фракції зібрали та розчинник випарували, що дало 1,1-диметилетил[4-(3,4-дигідро[1]бензотієно[3,2-с]піридин-2(1H)бутил)карбамату (проміжна сполука 1).

б) Суміш проміжної сполуки (1) (0,02моль) у HCl/2-пропанолі (20мл) та 2-пропанол (150мл) перемішували та нагрівали з оберненим холодильником протягом 30 хвилин, потім охолодили до кімнатної температури. Осад відфільтрували та висушили, що дало 4,9г дигідрохлориду 3,4-дигідро[1]бензотієно[3,2-с]піридин-2(1H)-бутанаміну (73%) (проміжна сполука 2).

Приклад А2.

А) Бутил літій (2,5M) (0,27моль) додавали по краплях до 6-метоксибензо[б]тіофену (0,25моль) у тетрагідрофурані (1000мл), перемішували при температурі  $-30^\circ\text{C}$ . Суміш перемішували протягом 10 хвилин при температурі  $-30^\circ\text{C}$ . Етилен оксид (0,38моль у 100мл тетрагідрофурану) додавали по краплях при температурі  $-30^\circ\text{C}$ . Суміші дозволили нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 3 годин. Суміш була підкислена розбавленим розчином HCl. Розчинник випарили. Залишок розбавили водою та цю суміш екстрагували за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Виділені органічні шари висушили, відфільтрували та розчинник випарили. Залишок перемішували у гексані, відфільтрували та висушили, що дало 41,3г. 6-

метоксибензо[b]тіофен-2-етанолу (проміжна сполука 3).

б) Метансульфонілхлорид (0,21моль) додали до суміші проміжної сполуки (3) (0,19моль) та N,N-диетилетанаміну (0,21моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1л), перемішували при температурі  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі, потім злили у воду. Виділений органічний шар висушили, відфільтрували та розчинник випарили. Залишок розтерли в порошок у діізопропілефірі, відфільтрували та висушили, що дало 50,5г. 6-метоксибензо[b]тіофен-2-етанол метансульфонату (естер) (проміжна сполука 4).

с) Суміш проміжної сполуки (4) (0,18моль) та йодиду калію (0,45моль) у 2-пропанолу (1000мл) перемішували та нагрівали з оберненим холодильником протягом 9 годин, потім охолодили до кімнатної температури та розчинник випарили. Залишок промили водою та екстрагували за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Виділений органічний шар висушили, відфільтрували та розчинник випарили, що дало 57г. 2-(2-йодоетил)-6-метоксибензо[b]тіофену (проміжна сполука 5).

д) Проміжну сполуку (5) (0,18моль) додавали дозами до суміші 1,3,5,7-тетраазатрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декану (0,45моль) у  $\text{CHCl}_3$  (600мл). Реакційну суміш перемішували та нагрівали з оберненим холодильником протягом ночі, потім охолодили до кімнатної температури. Осад відфільтрували та висушили, що дало 54,2г. 1-[2-(6-метоксибензо[b]тіофен-2-іл)етил]-1,3,5,7-тетраазатрицикло[5.1.1-5,7]деканія йодиду (проміжна сполука 6).

е) суміш проміжної сполуки (6) (0,12моль) та  $\text{HCl}$  (0,50моль) у етанолі (171мл) перемішували протягом 2 днів при кімнатній температурі. Додаткову кількість  $\text{HCl}$  (10мл) та етанолу (40мл) додали та реакційну суміш перемішували та нагрівали з оберненим холодильником протягом однієї години, потім охолодили до кімнатної температури. Розчинник випарували. Залишок перемішували у 2-пропанолі, потім відфільтрували. Твердий залишок висушили та повторно перетворили у вільну основу 20%  $\text{NaOH}$ . Виділений органічний шар висушили, відфільтрували та розчинник випарували. Залишок розчинили у 2-пропанолі та перетворили у соляну кислоту (1:1) за допомогою  $\text{HCl}$ /2-пропанолу. Осад відфільтрували та висушили, що дало 13,1г. (50%) 1,2,3,4-тетрагідро-7-метокси-[1]бензотієно[3,2-с]піридину (50%) (проміжна сполука 7).

Аналогічно отримали:

гідрохлорид 1,2,3,4-тетрагідро-8-метил-[1]бензотієно[3,2-с]піридину (проміжна сполука 8); та

гідрохлорид 1,2,3,4-тетрагідро-8-фторо-[1]бензотієно[3,2-с]піридину (проміжна сполука 9).

В. Приготування сполук формули (I)

Приклад В1

Суміш 1,2,3,4-тетрагідро-бензотієно[3,2-с]піридину [приготованого аналогічно до процедури описаної у J. Am. Chem. Soc, 1953, p.697] (0,009моль), 3-(2-хлороетил)-2-метил-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-он (0,011моль),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,023моль) та  $\text{KI}$  (каталітичну кількість) у метилізобутилкетоні (100мл) перемішували та нагрівали з оберненим холодильником протягом ночі, потім охолодили до кімнатної температури та розчинник випарили. Залишок промили водою та екстрагували за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Виділений органічний шар висушили, відфільтрували та розчинник випарили. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  90/10). Бажані фракції зібрали та розчинник випарили. Залишок перетворили у сіль (Е)-2-бутендіонової кислоти (2:1). Осад відфільтрували та висушили, що дало 2,3г. (47%) 3-[2-(3,4-дигідро-[1]бензотієно[3,2-с]піридин-2(1Н)-іл)етил]-2-метил-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-4-он (Е)-2-бутендіоату (2:1) (сполука 1).

Приклад В2

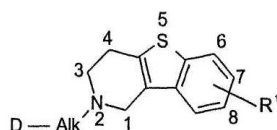
$\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,1г.) додали до розчину 1,2,3,4-тетрагідро-бензотієно[3,2-с]піридину (0,00044моль) та 3-(4-хлоробутил)-2,4(1Н,3Н)хіназоліндіону (0,100г) у метилізобутилкетоні (2мл) та результуючу реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі  $100^\circ\text{C}$ . Бажані сполуки виділили та очистили за допомогою рідинної хроматографії високого тиску (ВЕРХ) на немодифікованому силікагелі типу Kromasil Spherical (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  90/10) $\text{CH}_3\text{OH}$  (0 хвилин) 100/0/0, (10,50 хвилин) 0/100/0, (12,50 хвилин) 50/0/50, (14,00 хвилини) 0/0/100, (15,01-20,00 хвилин) 100/0/0). Чисті фракції зібрали та розчинник випарили, що дало 0,025г 3-[4-(3,4-дигідро-[1]бензотієно[3,2-с]піридин-2(1Н)-іл)бутил]-1,3-хіназолін-2,4(1Н,3Н)-діону (сполука 6).

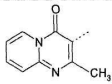
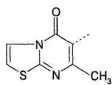
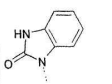
Приклад В3

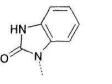
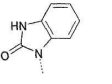
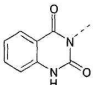
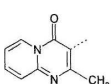
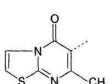
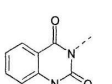
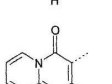
Суміш проміжної сполуки (2) (0,01моль), 2-хлоробензотіазолу (0,012моль) та  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,015моль) у етоксі етанолі (50мл) перемішували та нагрівали з оберненим холодильником протягом ночі. Реакційну суміш відфільтрували у гарячому стані та фільтрату дозволили охолонути до кімнатної температури. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  90/10). Бажані фракції зібрали та розчинник випарили. Залишок перетворили у сіль соляної кислоти (1:2). Осад відфільтрували та висушили, що дало 2,3г. дигідрохлориду N-2-бензотіазоліл-3,4-дигідро[1]бензотієно[3,2-с]піридин-2(1Н)-бутанаміну (49%) (сполука 18).

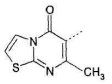
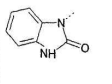
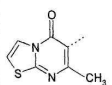
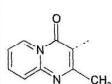
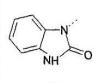
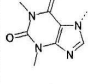
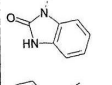
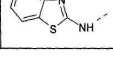
Таблиця 1

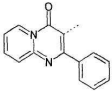
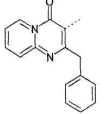
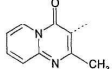
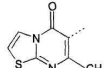
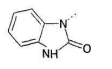
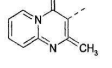
Перелік сполук формули (I), що отримані аналогічно до одного з вище наведених прикладів.



Сполу- ка №	Прикл. №	R <sup>1</sup>	Alk	D	Форма солі
1	B1	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		(E)-2-бутендіоат (2:1)
2	B1	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		(E)-2-бутендіоат (2:1)
3	B1	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		(E)-2-бутендіоат (2:1)

Сполу- ка №	Прикл. №	R <sup>1</sup>	Alk	D	Форма солі
4	B2	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		
5	B2	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		
6	B2	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		
7	B1	8-Cl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		
8	B1	8-Cl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		(E)-2-бутендіоат (2:1)
9	B1	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		HCl (1:2), H <sub>2</sub> O (1:1)
10	B1	8-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		

Сполу- ка №	Прикл. №	R <sup>1</sup>	Alk	D	Форма солі
11	B11	8-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		(E)-2-бутендіоат (1:1)
12	B1	8-Cl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		(E)-2-бутендіоат (2:1)
13	B1	8-F	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		
14	B1	8-F	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		
15	B1	8-F	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		
16	B2	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		(E)-2-бутендіоат (2:1)
17	B2	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		HCl (1:2)
18	B3	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		HCl (1:2)

Сполу- ка №	Прикл. №	R <sup>1</sup>	Alk	D	Форма солі
19	B1	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		HCl (1:2)
20	B1	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		(E)-2-бутендіоат (1:1)
21	B1	7-OCH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		HCl (1:1), H <sub>2</sub> O (1:1); (E)-2-бутендіоат (2:1)
22	B1	7-OCH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		(E)-2-бутендіоат (2:3), H <sub>2</sub> O (1:1)
23	B1	7-OCH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		(E)-2-бутендіоат (2:3)
24	B1	7-Cl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		HCl (1:2), H <sub>2</sub> O (1:1); 2-пропанолат (1:1)

### С. Фармакологічні приклади.

Приклад С1: In vitro зв'язувальна афінність для  $\alpha_2$ -рецепторів

Взаємодію сполук формули (I) з  $\alpha_2$ -рецепторами оцінювали in vitro в експериментах по зв'язуванню радіолігандів.

Загалом, низьку концентрацію радіоліганду з високою зв'язувальною афінністю до специфічного рецептора інкубували зі зразком тканини, збагаченої даним рецептором або з одержаними клітинами, що експресують клоновані рецептори людини в буферному середовищі. В процесі інкубації радіоліганд зв'язується з рецептором. Коли рівновагу зв'язування досягнуто, зв'язану рецептором радіоактивність відокремлювали від незв'язаної радіоактивності і зв'язану рецептором активність вимірювали. Взаємодію досліджуваних сполук з рецептором оцінювали в експериментах по конкурентному зв'язуванню. До інкубаційної суміші, що містить одержаний рецептор та радіоліганд додавали різні концентрації досліджуваних сполук. Зв'язування радіоліганду буде інгібуватися досліджуваною сполукою пропорційно її зв'язувальній афінності та її концентрації.

Радіоліганд, що використовувався для зв'язування  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  та  $\alpha_{2C}$  рецепторів, є <sup>3</sup>H-рауволскін, та препарат рецептору, що використовувався, - це клітина Chinese Hamster Ovary (CHO), що експресує клоновані людські  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  та  $\alpha_{2C}$  рецептори.

Всі сполуки, що наведені вище у експериментальній частині мали значення IC<sub>50</sub> (концентрація за якою 50% рецепторів є інгібованими) для кожного з трьох рецепторів принаймні 10<sup>-6</sup>М.

### D. Приклади композицій

"Активний інгредієнт" (A.I.), як використовується всюди в цих прикладах, стосується сполуки формули (I), її фармацевтично прийнятної солі або стереохімічно ізомерної форми.

#### Приклад D1: Капсули

20г A.I., 6г лаурилсульфату натрію, 56г крохмалю, 56г лактози, 0,8г колоїдного диоксида кремнію та 1,2г стеарату магнію енергій перемішували разом.

Після чого одержану сумішшю наповнювали 1000 придатних твердих желатинових капсул, кожна з яких містила 20мг A.I.

#### Приклад D2: Таблетки, що покриті оболонкою

##### Приготування ядра таблетки.

Суміш 100г A.I., 570г лактози і 200г крохмалю ретельно змішували і після чого зволожували розчином 5г додецилсульфату натрію і 10г полівінілпірролідону в приблизно 200мл води. Вологу порошок суміш просіювали, висушували і просіювали знову. Потім додавали 100г мікрокристалічної целюлози і 15г гідрованого рослинного масла. Все ретельно перемішували і пресували в таблетки, одержуючи 10000 таблеток, кожна з яких містила 10мг активного інгредієнту.

##### Покриття.

До розчину 10г метилцелюлози в 75мл денатурованого етанолу додавали розчин 5г етилцелюлози в 150мл дихлорметану. Потім додавали 75мл дихлорметану і 2,5мл 1,2,3-пропантриолу. 10 Грамів поліетилєнгліколу розплавляли і розчиняли в 75мл дихлорметану. Останній розчин додавали до попереднього і потім додавали 2,5г октадеканоата магнію, 5г полівінілпірролідону і 30мл концентрованої суспензії барвника і все гомогенізували. Отриманою таким чином сумішшю вкривали ядро таблетки в апаратах для покриття.

#### Приклад D3: Оральний розчин

9г метил 4-гідроксибензоату і 1г пропіл 4-гідроксибензоату розчиняли в 4л киплячої очищеної води. В 3л цього розчину розчиняли спочатку 10г 2,3-дигідроксибутандіонової кислоти, а потім 20г A.I. Останній розчин об'єднували з залишковою частиною попереднього розчину і, крім того, додавали 12л 1,2,3-пропантриолу і 3л 70% розчину сорбітолу. 40 Грамів сахарину натрію розчиняли в 0,5л води і додавали 2мл малинової та 2мл



аґрусової есенції. Останній розчин об'єднували з попереднім, додавали воду q.s. до об'єму 20л, отримуючи оральний розчин, що містить 5мг активного інгредієнту в 1 повній чайній ложці (5мл). Отриманим розчином наповнювали придатні ємності.

Приклад D4: Розчин для ін'єкцій

1,8 Грамів метил 4-гідроксибензоату і 0,2г пропіл 4-гідрокси-бензоату розчиняли в приблизно 0,5л киплячої води для ін'єкцій. Після охолодження до приблизно 50°C додавали при перемішуванні 4г молочної кислоти, 0,05г пропіленгліколю і 4г A.I. Розчин охолоджували до кімнатної температури і добавляли воду для ін'єкцій q.s. до 1л, одержуючи розчин, що містить 4мг/мл A.I. Розчин стерилізували фільтрацією і наповнювали стерильні ємності.