



УКРАЇНА

(19) UA (11) 81918 (13) C2

(51) МПК

C07D 211/58 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

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

(54) ЗАМІЩЕНІ ПОХІДНІ 1,4-ДИПІПЕРИДИН-4-ІЛПІПЕРАЗИНУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК НЕЙРОКІНІНОВИХ АНТАГОНІСТІВ

1

2

(21) а200502652

(22) 07.10.2003

(24) 25.02.2008

(86) РСТ/ЕР03/50697, 07.10.2003

(31) РСТ/ЕР02/11328

(32) 08.10.2002

(33) ЕР

(31) РСТ/ЕР02/14836

(32) 23.12.2002

(33) ЕР

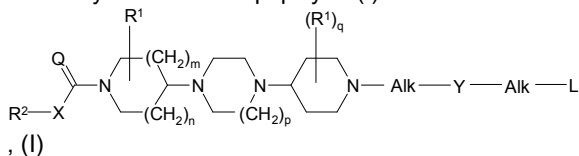
(72) ЯНССЕНС ФРАНС ЕДУАРД, ВЕ/ВЕ, СОММЕН  
ФРАНСУА МАРІЯ, ВЕ/ВЕ, ДЕ БЕК БЕНУА  
КРИСТІАН АЛЬБЕРТ ХІСЛЕН, ВЕ/ВЕ, ЛЕЕНАРТС  
ЙОЗЕФ ЕЛІЗАБЕТ, ВЕ/ВЕ, ВАН РООСБРЕК ІВ  
ЕМІЛЬ МАРІЯ, ВЕ/ВЕ, ДІЛС ГАСТОН СТАНІСЛАС  
МАРСЕЛЛА, ВЕ/ВЕ

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В.

(56) WO 97/16440 A 09.05.1997

(57)

1. Сполука загальної формули (I)



(I)

її фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні  
або основно-адитивні солі, її стереохімічно  
ізомерні форми, її N-оксидна форма і її проліки,  
де:п являє собою ціле число, яке дорівнює 0,  
1 або 2;т являє собою ціле число, яке дорівнює 1  
або 2, за умови, що якщо т дорівнює 2, то п  
дорівнює 1;р являє собою ціле число, яке дорівнює 1  
або 2;Q являє собою O або NR<sup>3</sup>;X являє собою ковалентний зв'язок або  
двовалентний радикал формули -O-, -S- або -NR<sup>3</sup>-;кожен R<sup>3</sup> незалежно один від одного  
являє собою водень або алкіл;кожен R<sup>1</sup> незалежно один від одного  
вибраний з групи, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>1</sup>-алкіл і ді(Ar<sup>1</sup>)алкіл;q являє собою ціле число, яке дорівнює 0  
або 1;R<sup>2</sup> являє собою алкіл, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>2</sup>-алкіл, Het<sup>1</sup>  
або Het<sup>1</sup>-алкіл;Y являє собою ковалентний зв'язок або  
двовалентний радикал формули -C(=O)- або -SO<sub>2</sub>-;кожен Alk являє собою, незалежно один  
від одного, ковалентний зв'язок; двовалентний  
прямий або розгалужений, насичений або  
ненасичений вуглеводневий радикал, що містить  
від 1 до 6 атомів вуглецю; або циклічний  
насичений або ненасичений вуглеводневий  
радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю;  
кожен радикал необов'язково заміщений на  
одному або декількох атомах вуглецю одним або  
кількома алкіл-, феніл-, галоген-, ціано-, гідрокси-,  
форміл- і амінорадикалами;L вибраний з групи, що містить водень,  
алкілокси, Ar<sup>3</sup>-окси, алкілоксикарбоніл, моно- і  
ді(алкіл)аміно, моно- і ді(Ar<sup>3</sup>)аміно, моно- і  
ді(алкілоксикарбоніл)аміно, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>3</sup>-карбоніл, Het<sup>2</sup> і  
Het<sup>2</sup>-карбоніл;Ar<sup>1</sup> являє собою феніл, необов'язково  
заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен з яких  
незалежно один від одного вибраний з групи, що  
містить галоген, алкіл, ціано, амінокарбоніл і  
алкілокси;Ar<sup>2</sup> являє собою нафталініл або феніл,  
кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3  
замісниками, кожен з яких незалежно один від  
одного вибраний з групи, що містить галоген,  
нітро, аміно, моно- і ді(алкіл)аміно, ціано, алкіл,  
гідрокси, алкілокси, карбоксил, алкілоксикарбоніл,  
амінокарбоніл і моно- і ді(алкіл)амінокарбоніл;

(13) C2

(11) 81918

(19) UA

$Ar^3$  являє собою нафталініл або феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен з яких незалежно один від одного вибраний з групи, що містить алкілокси, алкіл, галоген, гідрокси, піридиніл, морфолініл, піролідиніл, імідазо[1, 2-а]піридиніл, морфолінілкарбоніл, піролідинілкарбоніл, аміно і ціано;

$Het^1$  являє собою моноциклічний гетероциклічний радикал, вибраний з групи, що містить піроліл, піразоліл, імідазоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, тіадіазоліл, ізотіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл і піридазиніл; або біциклічний гетероциклічний радикал, вибраний з групи, що містить хінолініл, хіноксалініл, індоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіазоліл, бензізотіазоліл, бензофураніл і бензотієніл; кожен гетероциклічний радикал необов'язково може бути заміщений на будь-якому атомі радикалом, вибраним з групи, що містить галоген або алкіл;

$Het^2$  являє собою моноциклічний гетероциклічний радикал, вибраний з групи, що містить піролідиніл, діоксоліл, імідазолідиніл, піразолідиніл, піперидиніл, морфолініл, дитіаніл, тіоморфолініл, піперазиніл, імідазолідиніл, тетрагідрофураніл, 2H-піроліл, піролініл, імідазолініл, піразолініл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, тiazоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, тіадіазоліл, ізотіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл і триазиніл; або біциклічний гетероциклічний радикал, вибраний з групи, що містить бензопіперидиніл, хінолініл, хіноксалініл, індоліл, ізоіндоліл, хроменіл, бензімідазоліл, імідазо[1,2-а]піридиніл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіазоліл, бензізотіазоліл, бензофураніл і бензотієніл; кожен радикал необов'язково заміщений одним або кількома радикалами, вибраними з групи, що містить  $Ar^1$ ,  $Ar^1$ -алкіл, галоген, гідрокси, алкіл, піперидиніл, піроліл, тієніл, оксо, алкілокси, алкілоксіалкіл і алкілоксикарбоніл; і

алкіл являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; або циклічні насичені вуглеводневі радикали, що містять від 3 до 6 атомів вуглецю; кожен радикал необов'язково заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або кількома радикалами, вибраними з групи, що містить феніл-, галоген-, ціано-, оксо-, гідрокси-, форміл- і амінорадикали.

2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що

n дорівнює 1;  
m дорівнює 1;  
p дорівнює 1;  
Q являє собою O;  
X являє собою ковалентний зв'язок;  
кожен  $R^1$  являє собою  $Ar^1$  або  $Ar^1$ -алкіл;  
q дорівнює 0 або 1;  
 $R^2$  являє собою  $Ar^2$ ;

Y являє собою ковалентний зв'язок або двовалентний радикал формули  $-C(=O)-$  або  $-SO_2-$ ; кожен Alk являє собою, незалежно один від одного, ковалентний зв'язок; двовалентний

прямий або розгалужений, насичений або ненасичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений або ненасичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю; кожен радикал необов'язково заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або кількома феніл-, галоген-, ціано-, гідрокси-, форміл- і амінорадикалами;

L вибраний з групи, що містить водень, алкілокси,  $Ar^3$ -окси, алкілоксикарбоніл, моно- і ді(алкіл)аміно, моно- і ді( $Ar^3$ )аміно,  $Ar^3$  і  $Het^2$ ;

$Ar^1$  являє собою феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 алкілрадикалами;

$Ar^2$  являє собою феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 алкілрадикалами;

$Ar^3$  являє собою феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен з яких незалежно один від одного вибраний з групи, що містить алкілокси, алкіл, галоген, гідрокси, піридиніл, морфолініл, піролідиніл, імідазо[1,2-а]піридиніл, морфолінілкарбоніл, піролідинілкарбоніл, аміно і ціано;

$Het^2$  являє собою моноциклічний гетероциклічний радикал, вибраний з групи, що містить піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, фураніл, тієніл, ізоксазоліл, тiazоліл, тіадіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл і піридазиніл; або біциклічний гетероциклічний радикал, вибраний з групи, що містить бензопіперидиніл, хінолініл, хіноксалініл, індоліл, хроменіл і бензімідазоліл; кожен радикал необов'язково заміщений одним або кількома радикалами, вибраними з групи, що містить  $Ar^1$ ,  $Ar^1$ -алкіл, галоген, гідрокси, алкіл, піперидиніл, піроліл, тієніл, оксо і алкілоксикарбоніл; і

алкіл являє собою прямий вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, необов'язково заміщений одним або кількома галогенрадикалами.

3. Сполука за будь-яким з пп. 1-2, яка **відрізняється** тим, що  $R^1$  являє собою  $Ar^1$ -метил і приєднаний у положенні 2, або  $R^1$  являє собою  $Ar^1$  і приєднаний у положенні 3.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що  $R^2-X-C(=Q)$ -фрагмент являє собою 3,5-ди(трифторметил)фенілкарбоніл.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 для застосування як лікарського засобу.

6. Лікарський засіб для лікування нейрокінінопосередкованих станів, який містить сполуку за будь-яким з пп. 1-4.

7. Лікарський засіб для лікування блювання, депресії, станів тривоги, болю, панкреатиту, розладів сечовипускання, зокрема гіперфункції сечового міхура, і синдрому подразненого кишечника (IBS), який містить сполуку за п. 6.

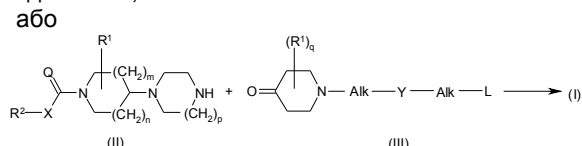
8. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій і як активний інгредієнт терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-4.

9. Фармацевтична композиція за п. 8, яка **відрізняється** тим, що вона знаходиться у формі, придатній для орального введення.

10. Спосіб отримання композиції за будь-яким з пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятний носій однорідно змішують з терапевтично ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-4.

11. Спосіб отримання сполуки формули (I), який **відрізняється** тим, що

а) кінцеву сполуку формули (I) отримують N-гідроалкілюванням проміжної сполуки формули (II), де  $R^1$ ,  $R^2$ , X, Q, m, n, p і q приймають значення, визначені у формулі (I), з N-заміщеним піперидином формули (III), де  $R^1$ , Alk, Y, L і q приймають значення, визначені у формулі (I), у реакційноінертному розчиннику і в присутності відновника;

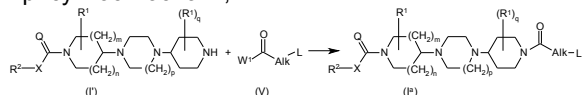


;

б) кінцеву сполуку формули (I) отримують перетворенням сполук формули (I) одна в одну згідно з добре відомими у даній області реакціями перетворення; і, додатково, перетворенням сполук формули (I) у кислотно-адитивну сіль обробкою кислотою або у основно-адитивну сіль обробкою основою, або навпаки, кислотно-адитивна сольова форма може бути перетворена у вільну основу обробкою лугом, або основно-адитивна сіль може бути перетворена у вільну кислоту обробкою кислотою; і отриманням N-оксиду і/або його стереохімічно ізомерних форм.

12. Спосіб отримання сполуки формули (I), формули (I<sup>a</sup>), формули (I<sup>b</sup>) або формули (I<sup>c</sup>), який **відрізняється** тим, що

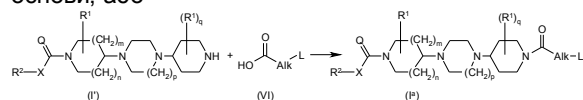
а) кінцеву сполуку формули (I<sup>a</sup>) отримують ацилюванням кінцевої сполуки формули (I'), де  $R^1$ ,  $R^2$ , X, Q, m, n, p і q приймають значення, визначені у формулі (I), за допомогою ацильної сполуки формули (V), де Alk і L приймають значення, визначені у формулі (I), і  $W^1$  являє собою відхідну групу, у реакційноінертному розчиннику і в присутності основи,



; або

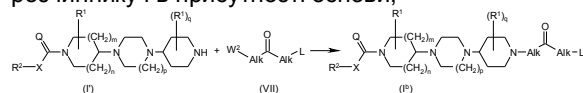
б) кінцеву сполуку формули (I<sup>a</sup>) отримують реакцією каталізованого основою нуклеофільного приєднання кінцевої сполуки формули (I'), де  $R^1$ ,  $R^2$ , X, Q, m, n, p і q приймають значення, визначені у формулі (I), до карбонової кислоти формули (VI), де Alk і L приймають значення, визначені у формулі (I), або до її складного ефіру, у

реакційноінертному розчиннику і в присутності основи, або



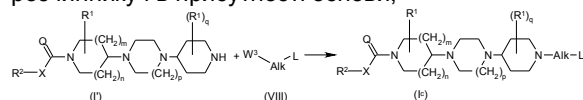
; або

с) кінцеву сполуку формули (I<sup>b</sup>) отримують реакцією каталізованого основою нуклеофільного приєднання кінцевої сполуки формули (I'), де  $R^1$ ,  $R^2$ , X, Q, m, n, p і q приймають значення, визначені у формулі (I), до сполуки формули (VIII), де Alk і L приймають значення, визначені у формулі (I), і  $W^2$  являє собою відхідну групу, у реакційноінертному розчиннику і в присутності основи,



; або

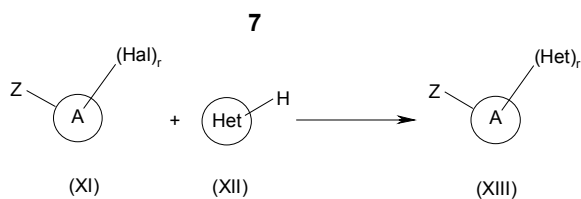
д) кінцеву сполуку формули (I<sup>c</sup>) отримують гідроамінуванням/гідроалкілюванням кінцевої сполуки формули (I'), де  $R^1$ ,  $R^2$ , X, Q, m, n, p і q приймають значення, визначені у формулі (I), за допомогою сполуки формули (VIII), де Alk і L приймають значення, визначені у формулі (I), і  $W^3$  являє собою відхідну групу, у реакційноінертному розчиннику і в присутності основи,



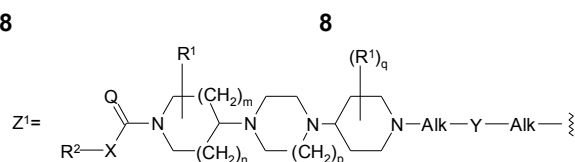
; або

е) кінцеву сполуку формули (I) отримують перетворенням сполук формули (I) одна в одну згідно з добре відомими у даній області реакціями перетворення; і, додатково, перетворенням сполук формули (I) у кислотно-адитивну сіль обробкою кислотою або у основно-адитивну сіль обробкою основою, або навпаки, кислотно-адитивна сольова форма може бути перетворена у вільну основу обробкою лугом, або основно-адитивна сіль може бути перетворена у вільну кислоту обробкою кислотою; і отриманням N-оксиду і/або його стереохімічно ізомерних форм.

13. Спосіб отримання сполуки формули (XIII), який **відрізняється** тим, що сполука формули (XI), де A являє собою арил або гетероарил, Z може бути будь-яким фрагментом, краще фрагментом  $Z^1$ , як визначено нижче, де кожен замісник приймає значення, визначені у формулі (I), Hal являє собою галоген і r являє собою ціле число, що змінюється від 1 до числа, рівного числу доступних атомів вуглецю в арилі або у гетероарильному фрагменті A, піддають взаємодії з ненасиченим гетероарилем Het формули (XII) у присутності каталітичних кількостей  $\text{Pd(OAc)}_2$  і 1,3-бис-дифенілфосфінопропану, у присутності придатної основи, краще  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  або  $\text{K(ACo)}$ , у реакційноінертному полярному розчиннику,



**81918**



14. Спосіб за п. 13, в якому Hal являє собою бром або йод, А являє собою феніл або піридиніл, Z являє собою  $Z^1$  і Het є вибраним з групи, що містить імідазо[1,2-а]піридиніл, піроліл і тієніл.

Даний винахід стосується похідних 1,4-дипіридин-4-ілпіперазину, що мають нейрокінінову антагоністичну активність, зокрема,  $NK_1$ -антагоністичну активність, їх отримання, композицій, що містять означені сполуки, а також їх застосування як лікарських засобів, зокрема, для лікування блювоти, стану тривоги, депресії, панкреатиту та ISB (синдром подразненого кишечника).

Нейрокініни належать до групи коротких пептидів, широко розподілених у центральній і периферичній нервовій системі ссавців [Bertrand and Geppetti, Trends Pharmacol. Sci. 17:255-259 (1996); Lundberg, Can. J. Physiol. Pharmacol. 73:908-914 (1995); Maggi, Gen. Pharmacol. 26:911-944 (1995); Regoli et al., Pharmacol. Rev. 46 (1994)]. Вони містять спільну С-кінцеву послідовність Phe-Haa-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>. Вважається, що нейрокініни, що звільняються з периферичних чутливих нервових закінчень, включаються до нейрогенного запалення. У спинному мозку/центральної нервовій системі нейрокініни можуть відігравати роль у передачі/відчутті болю і у деяких автономних рефлексів і поведінкових реакцій. Три основних нейрокініни являють собою речовину Р (SP), нейрокінін А ( $NK_A$ ) і нейрокінін В ( $NK_B$ ) з переважною спорідненістю до трьох різних підтипів рецепторів, названих  $NK_1$ ,  $NK_2$  і  $NK_3$ , відповідно. Однак функціональне вивчення на клонованих рецепторах свідчить про сильну функціональну перехресну взаємодію між 3 нейрокінінами і їх відповідними рецепторами [Maggi and Schwartz, Trends Pharmacol. Sci. 18:351-355 (1997)].

Видові відмінності у структурі  $NK_X$ -рецепторів відповідальні за відмінності у ефективності  $NK_1$ -антагоністів по відношенню до видів (Maggi, Gen. Pharmacol. 26:911-944 (1995); Regoli et al., Pharmacol. Rev. 46(4):551-599 (1994)).  $NK_1$ -рецептор людини дуже схожий на  $NK_1$ -рецептор морських свинок і піщанок, але значно відрізняється від  $NK_1$ -рецептора гризунів. Розробка нейрокінінових антагоністів призвела на сьогоднішній день до серії пептидних сполук, з аналізу яких можна зробити висновок, що вони є метаболічно занадто лабільні для застосування як фармацевтично активних речовин [Longmore J. et al., DN&P 8(1):5-23 (1995)].

Нейрокініни беруть участь у реакціях, асоційованих з блювотою, станом тривоги

(зв'язаних зі стресом), запальними реакціями, скороченням гладкого м'язу і відчуттям болю. Нейрокінінові антагоністи розробляють для наступних показань: блювота, стан тривоги і депресія, синдром подразненого кишечника (IBS), розлади циркадного ритму, вісцеральний біль, нейрогенне запалення, астма, порушення сечовипускання і чутливість до болю.

#### Блювота

Нудота і блювота відносяться до найбільш виснажуючих побічних ефектів ракової хіміотерапії. Вони знижують якість життя і можуть викликати у пацієнтів затримку прийому або відмову від потенційно корисного лікарського засобу [Kris et al., J. Clin. Oncol., 3:1379-1384 (1985)]. Частота, інтенсивність і тип блювоти визначаються різними чинниками, такими як хіміотерапевтичний засіб, доза і шлях введення. Звичайно швидка або гостра блювота починається протягом перших 4 годин після проведення хіміотерапії, досягаючи максимуму у період від 4 годин до 10 годин, і знижується у період від 12 до 24 годин. Відкладена блювота (що розвивається через 24 години і продовжується аж до 3-5 днів після хіміотерапії) спостерігається при прийомі більшості "високоблювотних" хіміотерапевтичних лікарських засобів [рівень 4 і 5 згідно з Hesketh et al., J. Clin. Oncol. 15:103 (1997)]. У людей дані "високоблювотні" протиракові терапії, що включають цисплатин, викликають гостру блювоту у >98% і відкладену блювоту у 60-90% ракових хворих.

Досліди на тваринних моделях з хіміотерапії на прикладі викликані цисплатиною блювоти у африканських тхорів [Rudd and Naylor, Neuropharmacology 33:1607-1608 (1994); Naylor and Rudd, Cancer. Surv. 21:117-135 (1996)], дали змогу успішно завбачити клінічну ефективність антагоністів 5-HT<sub>3</sub>-рецепторів. Хоча дане відкриття призвело до успішної терапії при лікуванні нудоти у ракових хворих, викликані хіміотерапією і опромінюванням, 5-HT<sub>3</sub>-антагоністи, такі як ондансетрон і гранісетрон (ні той ні інший не зв'язані з дексаметазоном), є ефективними у регулюванні гострої блювотної фази (перші 24 години), але можуть тільки зменшити розвиток відкладеної фази (>24 години) зі слабкою ефективністю [De Mulder et al., Annals of Internal Medicine 113:834-840 (1990); Roila, Oncology 50:163-167 (1993)]. Всупереч даним з сучасних

найбільш ефективних терапій для попередження як гострої, так і відкладеної блювоти, аж до 50% пацієнтів страждають від відкладеної блювоти і/або нудоти [Antiemetic Subcommittee, *Annals Oncol.* 9:811-819 (1998)].

У протилежність 5-HT<sub>3</sub>-антагоністам, NK<sub>1</sub>-антагоністи, такі як CP-99994 [Piedimonte et al., *L. Pharmacol. Exp. Ther.* 266:270-273 (1993) і апрепітант (також відомий як MK-869 або L-754030; Kramer et al., *Science* 281:1640-1645 (1998); Rupniak and Kramer, *Trends Pharmacol. Sci.* 20:1-12 (1999)] показані зараз для інгібування не тільки гострої, але також і відкладеної фази блювоти у тварин, викликаній цисплатином [Rudd et al., *Br. J. Pharmacol.* 119:931-936 (1996); Tattersall et al., *Neuropharmacology* 39:652-663 (2000)]. NK<sub>1</sub>-антагоністи також продемонстровані для зниження "відкладеної" блювоти у людини при відсутності супутньої терапії [Cocquyt et al., *Eur. J. Cancer* 37:835-842 (2001); Navari et al., *N. Engl. J. Med.* 340:190-195 (1999)]. Окрім того, при введенні разом з дексаметазоном і 5-HT<sub>3</sub>-антагоністами, NK<sub>1</sub>-антагоністи (такі як MK-869 і CJ-11974, також відомий як езлопітант) були рекомендовані для отримання додаткових ефектів у запобіганні гострій блювоті [Campos et al., *J. Clin. Oncol.* 19:1759-1767 (2001); Hesketh et al., *J. Clin. Oncol.* 17:338-343 (1999)].

Центральні нейрокінінові NK<sub>1</sub>-рецептори відіграють головну роль у регулюванні блювоти. NK<sub>1</sub>-антагоністи є активними проти широкого набору стимуляторів блювоти [Watson et al., *Br. J. Pharmacol.* 115:84-94 (1995); Tattersall et al., *Neuropharmacol.* 35:1121-1129 (1996); Megens et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1-14 (2002)]. Вважають, що дані сполуки діють блокуванням центральних NK<sub>1</sub>-рецепторів у ядрі одиночного шляху (*nucleus tractus solitarius*). Окрім NK<sub>1</sub>-антагонізму проникність ЦНС (CNS) являє собою таким чином необхідне як умову для проявлення протиблювотної активності даних сполук. Викликана лоперамідом блювота у африканських тхорів може бути "використана як швидка і достовірна скринінгова модель для визначення протиблювотної активності NK<sub>1</sub>-антагоністів. Подальша оцінка їх терапевтичної сили у лікуванні як гострої, так і уповільненої (відкладеної) фаз блювоти, викликаній цисплатином, була продемонстрована на використаній моделі африканського тхора [Rudd et al., *Br. J. Pharmacol.* 119:931-936 (1994)]. На даній моделі досліджується як "гостра", так і "відкладена" блювота після введення цисплатину, яка виражається у вигляді її чутливості до антагоністів 5-HT<sub>3</sub>-рецепторів, глюкокортикоїдів [Sam et al., *Eur. J. Pharmacol.* 417:231-237 (2001)] та інших фармакологічних навантажень. Малоімовірно, що будь-який майбутній протиблювотний засіб буде клінічно ухвалений, якщо тільки він не буде ефективним у лікуванні як "гострої", так і "відкладеної" фаз блювоти.

Депресія і стан тривоги

Депресія являє собою один із найзагальніших афективних розладів сучасного суспільства з високим і все зростаючим поширенням, особливо серед більш молодшої частини населення. Згідно з

сучасними оцінками, поширеність глибокої депресії протягом життя (MDD, DSM-IV) складає 10-25% серед жінок і 5-12% серед чоловіків, причому у приблизно 25% пацієнтів MDD протягом життя рецидивує без повного між нападами одужання і накладається на дистимічний розлад. Існує висока спільна поширеність депресії з іншими психічними розладами, і особливо серед більш молодого населення, сильно зв'язана зі зловживанням наркотиками і алкоголем. Через те, що депресія в основному вражає населення віком від 18 до 44 років, тобто найбільш працездатне населення, очевидно, що все це накладає великий тягар відповідальності на людей, сім'ї і на суспільство в цілому.

Серед терапевтичних можливостей найбільш ефективною безперечно є терапія з використанням антидепресантів. Велика кількість антидепресантів була розроблена і випущена на ринок протягом останніх 40 років. Проте жоден з сучасних антидепресантів не задовольняє усім критеріям ідеального лікарського засобу (високотерапевтична і профілактична ефективність, швидкий початок дії, достатньо задовільна короточасна і довгочасна безпека, проста і сприятлива фармакокінетика) або має побічні ефекти, які тим чи іншим чином обмежують їх застосування у всіх групах або підгрупах пацієнтів, що страждають депресією.

Оскільки зараз не існують, а також не очікуються методи лікування причини депресії, немає ніяких антидепресантів, ефективних для більш ніж 60-70% пацієнтів, тому розробка нового антидепресанта, який може перебороти будь-який з недоліків доступних лікарських засобів, виправдана.

Деякі факти вказують на включення SP у стан тривоги, пов'язаний зі стресом. Центральна ін'єкція SP викликає кардіо-васкулярну відповідь, схожу з класичною реакцією "боротьба або вступ", що фізіологічно характеризується васкулярною дилатацією у скелетних м'язах і зменшенням мезентеріального і ниркового кровотоку. Дана кардіоваскулярна реакція супроводжується поведінковою відповіддю, що спостерігається у гризунів після отруйних подразників або стресу [Culman and Unger, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 73:885-891 (1995)]. У мишей центрально введені NK<sub>1</sub>-антагоністи і антагоністи являють собою анксиогенні і анксиолітичні засоби, відповідно [Teixeira et al., *Eur. J. Pharmacol.* 311:7-14 (1996)]. Здатність NK<sub>1</sub>-антагоністів інгібувати сильний вплив, викликаний SP [або електричним шоком; Ballard et al., *Trends Pharmacol. Sci.* 17:255-259 (2001)], могла б відповідати даній антидепресантній/анксиолітичній активності, тому що у випадку піщанок сильні впливи відіграють роль сигналів тривоги або попереджувальних сигналів для особин, що належать до одного виду.

NK<sub>1</sub>-рецептор широко розповсюджений у лімбичній системі і тривого-провідних шляхах головного мозку, що включають мигдалевидне тіло, гіпокамп, перегородку, гіпоталамус і періакведуктальну сіру речовину. Крім того, речовина P вивільняється у центральній нервовій системі у відповідь на травматичні або отруйні

подразники, і нейротрансмісія, асоційована з речовиною Р, може давати внесок або бути включеною в стан тривоги, страху і в емоційні розлади, які супроводжують афективні порушення, такі як депресія і тривога. Підтвердженням даної точки зору служать зміни у вмісті речовини Р у дискретних ділянках мозку у відповідь на стресові подразники [Brodin et al., *Neuropeptides* 26:253-260 (1994)].

Центральна ін'єкція міметиків (агоністів) речовини Р викликає ряд захисних поведінкових і кардіоваскулярних змін, що включають вироблення реакції антипатії до даного місця [Elliott, *Exp. Brain. Res.* 73:354-356 (1988)], посилений акустичний старт-рефлекс [Krase et al., *Behav. Brain. Res.* 63:81-88 (1994)], дистресові вокалізації, видільну реакцію [Kramer et al., *Science* 281: 1640-1645 (1998)] і тривогу на підвищене замішання [Aguilar and Brandao, *Physiol. Behav.* 60:1183-1186 (1996)]. Дані сполуки не змінювали рухову активність і координацію на роторному апараті або здатність пересуватися при активізації у клітці. Зниження регулювання біосинтезу речовини Р відбувається у відповідь на введення відомих анксиолітичних і антидепресантних лікарських засобів [Brodin et al., *Neuropeptides* 26:253-260 (1994); Shirayama et al., *Brain. Res.* 739:70-78 (1996)]. Аналогічно, реакція вокалізації у морських свинок, що викликана центрально введенням NK<sub>1</sub>-антагоністом, може бути придушена (інгібована) антидепресантами, такими як іміпрамін і флуоксетин, а також за допомогою L-733060, NK<sub>1</sub>-антагоніста. Приведені дослідження забезпечують доказ, який підтверджує, що блокада центральних NK<sub>1</sub>-рецепторів може інгібувати фізіологічний стрес способом, схожим з впливом антидепресантів і анксиолітиків [Rupniak and Kramer, *Trends Pharmacol. Sci.* 20:1-12 (1999)], але без побічних ефектів даних лікарських засобів. Приведене припущення підтверджується даними, які показують, що апрепітант являє собою клінічно ефективний антидепресант зі значною анксиолітичною активністю у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому досліді [Kramer et al., *Science* 281:1640-1645, (1998)].

#### Синдром подразненого кишечника (ISB)

Для пацієнтів з синдромом подразненого кишечника характерна знижена якість життя, і вони інтенсивно використовують джерела охорони здоров'я у пошуках кращих "вирішень" (що включають необхідність повторних досліджень або навіть хірургії). Хоча дані пацієнти страждають від "легкого" розладу (іншими словами, вони не померуть або отримають значні ускладнення), але проте вони створюють значне економічне навантаження за рахунок інтенсивного використання джерел охорони здоров'я і відсутності на роботі.

Був опублікований прийнятний ряд доклінічних публікацій про роль NK<sub>1</sub>-рецепторів у прояві вісцерального болю. При використанні мишей без NK<sub>1</sub>-рецепторів і NK<sub>1</sub>-антагоністів на моделях тварин, різні групи дослідників показали важливу роль, яку здійснюють NK<sub>1</sub>-рецептори в гіпералгезії і вісцеральному болю. Розподіл NK<sub>1</sub>-рецепторів і

речовини Р відіграє більш важливу роль для прояву вісцерального, аніж соматичного болю. Фактично більш ніж 80% вісцеральних первинних аферентів містять речовину Р у порівнянні з 25% шкірних аферентів. NK<sub>1</sub>-рецептори включаються також у моторику шлунково-кишкового тракту [Tonini et al., *Gastroenterol.* 120:938-945 (2001); Okano et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 298:559-564 (2001)]. Через зазначену подвійну роль як у моториці шлунково-кишкового тракту, так і у прояві больового синдрому, вважають, що NK<sub>1</sub>-антагоністи мають потенціал для зменшення інтенсивності синдромів у пацієнтів, що страждають IBS.

#### Панкреатит

Припускалося, що речовина Р, як один з двох головних нейропептидів, що включені у нейрогенне запалення і діють через NK<sub>1</sub>-рецептор, відіграє важливу протизапальну роль у регулюванні тяжкості гострого панкреатиту і легеневого ушкодження, зв'язаного з панкреатитом. Послаблена легенева функція при тяжких гострих панкреатитах є головною причиною розповсюдженості захворювання і смертності у даному стані. Це було чітко продемонстровано при використанні NK<sub>1</sub>-мишей [Bhatia et al., *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 95(8):4760-4765 (1998)]. Також було показано, що делеція гену препротахікініну-А захищає мишей від гострого панкреатиту [Bhatia et al., *American J. of Physiology* 284 (5):G380-G386 (2003)]. Крім того, були опубліковані дослідження, які вказують на те, що NK<sub>1</sub>-антагоністи (наприклад, CP-96345 і CP-99994) можуть відігравати роль при лікуванні панкреатиту, наприклад, впливати на інтенсивність, тривалість і частоту болю у пацієнтів, що страждають від хронічного панкреатиту [Maa et al., *American J. of Physiology* 279:G726-G732 (2000); Grady et al., *British J. of Pharmacology* 130 (3):505-512 (2000); Vera-Portocarrero et al., *Anesthesiology* 98 (2):474-484 (2003) and Shrikhande et al., *Pain* 91(3):209-217 (2001)].

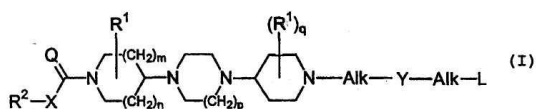
#### Попередній рівень техніки

Сполуки, що містять 1-піперидин-4-ілпіперазинільний фрагмент, були опубліковані в [WO 97/16440-A1, опублікованій May 9, 1997 by Janssen Pharmaceutica N.V.], для застосування як антагоністів речовини Р, в [WO 02/32867, опублікованій April 25, 2002 by Glaxo Group Ltd.], по відношенню до їх специфічних переваг як нейрокінінових антагоністів (конкретніше, були розкриті амідні похідні 4-піперазин-1-ілпіперидин-1-карбонової кислоти), у [WO 01/30348-A1, опублікованій May 3, 2001 by Janssen Pharmaceutica N.V.], для застосування як антагоністів речовини Р з метою впливу на циркадну часову систему і у [WO 02/062784-A1, опублікованій August 15, 2002 by Hoffman-La Roche AG], для застосування як антагоністів нейрокінінових 1-рецепторів.

Сполуки даного винаходу відрізняються від сполук рівня техніки заміщенням піперазинільного фрагменту, являючи собою заміщену піперидинільну групу, а також їх підвищеною здатністю як сильнодіючих, орально і центрально активних нейрокінінових антагоністів

терапевтичного значення, особливо для лікування блювоти, тривожного стану і депресії, синдрому подразненого кишечника (IBS), розладів циркадного ритму, вісцерального болю, нейрогенного запалення, астми, порушень сечовипускання і больового синдрому.

Даний винахід стосується нових похідних 1,4-дипіперидин-4-іліпіперазину загальної формули (I),



їх фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних або основно-адитивних солей, їх стереохімічно ізомерних форм, їх N-оксидної форми і їх проліків, де:

n являє собою ціле число, яке дорівнює 0, 1 або 2;

m являє собою ціле число, яке дорівнює 1 або 2, за умови, що якщо m дорівнює 2, то n дорівнює 1;

p являє собою ціле число, яке дорівнює 1 або 2;

Q являє собою O або NR<sup>3</sup>;

X являє собою ковалентний зв'язок або двовалентний радикал формули -O-, -S- або -NR<sup>3</sup>-; кожен R<sup>3</sup> незалежно один від одного являє собою водень або алкіл;

кожен R<sup>1</sup> незалежно один від одного вибраний з групи, що містить Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>1</sup>-алкіл і ді(Ar<sup>1</sup>)-алкіл;

q являє собою ціле число, яке дорівнює 0 або 1;

R<sup>2</sup> являє собою алкіл, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>2</sup>-алкіл, Het<sup>1</sup> або Het<sup>1</sup>-алкіл;

Y являє собою ковалентний зв'язок або двовалентний радикал формули -C(=O)- або -SO<sub>2</sub>-;

кожен Alk являє собою, незалежно один від одного, ковалентний зв'язок; двовалентний прямий або розгалужений, насичений або ненасичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений або ненасичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю; кожен радикал необов'язково заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або кількома алкіл-, феніл-, галоген-, ціано-, гідрокси-, форміл- і амінорадикалами;

L вибраний з групи, що містить водень, алкілокси, Ar<sup>3</sup>-окси, алкілоксикарбоніл, моно- і ді(алкіл)аміно, моно- і ді(Ar<sup>3</sup>)аміно, моно- і ді(алкілоксикарбоніл)аміно, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>3</sup>-карбоніл, Het<sup>2</sup> і Het<sup>2</sup>-карбоніл;

Ar<sup>1</sup> являє собою феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен з яких незалежно один від одного вибраний з групи, що містить галоген, алкіл, ціано, амінокарбоніл і алкілокси;

Ar<sup>2</sup> являє собою нафталініл або феніл, кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен з яких незалежно один від одного вибраний з групи, що містить галоген, нітро, аміно, моно- і ді(алкіл)аміно, ціано, алкіл, гідрокси, алкілокси, карбоксил, алкілоксикарбоніл, амінокарбоніл і моно- і ді(алкіл)амінокарбоніл;

Ar<sup>3</sup> являє собою нафталініл або феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен з яких незалежно один від одного вибраний з групи, що містить алкілокси, алкіл, галоген, гідрокси, піридиніл, морфолініл, піролідиніл, імідазо[1,2-a]піридиніл, морфолінілкарбоніл, піролідинілкарбоніл, аміно і ціано;

Het<sup>1</sup> являє собою моноциклічний гетероциклічний радикал, вибраний з групи, що містить піроліл, піразоліл, імідазоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, ізотіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл і піридазиніл; або біциклічний гетероциклічний радикал, вибраний з групи, що містить хінолініл, хіноксалініл, індоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіазоліл, бензотіазоліл, бензофураніл і бензотієніл; кожен гетероциклічний радикал необов'язково може бути заміщений на будь-якому атомі радикалом, вибраним з групи, що містить галоген або алкіл;

Het<sup>2</sup> являє собою моноциклічний гетероциклічний радикал, вибраний з групи, що містить піролідиніл, діоксоліл, імідазолідиніл, піразолідиніл, піперидиніл, морфолініл, дитіаніл, тіоморфолініл, піперазиніл, імідазолідиніл, тетрагідрофураніл, 2H-піроліл, піролініл, імідазолініл, піразолініл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, тіазоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, ізотіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл і триазиніл; або біциклічний гетероциклічний радикал, вибраний з групи, що містить бензопіперидиніл, хінолініл, хіноксалініл, індоліл, ізоіндоліл, хроменіл, бензімідазоліл, імідазо[1,2-a]піридиніл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіазоліл, бензізотіазоліл, бензофураніл і бензотієніл; кожен радикал необов'язково заміщений одним або кількома радикалами, вибраними з групи, що містить Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>1</sup>-алкіл, галоген, гідрокси, алкіл, піперидиніл, піроліл, тієніл, оксо, алкілокси, алкілоксиалкіл і алкілоксикарбоніл; і

алкіл являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; або циклічні насичені вуглеводневі радикали, що містять від 3 до 6 атомів вуглецю; необов'язково заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або кількома радикалами, вибраними з групи, що містить феніл-, галоген-, ціано-, оксо-, гідрокси-, форміл- і амінорадикали.

Конкретніше, даний винахід стосується сполуки загальної формули (I), її фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних або основно-адитивних солей, її стереохімічно ізомерних форм, її N-оксидної форми і її проліку, де:

n дорівнює 1;

m дорівнює 1;

p дорівнює 1;

Q дорівнює 0;

X являє собою ковалентний зв'язок;

кожен R<sup>1</sup> являє собою Ar<sup>1</sup> або Ar<sup>1</sup>-алкіл;

q дорівнює 0 або 1;

R<sup>2</sup> являє собою Ar<sup>2</sup>;

Y являє собою ковалентний зв'язок або двовалентний радикал формули -C(=O)- або -SO<sub>2</sub>-;

кожен Alk являє собою, незалежно один від одного, ковалентний зв'язок; двовалентний прямий або розгалужений, насичений або ненасичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений або ненасичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю; кожен радикал необов'язково заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або кількома феніл-, галоген-, ціано-, гідрокси-, форміл- і амінорадикалами;

L вибраний з групи, що містить водень, алкілокси,  $Ar^3$ -окси, алкілоксикарбоніл, моно- і ді(алкіл)аміно, моно- і ді ( $Ar^3$ ) аміно,  $Ar^3$  і  $Het^2$ ;

$Ar^1$  являє собою феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 алкілрадикалами;

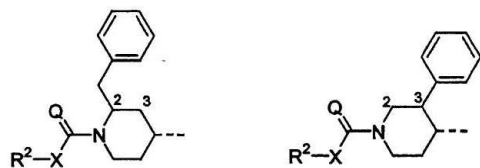
$Ar^2$  являє собою феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 алкілрадикалами;

$Ar^3$  являє собою феніл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен з яких незалежно один від одного вибраний з групи, що містить алкілокси, алкіл, галоген, гідрокси, піридиніл, морфолініл, піролідініл, імідазо[1,2-a]піридиніл, морфолінілкарбоніл, піролідінілкарбоніл, аміно і ціано;

$Het^2$  являє собою моноциклічний гетероциклічний радикал, вибраний з групи, що містить піролідініл, піперидиніл, морфолініл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, фураніл, тієніл, ізоксазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл і піридазиніл; або біциклічний гетероциклічний радикал, вибраний з групи, що містить бензопіперидиніл, хінолініл, хіноксалініл, індоліл, хроменіл і бензімідазоліл; кожен радикал необов'язково заміщений одним або кількома радикалами, вибраними з групи, що містить  $Ar^1$ ,  $Ar^1$ -алкіл, галоген, гідрокси, алкіл, піперидиніл, піроліл, тієніл, оксо і алкілоксикарбоніл; і

алкіл являє собою прямий вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, необов'язково заміщений одним або кількома галогенрадикалами.

Особливо, даний винахід стосується сполуки загальної формули (I), її фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних або основно-адитивних солей, її стереохімічно ізомерних форм, її N-оксидної форми і її проліку, де  $R^1$  являє собою  $Ar^1$ -метил, приєднаний у положенні 2, або  $R^1$  являє собою  $Ar^1$ , приєднаний у положенні 3, як показано у вигляді прикладу у будь-якій з наступних формул для сполук, що відповідають формулі (I), де m і n дорівнює 1 і  $Ar$  являє собою незаміщений феніл. Краще, якщо  $Ar^1$ -метил являє собою незаміщений бензильний радикал.



Особливо, даний винахід стосується сполуки загальної формули (I), її фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних або основно-

адитивних солей, її стереохімічно ізомерних форм, її N-оксидної форми і її проліку, де  $R^2$ -X-C(=Q)-фрагмент являє собою 3,5-ди(трифторметил)фенілкарбоніл.

У рамках даного винаходу алкіл визначений як прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, наприклад, метил, етил, пропіл, бутил, 1-метилпропіл, 1,1-диметилетил, пентил, гексил; алкіл далі означає одновалентний циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, наприклад, циклопропіл, метилциклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил. Означення алкілу включає також алкільний радикал, необов'язково заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або кількома феніл-, галоген-, ціано-, оксо-, гідрокси-, форміл- і амінорадикалами, такими, наприклад, як гідроксиалкіл, особливо гідроксиметил і гідроксиетил, і полігалогеналкіл, особливо дифторметил і трифторметил.

У рамках даного опису "галоген" являє собою загальний термін, що відноситься до фтор-, хлор-, бром- і йодрадикалів.

У рамках даного опису вираз "сполуки даного винаходу" означає сполуку загальної формули (I), її фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні або основно-адитивні солі, її стереохімічно ізомерні форми, її N-оксидну форму і її пролік.

У рамках даного опису, зокрема, у фрагменті  $Alk^a$ -Y- $Alk^b$  у формулі (I), якщо два або кілька послідовних елементи зазначеного фрагменту означають ковалентний зв'язок, то у даному випадку указаний простий ковалентний зв'язок. Наприклад, коли  $Alk^a$  і Y обидва означають ковалентний зв'язок і  $Alk^b$  являє собою  $-CH_2-$ , то фрагмент  $Alk^a$ -Y- $Alk^b$  означений як  $-CH_2-$ .

Термін "фармацевтично прийнятні солі" охоплює терапевтично активні нетоксичні кислотно-адитивні сольові форми, які спроможні утворювати сполуки формули (I). Зазначені солі можуть бути отримані обробкою основної форми сполук формули (I) придатними кислотами, наприклад, неорганічними кислотами, такими як галоїдводнева кислота, зокрема, хлороводнева кислота, бромоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота і фосфорна кислота; органічними кислотами, такими, наприклад, як оцтова кислота, гідроксіоцтова кислота, пропанова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, малінова кислота, янтарна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, яблучна кислота, винна кислота, лимонна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, цикламова кислота, саліцилова кислота, п-аміносаліцилова кислота і памова кислота. Особливо найкращою є фумарова кислота.

Сполуки формули (I), що містять кислотні протони, можуть бути також перетворені у їх терапевтично активні нетоксичні металові сольові форми або аміно-адитивні сольові форми обробкою придатними органічними і неорганічними основами. Відповідні основні



сольові форми містять, наприклад, солі амонію, солі лужних або лужноземельних металів, зокрема, літію, натрію, калію, магнію і кальцію, солі з органічними основами, наприклад, солі бензатину, N-метил-О-глюкаміну, гібраміну, і їх солі з амінокислотами, наприклад, з аргініном і лізином.

Навпаки, зазначені сольові форми можуть бути перетворені у вільні форми обробкою відповідною основою або кислотою.

Термін "адитивна сіль", використовуваний у даному описі, включає також сольвати, які можуть утворювати сполуки формули (I), а також і їх солі. Такі сольвати, наприклад, являють собою гідрати і алкогольати.

N-оксидні форми сполук формули (I) призначені для включення тих сполук формули (I), в яких один або декілька атомів азоту окислені до так званого N-оксиду, особливо, тих N-оксидів, де один або кілька третинних атомів азоту (наприклад, у піперазиніл- або піперидинілрадикалах) є N-окисленими. Подібні N-оксиди можуть бути отримані фахівцями без особливих зусиль, і вони являють собою очевидні альтернативи для сполук формули (I), тому що є метаболітами, які утворюються за рахунок окислення у організмі людини після поглинання. Як загальновідомо, окислення звичайно є першою стадією, включеною у метаболізм лікарського засобу [Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 1977, pages 70-75]. Також загальновідомо, що метаболітна форма сполуки може бути також введена людині замість самої сполуки майже з тими самими ефектами.

Сполуки даного винаходу мають, щонайменше, два атоми азоту, здатні до окислення (фрагменти третинних амінів). Отже існує висока імовірність того, що N-оксиди повинні утворюватися у процесі метаболізму в людині.

Сполуки формули (I) можуть бути перетворені у відповідні N-оксидні форми за відомими у даній області процедурами для перетворення трьохвалентного азоту у N-оксидну форму. Зазначені реакції N-окислення як правило можуть бути проведені взаємодією вихідного продукту формули (I) з відповідним органічним або неорганічним пероксидом. Відповідні неорганічні пероксиди включають, наприклад, пероксид водню, пероксиди лужних металів або лужноземельних металів, наприклад, пероксид натрію, пероксид калію; відповідні органічні пероксиди включають надкислоти, такі, наприклад, як бензолкарбопероксокислота або галогензаміщена бензолкарбопероксокислота, наприклад, 3-хлорбензолкарбопероксокислота, пероксоалканові кислоти, наприклад, пероксооцтова кислота, алкілгідропероксиди, наприклад, трет-бутилгідропероксид. Придатні розчинники являють собою, наприклад, воду, нижчі спирти, наприклад, етанол і т.п., вуглеводні, наприклад, толуол, кетони, наприклад, 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад, дихлорметан, або суміші таких розчинників.

Термін "стереохімічно ізомерні форми", використовуваний у даному винаході вище, охоплює всі можливі ізомерні форми, які можуть мати сполуки формули (I). Якщо не обговорено

особливо або не вказано, то хімічне позначення сполук відноситься до суміші усіх можливих стереохімічно ізомерних форм, причому зазначені суміші містять усі діастереомери і енантіомери основної молекулярної структури. Конкретніше, стереогенні центри можуть мати R- або S-конфігурацію; замісники у двовалентних циклічних (частково) насичених радикалах можуть бути або у цис- або у транс-конфігурації. Сполуки з подвійними зв'язками можуть відповідати E- або Z-стереоізомерам при зазначеному подвійному зв'язку. Очевидно, що стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I) призначені для охоплення рамками даного винаходу.

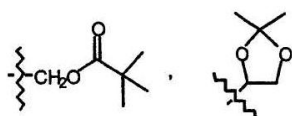
За правилами CAS номенклатури, у випадку присутності у молекулі двох стереогенних центрів відомої абсолютної конфігурації позначення R або S віднесені (згідно з правилом послідовності Cahn-Ingold-Prelog (Кана-Інгольда-Прелога)) до хірального центра з найменшим номером, еталонного центра. Конфігурація другого стереогенного центра вказана з застосуванням відповідних позначень [R\*,R\*] або [R\*,S\*], де R\* завжди відноситься до еталонного центра і [R\*,R\*] відноситься до центрів з однаковою хіральністю, а [R\*,S\*] відноситься до центрів з різною хіральністю. Наприклад, якщо хіральний центр з найменшим номером у молекулі має S-конфігурацію і другий центр являє собою R, то стереопозначення повинно виглядати як S-[R\*,S\*]. Якщо застосовані позначення "α" і "β": положення найстаршого замісника при асиметричному атомі вуглецю у циклічній системі, що має найнижчий номер у кільці, є завжди довільним у "α"-положенні середньої площини, що визначається даною циклічною системою. Положення найстаршого замісника при іншому асиметричному атомі вуглецю в циклічній системі (водневий атом у сполуках, що відповідають формулі (I)) відносно положення найстаршого замісника при еталонному атомі, позначеному як "α", якщо він знаходиться з тієї ж самої сторони середньої площини, що визначається циклічною системою, або "β", якщо він знаходиться з іншої сторони середньої площини, що визначається циклічною системою.

Сполуки формули (I) і деякі проміжні сполуки містять, щонайменше, два стереогенних центра у своїй структурі, а саме, у 2-положенні піперидинільного фрагмента (R або S) і у 4-положенні, де приєднаний радикал може знаходитись або у цис-, або - у транс-положенні по відношенню до радикала у 2-положенні піперидинільного фрагмента.

Даний винахід містить також похідні (звичайно називані як "проліки") фармакологічно активних сполук даного винаходу, які розкладаються in vivo з утворенням сполук даного винаходу. Проліки звичайно (але не завжди) мають меншу ефективність по відношенню до цільового рецептора у порівнянні зі сполуками, які вони утворюють у результаті розкладу. Проліки особливо застосовні, коли бажана сполука має хімічні або фізичні властивості, які утруднюють її введення або роблять його неефективним. Наприклад, необхідна сполука може бути

слабкорозчинною, вона може погано переміщатися по слизовому епітелію або може мати небажано короткий період піврозпаду в плазмі. Подальший розгляд проліків може бути знайдений у [публікації Stella V.J. et al., "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, pp.112-176, and Drugs, 1985, 29, pp.455-473].

Пролікові форми фармакологічно активних сполук даного винаходу як правило будуть включати сполуки формули (I), їх фармацевтично прийнятні кислотні або основно-адитивні солі, їх стереохімічно ізомерні форми і їх N-оксиди, що містять кислотну групу, що етерифікована або амідована. Подібні етерифіковані кислотні групи являють собою групи формули  $-\text{COOR}^x$ , де  $\text{R}^x$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ алкіл, феніл, бензил або одну з наступних груп:



Амідовані групи включають групи формули  $-\text{CONR}^y\text{R}^z$ , де  $\text{R}^y$  являє собою H,  $\text{C}_{1-6}$ алкіл, феніл або бензил і  $\text{R}^z$  являє собою  $-\text{OH}$ , H,  $\text{C}_{1-6}$ алкіл, феніл або бензил. Сполуки даного винаходу, що містять аміногрупу, можуть бути перетворені дією кетона або альдегіда, такого як формальдегід, у основу Маніха. Зазначена основа у водному розчині буде гідролізуватися за кінетикою першого порядку.

Сполуки формули (I), отримані за способами, описаними нижче, можуть бути синтезовані у формі рацемічних сумішей енантіомерів, які можуть бути відділені один від одного за відомими у даній області процедурами. Рацемічні сполуки формули (I) можуть бути перетворені у відповідні діастереомерні сольові форми взаємодією з придатною хіральною кислотою. Зазначені діастереомерні сольові форми потім розділені, наприклад, селективною або фракційною кристалізацією і енантіомери виділені лугом. Альтернативний спосіб розділення енантіомерних форм сполук формули (I) включає рідинну хроматографію з застосуванням хіральної стаціонарної фази. Зазначені стереохімічно чисті ізомерні форми можуть бути також отримані з відповідних стереохімічно чистих ізомерних форм відповідних вихідних продуктів за умови, що взаємодія відбувається стереоспецифічно. Краще, якщо потрібен специфічний стереоізомер, то зазначену сполуку належить синтезувати стереоспецифічними способами отримання. У даних способах будуть переважно використовуватися енантіомерно чисті вихідні продукти.

#### Фармакологія

Речовина P та інші нейрокініни включаються у безліч біологічних взаємодій, таких як передача болю (чутливість до болю), нейрогенне запалення, скорочення гладкого м'язу, екстравазація протеїнів плазми, вазодилатація, секреція, дегрануляція тучних клітин, а також у активацію імунної системи. Вважають, що ряд хвороб викликаються активацією нейрокінінових рецепторів, зокрема

NK<sub>1</sub>-рецептора, надлишковим вивільненням речовини P та інших нейрокінінів у конкретних клітинах, таких як нейронні сплетення шлунково-кишкового тракту, немієлінізовані первинні сенсорні аферентні нейрони, симпатичні і парасимпатичні нейрони і ненейронні клітинні типи [DN&P 8(1):5-23 (1955) and Longmore J. et al., "Neurokinin Receptors" Pharmacological Reviews 46(4):551-599 (1994)].

Сполуки даного винаходу є сильними інгібіторами нейрокінін-опосередкованих ефектів, особливо, опосередкованих за допомогою NK<sub>1</sub>-рецептора, і тому можуть бути описані як нейрокінін-нові антагоністи або тахікінінові антагоністи, особливо, як антагоністи речовини P, як встановлено *in vitro* шляхом антагонізму релаксації коронарних артерій свині, викликані речовиною P, що описаний у даному винаході нижче. Спорідненість зв'язування сполук даного винаходу для нейрокінінових рецепторів людини, морської свинки і піщанок може бути визначена *in vitro* у тесті по зв'язуванню рецептора з застосуванням <sup>3</sup>H-речовини P як радіоліганда. Сполуки також проявляють антагоністичну активність стосовно речовини P *in vivo*, що може бути доведене, наприклад, антагонізмом викликані речовиною P екстравазації плазми у морських свинок або антагонізмом викликані лікарськими засобами блювоти у африканських тхорів [Watson et al., Br. J. Pharmacol. 115:84-94 (1995)].

З урахуванням їх здатності протидіяти діям нейрокінінів шляхом блокування нейрокінінових рецепторів і, особливо, протидії діям речовини P через блокування NK<sub>1</sub>-рецептора, сполуки даного винаходу є корисними як лікарські засоби, особливо для профілактики і терапевтичного лікування нейрокінін-опосередкованих станів.

Отже даний винахід стосується сполуки загальної формули (I), її фармацевтично прийнятних кислотно- або основно-адитивних солей, її стереохімічно ізомерних форм, її N-оксидної форми та їх проліків, для застосування як лікарських засобів.

Винахід також стосується застосування сполуки за будь-яким з пп.1-3 для виготовлення лікарського засобу для лікування, або профілактичного, або терапевтичного або для того і іншого, нейрокінін-опосередкованих станів.

Сполуки даного винаходу застосовні для лікування розладів ЦНС, особливо депресії, станів тривоги, порушень, зв'язаних зі стресом, порушень сну, порушень пізнавальної здатності, розладів особистості, шизоафективних порушень, порушень харчування, нейродегенеративних захворювань, наркологічних порушень, порушень настрою, сексуальної дисфункції, больових та інших станів, зв'язаних з ЦНС; запалення; алергічних порушень; блювоти; шлунково-кишкових розладів, особливо, синдрому подразненого кишечника (IBS); шкірних порушень; вазоспастичних захворювань; фіброзних і колагенових захворювань; порушень, зв'язаних з підвищенням або придушенням імунітету, ревматичних захворювань і для регулювання маси тіла.

Зокрема, "сполуки даного винаходу застосовні при лікуванні або попередженні депресії, яка включає, але не обмежується тільки ними, глибокі депресивні порушення, у тому числі біполярну депресію; уніполярну депресію; одиничні або повторювані глибокі депресивні напади з або без психотичних ознак, кататонічних ознак, меланхолічних особливостей, атипичних ознак або післяродового прояву і, у випадку повторюваних нападів, з або без сезонних особливостей. Інші емоційні розлади, охоплені терміном "глибокий депресивний розлад", включають дистимічне порушення з раннім або пізнім початком захворювання і з або без атипичних ознак, біполярний I розлад, біполярний II розлад, циклотимічний розлад, рецидивуючий короткочасний депресивний розлад, змішаний афективний розлад, невротичну депресію, посттравматичний стресовий розлад і соціальну фобію; слабумство типу хвороби Альцгеймера з раннім або пізнім початком, з пригніченим настроєм; викликані речовиною емоційні розлади, такі як розлади настрою, викликані алкоголем, амфетамінами, кокаїном, галюциногенами, летучими препаратами, опіоїдами, фенциклідом, седативними засобами, сноотворними засобами, анксіолітиками та іншими речовинами; шизоафективний розлад пригніченого типу; регуляторні розлади з пригніченим настроєм. Глибокі депресивні розлади можуть бути також результатом загального медичного стану, який включає, але не обмежується ними, інфаркт міокарда, діабет, викидень або аборт і т.д.

Зокрема, сполуки даного винаходу застосовні при лікуванні або попередженні станів тривоги, які включають, але без обмеження тільки ними, напад паніки; агорафобію; панічний стан без агорафобії; агорафобію без попереднього панічного розладу; специфічну фобію; соціальну фобію; obsесивно-компульсивний розлад; посттравматичний стресовий розлад; гострий стресовий розлад; генералізований стан тривоги; стан тривоги, обумовлений загальним медичним станом; стан тривоги, викликаний речовиною; і неспецифікований стан тривоги.

Зокрема, сполуки даного винаходу застосовні при лікуванні або попередженні порушень, зв'язаних зі стресом, зв'язаних з депресією і/або тривогою, які включають, але без обмеження тільки ними, гостру стресову реакцію; регуляторні розлади, такі як короткочасна депресивна реакція, пролонгована депресивна реакція, змішані тривога і депресивна реакція, регуляторний розлад з переважним порушенням провідності, регуляторний розлад зі змішаним розладом емоцій і провідності і регуляторні розлади з іншими специфічними переважними симптомами; інші реакції на тяжкий стрес.

Зокрема, сполуки даного винаходу застосовні при лікуванні або попередженні порушень сну, які включають, але без обмеження тільки ними, дисомнію і/або парасомніаз як первинні розлади сну; інсомнію; сонну асфіксію; нарколепсію; розлад циркадного ритму; порушення сну, зв'язані з іншим психічним розладом; порушення сну, обумовлене

загальним медичним станом; порушення сну, викликане речовиною.

Зокрема, сполуки даного винаходу застосовні при лікуванні або попередженні пізнавальної здатності, які включають, але без обмеження тільки ними, деменцію; розлади, що відносяться до амнезії, і неспецифіковані порушення пізнавальної здатності, зокрема деменцію, викликану дегенеративними розладами, патологічними змінами, травмами, інфекціями, судинними порушеннями, токсинами, гіпоксією, вітамінною недостатністю або ендокринними розладами; деменцію типу хвороби Альцгеймера з раннім або пізнім початком з пригніченим настроєм; деменцію, асоційовану зі СНІД, або розлади пам'яті, викликані алкоголем або іншими причинами недостатності тіаміну, двостороннім ураженням скроневої долі головного мозку, обумовленим енцефалітом від Herpes simplex, та іншими лімбічними енцефалітами, нейронною недостатністю, вторинною від гіпоксії/гіпоглікемії/тяжких конвульсій і оперативного втручання, дегенеративними розладами, судинними порушеннями або патологією III шлуночка головного мозку. Крім того, сполуки даного винаходу застосовні як підсилювачі пам'яті і пізнавальної здатності у здорових людей, які не страждають дефіцитом пізнавальної здатності і/або пам'яті.

Зокрема, сполуки даного винаходу застосовні при лікуванні або попередженні розладів особистості, які включають, але без обмеження тільки ними, параноїдну зміну особистості; шизоїдну зміну особистості; шизотипову зміну особистості; антисоціальну зміну особистості; пограничну зміну особистості; неприродну зміну особистості; нарцисистичну зміну особистості; унікальну зміну особистості; залежну зміну особистості; obsесивно-компульсивну зміну особистості і неспецифіковану зміну особистості.

Зокрема, сполуки даного винаходу застосовні при лікуванні або попередженні шизоафективних розладів, отриманих від різних причин, і які включають шизоафективні розлади маніакального типу, депресивного типу, змішаного типу; параноїдну, деструктивну, кататонічну, недиференційовану і залишкову шизофренію; шизофреноформальний розлад; шизоафективний розлад; маревний розлад; звичайний психотичний розлад; частковий психотичний розлад; психотичний розлад, викликаний речовиною, і неспецифічний психотичний розлад.

Зокрема, сполуки даного винаходу застосовні також при лікуванні або попередженні розладів харчування, які включають невротичну анорексію; атипову невротичну анорексію; невротичну булімію; атипову невротичну булімію; переїдання, зв'язане з іншими фізіологічними порушеннями; блювоту, зв'язану з іншими фізіологічними порушеннями; і неспецифіковані розлади харчування.

Зокрема, сполуки даного винаходу застосовні також при лікуванні або попередженні нейродегенеративних хвороб, які включають, але без обмеження тільки ними, хворобу Альцгеймера; хорею Хантингтона; хворобу Крейцфельда-Якоба; хворобу Піка; демієлінізуючі порушення, такі як

розсіяний склероз і ALS (хворобу Альцгеймера); інші невротії і невралгію; розсіяний склероз; боковий аміотрофічний склероз; раптовий напад і головну травму.

Зокрема, сполуки даного винаходу застосовні також при лікуванні або попередженні розладів, зв'язаних з наркоманією, які включають, але без обмеження тільки ними, залежність від речовини або зловживання нею з або без фізіологічної залежності, особливо у випадках, коли речовина являє собою алкоголь, амфетаміни, амфетаміноподібні речовини, кофеїн, кокаїн, галюциногени, летучі препарати, нікотин, опіоїди (такі як гашиш, героїн і морфін), фенциклідин, фенциклідиноподібні сполуки, седативно-снотворні засоби, бензодіазепіни і/або інші речовини, частково використовувані для лікування абстиненції по відношенню до вищевказаних речовин і алкогольного абстинентного делірію.

Зокрема, сполуки даного винаходу застосовні також при лікуванні або попередженні розладів настрою, викликаних особливо алкоголем, амфетамінами, кофеїном, гашишем, кокаїном, галюциногенами, летучими препаратами, нікотин, опіоїдами, фенциклідин, седативними засобами, снотворними засобами та іншими речовинами.

Зокрема, сполуки даного винаходу застосовні також при лікуванні або попередженні сексуальної дисфункції, яка включає, але без обмеження тільки ними, розлади сексуального бажання; розлади сексуального збудження; розлади оргазму; сексуально-больові розлади; сексуальну дисфункцію, обумовлену загальним медичним станом; сексуальну дисфункцію, викликану речовиною, і неспецифіковану сексуальну дисфункцію.

Зокрема, сполуки даного винаходу застосовні також при лікуванні або попередженні болю, який включає, але без обмеження тільки ними, травматичний біль, такий як післяопераційний біль; травматичний авульсійний біль, такий як біль плечового сплетення; хронічний біль, такий як хронічний біль, викликаний панкреатитом, або артритний біль, що виникає при остеоартроїдному або псоріатичному артриті; невротичний біль, такий як постгерпетична невралгія, тригемінальна невралгія, сегментальна або міжреберна невралгія, фіброміалгія, каузалгія, периферична невротія, діабетична невротія, невротія, викликана хіміотерапією, невротія, зв'язана зі СНІД, потилична невралгія, невралгія при синдромі колінчатого ганглія, глософарингеальна невралгія, рефлексорна симпатична дистрофія і фантомний біль; різні форми головного болю, такі як мігрень, гострий і хронічний головний біль від тиску, скронево-нижньощелепний головний біль, верхньощелепний пазушний головний біль і "гістаміновий" головний біль; зубний біль; біль при раку; вісцеральний біль; шлунково-кишковий біль; біль при защемленні нерва; біль при спортивному ушкодженні; дисменорею; менструальний біль; менінгіт; арахноїд; скелетно-м'язовий біль; задньонижній біль, такий як спінальний стеноз, пролапс диску, ішіалгія, стенокардія, анкілозуючий

спондилоартрит; подагру; опіки; рубцевий біль; кліщову коросту і таламічний біль, такий як постударний таламічний біль.

Зокрема, сполуки даного винаходу застосовні також при лікуванні або попередженні наступних інших станів, зв'язаних з ЦНС, таких як акінезія, акінетикригідні синдроми, дискінезія і паркінсонізм, викликані лікарськими засобами, синдром Жиль де ла Турета і його симптоми, тремор, хорея, міоклонус, тики і дистонія, дефіцит уваги/гіперактивність (ADHD), хвороба Паркінсона, паркінсонізм, викликаний лікарськими засобами, постенцефалітний паркінсонізм, прогресуючий супрануклеарний параліч, множинна системна атрофія, кортикобазальна дегенерація, сполучення паркінсонізм-ALS деменція і базальна гангліозна кальцифікація, поведінкові порушення і розлади провідності в деменції і психічно загальмовані, включаючи занепокоєння і ажитацию, екстрапірамідальні рухові розлади, хвороба Дауна і акатизія.

Зокрема, сполуки даного винаходу застосовні також при лікуванні або попередженні запалення, яке включає, але без обмеження тільки ними, запальні стани при астмі, пневмонії, хронічних бронхітах і ревматоїдних артритах; запалення у шлунково-кишковому тракті, такі як, але без обмеження тільки ними, хвороба Крона, виразковий коліт, синдром подразненого кишечника, ушкодження, викликане нестероїдними протизапальними лікарськими засобами; запальні стани шкіри, такі як герпес і екзема; запальні стани сечового міхура, такі як цистит і нетримання сечі; запалення очей і зубів і панкреатит, особливо хронічний і гострий панкреатит.

Зокрема, сполуки даного винаходу застосовні також при лікуванні або попередженні алергічних реакцій, які включають, але без обмеження тільки ними, алергічні ураження шкіри, такі як, але без обмеження тільки ними, кропивниця, алергічні ураження дихальних шляхів, такі як, але без обмеження тільки ними, риніти.

Зокрема, сполуки даного винаходу застосовні також при лікуванні або попередженні блювоти, тобто нудоти, що викликає позив на блювоту і саму блювоту, яка включає, але без обмеження тільки ними, гостру блювоту, відкладену блювоту і періодичну блювоту; блювоти, що викликана лікарськими засобами, такими як хіміотерапевтичні протиракові засоби, такі як алкілюючі засоби, наприклад, циклофосфамід, кармустин, ломустин і хлорамбуцил; цитотоксичні антибіотики, наприклад, дактиномицин, доксорубіцин, мітоміцин-С і блеоміцин; антиметаболіти, наприклад, цитарабін, метотрексат і 5-фторурацил; алкалоїди рослин роду Vinca, наприклад, етопозид, вінбластин і вінкристин; та інші лікарські засоби, такі як цисплатин, дакарбазин, прокарбазин і гідроксисечовина; і їх комбінації; блювоти, викликані променевою хворобою; променевою терапією, такою як при лікуванні раку; отруєннями; токсинами, такими як токсини, викликані метаболічними порушеннями або інфекцією, такою як гастрит, або ті, що вивільняються у процесі бактеріальної або вірусної шлунково-

кишкової інфекції; вагітністю; вестибулярними розладами, такими як захитування, запаморочення, хвороба Мен'єра; післяопераційною нудотою; шлунково-кишковою непрохідністю; зниженою шлунково-кишковою перистальтикою; вісцеральним болем, таким як інфаркт міокарда і перитоніт; мігренню; підвищеним внутрішньочерепним тиском; зниженим внутрішньочерепним тиском (висотною хворобою); опіоїдними анальгетиками, такими як морфін; гастро-езофагеальним рефлюксом; кислотною диспепсією; зайвим споживанням їжі або напоїв; кислотним шлунком; подразненням шлунком; печією/реургітацією; печією, такою як епізодична печія, нічна печія і печія, викликана їжею; і диспепсією.

Зокрема, сполуки даного винаходу застосовні також при лікуванні або попередженні шлунково-кишкових розладів, які включають, але без обмеження тільки ним, синдром подразненого кишечника (IBS), уражень шкіри, таких як псоріаз, сверблячка і сонячний опік; вазоспастичних захворювань, таких як стенокардія, васкулярний головний біль і хвороба Рейно, церебральна ішемія, така як церебральний вазоспазм; супроводжуваний субарахноїдальною геморагією; фіброзних і колагенових захворювань, таких як склеродермія і еозинофільний фасціоїдоз; розладів, зв'язаних з активізацією або придушенням імунітету, таких як системна червона вовчанка і ревматичні захворювання, такі як фіброзити; кашлю; і для регулювання маси тіла, включаючи ожиріння.

Даний винахід також стосується способу лікування і/або профілактики захворювань, опосередкованих нейрокінінами, зокрема, для лікування і/або профілактики депресії, станів тривоги, блювоти і синдрому подразненого кишечника (IBS), який включає введення пацієнту, що потребує подібного введення, ефективної кількості сполуки даного винаходу, зокрема, тієї, що відповідає формулі (I), її фармацевтично прийнятних кислотно-або основно-адитивних солей, її стереохімічно ізомерних форм, її N-оксидної форми і її проліків.

Винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість сполуки даного винаходу, зокрема, сполуки формули (I), її фармацевтично прийнятних кислотно-або основно-адитивних солей, її стереохімічно ізомерних форм, її N-оксидної форми і її проліку.

Сполуки даного винаходу, зокрема, сполуки формули (I), їх фармацевтично прийнятні кислотно-або основно-адитивні солі, їх стереохімічно ізомерні форми, їх N-оксидна форма і їх проліки або будь-яка їх підгрупа або комбінація можуть бути складені у різні фармацевтичні форми для цілей введення. Як відповідні композиції можуть бути зазначені усі композиції, звичайно використовувані для систематичного введення лікарських засобів. Для отримання фармацевтичних композицій даного винаходу ефективну кількість конкретної сполуки, необов'язково у вигляді адитивної солі, як

активний інгредієнт, об'єднують в однорідну суміш з фармацевтично прийнятним носієм, який можна використовувати у різних формах в залежності від форми препарату, потрібної для введення. Дані фармацевтичні композиції бажані у одиничній дозованій формі, придатній, зокрема, для введення орально, ректально, підшкірно, інгаляцією або за допомогою парентеральної ін'єкції. Наприклад, для отримання композицій у дозованій формі для орального введення може бути використане будь-яке фармацевтичне середовище, таке як, наприклад, вода, гліколі, олії, спирти і т.п. у випадку оральних рідких препаратів, таких як суспензії, -сиropи, еліксири, емульсії і розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, розріджувачі, лубриканти, сполучні засоби, дезінтегранти і т.п. у випадку порошків, гранул, капсул і таблеток. Через простоту введення таблетки і капсули являють собою найвигідніші оральні дозовані форми, в яких звичайно застосовують тверді фармацевтичні носії. Для парентеральних композицій носій звичайно буде містити стерильну воду, принаймні, у великій кількості, хоча можуть бути включені і інші інгредієнти, наприклад, для підвищення розчинності. Розчини для ін'єкцій, наприклад, можуть бути отримані з носієм, що містить фізіологічний розчин, розчин глюкози або суміш фізіологічного розчину і розчину глюкози. Суспензії для ін'єкцій можуть бути також приготовані з використанням відповідних рідких носіїв, суспендуємих засобів і т.п. Включеними до об'єму винаходу також є препарати у твердій формі, які призначені незадовго перед застосуванням для перетворення у рідкі препарати. У композиціях, придатних для введення через шкіру, носій необов'язково містить засіб, що підвищує проникнення, і/або придатний змочуючий агент, необов'язково об'єднаний з придатними добавками будь-якої природи у малих співвідношеннях, причому добавки не створюють шкідливого впливу на шкіру. Зазначені добавки можуть полегшувати введення у шкіру і/або можуть сприяти приготуванню бажаної композиції. Дані композиції можуть бути введені різними шляхами, наприклад, як трансдермальний пластир, наклейка, мазь.

Особливо вигідно складати вищезгадані фармацевтичні композиції у вигляді одиничної дозованої форми для полегшення введення і для однорідності дозування. Одинична дозована форма, як це використано у даному винаході, відноситься до фізично дискретних одиниць, придатних як одиничні дози, причому кожна одиниця містить раніше визначену кількість активного інгредієнта, обчислену для досягнення бажаного терапевтичного ефекту у сполученні з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами подібних одиничних дозованих форм є таблетки (що включають шороховаті таблетки або таблетки з покриттям), капсули, гранули, пакети з порошком, облатки, супозиторії, розчини або суспензії для ін'єкцій і т.п. і їх сергеровані множинні форми.

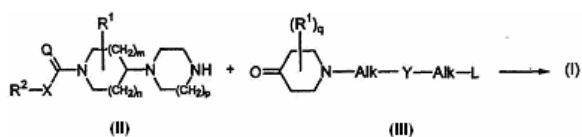
Оскільки сполуки даного винаходу є сильними NK<sub>1</sub> NK<sub>2</sub>-антагоністами для орального введення,

то фармацевтичні композиції, що містять зазначені сполуки для орального введення, є найкращими.

## Отримання

Сполуки даного винаходу як правило можуть бути отримані послідовністю стадій, кожна з яких відома спеціалісту у даній області техніки.

Сполуки формули (I) отримують придатним способом N-гідроалкілюванням проміжної сполуки формули (II), де  $R^1$ ,  $R^2$ , X, Q, m, n і p приймають значення, визначені у формулі (I), з N-заміщеним піперидиноном формули (III), де  $R^1$ , Alk, Y, L і q приймають значення, визначені у формулі (I). Зазначене N-гідроалкілювання може бути проведене у реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, дихлорметан, етанол або толуол або їх суміш, і в присутності відповідного відновника, такого як, наприклад, борогідрид, наприклад, борогідрид натрію, ціаноборогідрид натрію або триацетоксиборогідрид. У випадку застосування борогідриду як відновника можна використовувати комплексоутворюючий агент, такий як, наприклад, ізопропілат титану (IV), як описано у [публікації J. Org. Chem., 1990, 55, 2552-2554]. Застосування зазначеного

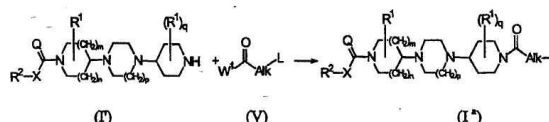


У даному і в наступних синтезах продукти реакції можуть бути виділені з реакційної суміші і, якщо необхідно, додатково очищені відповідно методологіям, добре відомим у даній області, таким як, наприклад, екстракція, кристалізація, порoshкування і хроматографія.

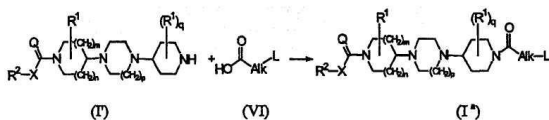
Особливо придатним є отримання сполуки даного винаходу за представленою раніше схемою реакції, де Alk-Y-Alk-L-фрагмент є бензилом, що таким чином веде до сполуку формули (I), де Alk-Y-Alk-L-фрагмент являє собою бензил. Зазначена сполука є фармакологічно активною і може бути перетворена у сполуку даного винаходу, в якій Alk-Y-Alk-L-фрагмент являє собою водень, відновним гідруванням з використанням, наприклад, водню як відновника у комбінації з придатним каталізатором, таким як, наприклад, паладій-на-вуглі або платина-на-вуглі.

Утворена сполука даного винаходу потім може бути перетворена у інші сполуки даного винаходу за допомогою відомих у даній області процедур перетворення, наприклад, ацилування і алкілювання.

Зокрема, сполуки формули ( $I^a$ ) можуть бути отримані взаємодією кінцевої сполуки формули ( $I'$ ), де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X$ ,  $Q$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $p$  і  $q$  приймають значення, визначені у формулі ( $I$ ), з ацильною сполукою формули ( $V$ ), де  $Alk$  і  $L$  приймають значення, визначені у формулі ( $I$ ), і  $W^1$  являє собою відповідну відхідну групу, таку як, наприклад, галоген, наприклад, хлор або бром, або відхідну сульфонілоксигрупу, наприклад, метансульфонілокси або бензолсульфонілокси. Реакція може бути проведена у реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, хлорований вуглеводень, наприклад, дихлорметан, спирт, наприклад, етанол, або кетон, наприклад, метилізобутилкетон, і в присутності придатної основи, такої як, наприклад, карбонат натрію, гідрокарбонат натрію або тріетиламін. Перемішування може підвищувати швидкість реакції. Реакція краще може бути проведена при температурі від кімнатної до температури флегми.



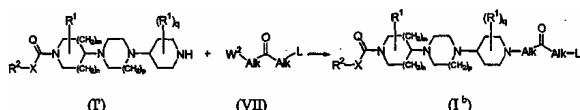
Альтернативно, сполуки формули (I<sup>a</sup>) можуть бути отримані взаємодією кінцевої сполуки формули (I'), де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X, Q, m, n, p і q приймають значення, визначені у формулі (I), з карбоною кислотою формули (VI), де Alk і L приймають значення, визначені у формулі (I) (каталізована основною реакція нуклеофільного приєднання). Реакція може бути проведена у реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, хлорований вуглеводень, наприклад, дихлорметан, спирт, наприклад, етанол, або кетон, наприклад, метилізобутилкетон, і в присутності придатної основи, такої як, наприклад, карбонат натрію, гідрокарбонат натрію або тріетиламін. Перемішування може підвищувати швидкість реакції. Реакція краще може бути проведена при температурі від кімнатної до температури флегми.



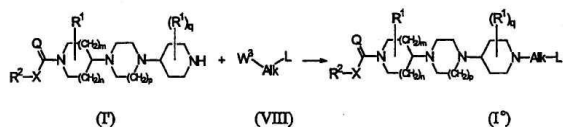
Реакція, представлена вище, може бути проведена з ефіром карбонової кислоти формули (VI) за еквівалентних умов.

Зокрема, сполуки формули (I<sup>b</sup>) можуть бути отримані взаємодією кінцевої сполуки формули (I'), де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X, Q, m, n, p і q приймають значення, визначені у формулі (I), з кето-сполукою формули (VII), де W<sup>2</sup> являє собою відповідну відхідну групу,

таку як, наприклад, галоген, наприклад, хлор або бром, або відхідну сульфонілоксигрупу, наприклад, метансульфонілокси або бензолсульфонілокси. Реакція може бути проведена у реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, хлорований вуглеводень, наприклад, дихлорметан, спирт, наприклад, етанол, або кетон, наприклад, метилізобутилкетон, і в присутності придатної основи, такої як, наприклад, карбонат натрію, гідрокарбонат натрію або тріетиламін. Перемішування може підвищувати швидкість реакції. Реакція краще може бути проведена при температурі від кімнатної до температури флегми.

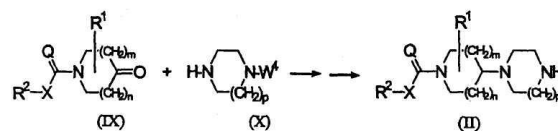


Сполуки формули (I') можуть бути отримані гідроамінуванням/гідроалкілюванням кінцевої сполуки формули (I'), де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X, Q, m, n, p і q приймають значення, визначені у формулі (I), зі сполукою формули (VIII), де Ark і L приймають значення, визначені у формулі (I), і W<sup>3</sup> являє собою відповідну відхідну групу, таку як, наприклад, галоген, наприклад, хлор або бром, або відхідну сульфонілоксигрупу, наприклад, метансульфонілокси або бензолсульфонілокси. Реакція може бути проведена у реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, хлорований вуглеводень, наприклад, дихлорметан, спирт, наприклад, етанол, або кетон, наприклад, метилізобутилкетон, і в присутності придатної основи, такої як, наприклад, карбонат натрію, гідрокарбонат натрію або тріетиламін. Перемішування може підвищувати швидкість реакції. Реакція краще може бути проведена при температурі від кімнатної до температури флегми.



Вихідні продукти і деякі проміжні сполуки являють собою відомі сполуки і є комерційно доступними або можуть бути отримані за відповідними придатними методиками, звичайно відомими у даній області. Наприклад, проміжна сполука формули (II) може бути отримана N-гідроалкілюванням проміжної сполуки формули (IX) за допомогою проміжної сполуки формули (X), де W<sup>4</sup> являє собою бензильний радикал, після чого сполуку формули (X) відновлюють з утворенням проміжної сполуки формули (II). Зазначене N-гідроалкілювання може бути проведено у реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, дихлорметан, етанол, толуол або їх суміш, і в присутності відповідного відновника, такого як, наприклад, борогідрид, наприклад, борогідрид натрію, ціано-борогідрид натрію або триацетоксиборогідрид. У випадку застосування

борогідриду як відновника можна використовувати комплексоутворюючий агент, такий як, наприклад, ізопропілат титану (IV), як описано у [публікації J. Org. Chem., 1990, 55, 2552-2554]. Застосування зазначеного комплексоутворюючого агента може також призводити до покращеного співвідношення цис/транс-ізомерів на користь транс-ізомера. Як відновник може бути також використаний водень у комбінації з придатним каталізатором, таким як, наприклад, паладій-на-вуглі або платина-на-вуглі. У випадку застосування водню як відновника можна додавати у реакційну суміш дегідратуючий агент, такий як, наприклад, трет-бутоксид алюмінію. Для запобігання небажаному подальшому гідруванню деяких функціональних груп у реагуючих речовинах і в продуктах реакції можна додавати у реакційну суміш каталітичну отруту, наприклад, тіофен або хінолін/сірку. Перемішування і необов'язково підвищені температури і/або тиск можуть збільшувати швидкість реакції.



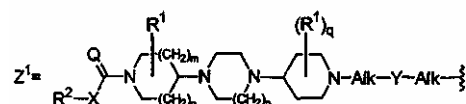
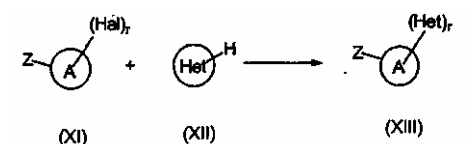
Отримання зазначених та інших проміжних сполук описано у [публікації WO 97/16440-A1, опубліковано May 9, 1997 by Janssen Pharmaceutica N.V.], яка приводиться тут як посилання, а також у інших публікаціях, цитованих у [WO 97/16440-A1, таких як, наприклад, EP-0532456-A].

Сполуки даного винаходу можуть бути перетворені одна в одну за відомими у даній області реакціями перетворення, представленими далі.

Конкретніше, сполуки формули (XIII), де A являє собою арил або гетероарил, Z може бути будь-яким фрагментом, краще фрагментом Z<sup>1</sup>, визначеним нижче, Het являє собою ненасичений гетероарил і r являє собою ціле число, що змінюється від 1. до числа, рівного числу доступних атомів вуглецю в арилі або у гетероарильному фрагменті A, наприклад, 5 у фенілі і 4 у піролілі, можуть бути отримані за реакцією Хека (Hesk) нового типу, за якою сполука формули (XI), де Z, A і r приймають значення, визначені у формулі (XIII), і Hal являє собою галоген, і, отже, що містить активний або неактивний галогензаміщений арил або галогензаміщений гетероарил, краще моно- або полізаміщений бром- і/або йодарил або -гетероарильний фрагмент, піддають взаємодії з ненасиченим гетероарилом формули (XII) у присутності каталітичних кількостей Pd(OAc)<sub>2</sub> і 1,3-біс-дифенілфосфінопропану, у присутності придатної основи, краще Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> або K(AcO), у реакційно-інертному полярному розчиннику, такому як краще NMP (N-метил-2-піролідон), DMA (диметилацетамід), DMF (диметилформамід) і т.п., і при підвищеній температурі реакції, краще при 140-150°C, протягом визначеного періоду часу, краще приблизно 6-20 годин, краще 12-18 годин.

Краще, коли  $r$  дорівнює 1. Het може являти собою ненасичений моноциклічний або біциклічний гетероарильний фрагмент, такий як, наприклад, імідазо[1,2- $a$ ]піридиніл, піроліл, тієніл, тіазоліл, імідазоліл, оксазоліл, фураніл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензтіазоліл, бензофураніл, бензотієніл або індоліл або будь-який з ненасичених радикалів у групах Het<sup>1</sup> і Het<sup>2</sup>, як визначено у формулі (I), необов'язково заміщений одним або кількома радикалами, вибраними з групи, що містить Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>1</sup>-алкіл, галоген, гідрокси, алкіл, піперидиніл, піроліл, тієніл, оксо, алкілокси, алкілоксиалкіл і алкілоксикарбоніл. Краще, коли A являє собою фенол або піридиніл.

Зазначена реакція веде до більшого виходу у порівнянні зі способом, описаним у рівні техніки [Yutaka Aoyagi et al., Heterocycles, 1992, 33, 257 and Sommai Pivsa-Art, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1998, 71, 467].



Також сполуки даного винаходу можуть бути перетворені у кислотну-адитивну сіль обробкою кислотою або у основно-адитивну сіль обробкою основою або, навпаки, кислотну-адитивну сольова форма може бути перетворена у вільну основу обробкою лугом, або основно-адитивна сіль може бути перетворена у вільну кислоту обробкою кислотою.

Наступні приклади призначені для ілюстрації, але не для обмеження об'єму даного винаходу.

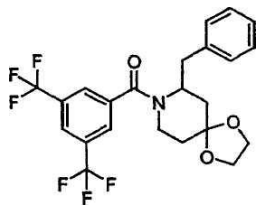
Експериментальна частина

Тут і далі "RT" означає кімнатну температуру, "CDI" означає 1,1'-карбонілдіімідазол, "DIPE" означає діізопропіловий ефір, "MIK" означає метилізобутилкетон, "BINAP" означає [1,1'-бінафталін]-2,2'-дііл-біс[дифенілфосфін], "NMP" означає 1-метил-2-піролідон, "Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>" означає трис (дибензиліденацетон)дипаладій і "DMF" означає N,N-диметилформамід.

Отримання проміжних сполук

Приклад A1

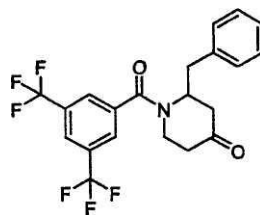
а. Отримання проміжної сполуки 1



EtsN (0,55моль) додавали до перемішуваної суміші 7-(фенілметил)-1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]декану (0,5моль) у толуолі (1500мл). Потім до вмісту додавали 3,5-біс(трифторме-

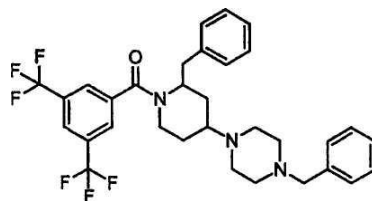
тил)бензоїлхлорид (0,5моль) протягом більше 1 години (екзотермічна реакція). Суміш перемішували при кімнатній температурі 2 години, потім її залишали на вихідні, після чого промивали три рази водою (500мл, 2×250мл). Органічний шар відділяли, висушували, фільтрували і розчинник випарювали. Вихід: 245г (100%). Частину даної фракції кристалізували з петролейного ефіру. Осад відфільтровували і висушували. Вихід: 1,06г проміжної сполуки 1.

б. Отримання проміжної сполуки 2



HCl х.ч. (ср) (300мл) додавали до суміші проміжної сполуки 1 (0,5моль) у етанолі (300мл). Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 20 годин. Осад відфільтровували, подрібнювали, перемішували з водою, відфільтровували, промивали петролейним ефіром і сушили. Вихід: 192г проміжної сполуки 2 ((+)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(фенілметил)-4-піперидинон) (89,4%) (суміш R- і S-енантіомерів).

с. Отримання проміжної сполуки 3

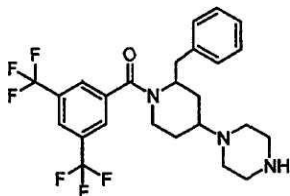


Суміш проміжної сполуки 2 (0,046моль), 1-(фенілметил)піперазину (0,051моль) і C (0,056моль) перемішували 2 години при 40°C. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. До вмісту додавали етанол (350мл), аналітично чистий (р.а.). Потім додавали BH<sub>4</sub>Na (0,138моль). Отриману реакційну суміш перемішували одну годину при кімнатній температурі, потім одну годину при 50°C. Додавали ще BH<sub>4</sub>Na (5,2г) і реакційну суміш перемішували 2 години при 50°C. Знову додавали BH<sub>4</sub>Na і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім 2 години при 50°C. До вмісту додавали воду (10мл). Суміш перемішували протягом 15хв. Додавали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200мл) і суміш перемішували протягом 15 хв. Органічну фазу відділяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), додавали дикаліт (dicalite). Суміш фільтрували від дикаліту і фільтрат випарювали. Дану фракцію розділяли на (CIS) і (TRANS) колонковою хроматографією на силікагелі. Цільові (TRANS)-фракції збирали і розчинник випарювали, отримуючи 14,8г залишку ((I), 1,06% (CIS)) і 4,9г залишку ((II), 6% (CIS)). Розділення і очищення (TRANS)-фракцій (±20г в цілому) проводили хроматографією на стаціонарній фазі Chiralcel OD



(1900Gr) у Prochrom LC110 35bar (елюент: гексан/етанол 90/10). Цільові фракції збирали і розчинник випарювали. Вихід: 9,5г проміжної сполуки 3, (2R-транс)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(фенілметил)-4-(фенілметил)-1-піперазиніл]піперидин.

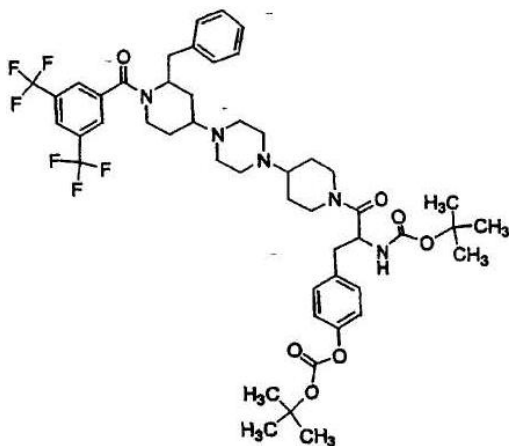
d. Отримання проміжної сполуки 4



Суміш проміжної сполуки 3 (0,288моль) у метанолі (700мл) гідрували при 40°C у присутності каталізатора Pd/C, 10% (5г). Після поглинання H<sub>2</sub> (1еквів.) каталізатор відфільтровували і фільтрат упарювали. Вихід: 141,2г проміжної сполуки 4, (+)-(2R-транс)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(фенілметил)-4-(1-піперазиніл)піперидин.

Приклад A2

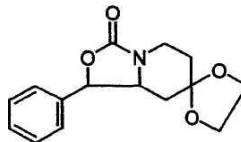
a. Отримання проміжної сполуки 5



Суміш N-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-L-тирозин-і, 1-диметилетилкарбонату (0,005моль), N,N-диметил-4-піридинаміну (0,006моль) і Et<sub>3</sub>N (0,006моль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, аналітично чистий (р.а.) (10мл) перемішували при кімнатній температурі. Моногідрохлорид N-(етилкарбонімідоїл)-N,N-диметил-1,3-пропандіаміну (0,006моль) додавали порціями і суміш перемішували 45 хвилин при кімнатній температурі. Потім додавали кінцеву сполуку 2 (описану в прикладі B1.b) (0,005моль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш промивали H<sub>2</sub>O і Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Відділений органічний шар сушили, фільтрували і розчинник випарювали. Залишок очищали на силікагелі на скляному фільтрі (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0;98/2;96/4;94/6). Найчистіші фракції об'єднували і розчинник випарювали. Вихід: 1,4г проміжної сполуки 5 (30%).

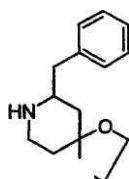
Приклад A3

a. Отримання проміжної сполуки 6



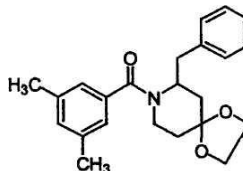
Суміш 1,1-диметилетилового ефіру 7-(гідроксифенілметил)-1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]декан-8-карбонової кислоти (0,5моль) і калієвої солі 2-метил-2-пропанолу (6г) у толуолі (900мл) перемішували і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш упарювали і залишок збтовували у петролейному ефірі з невеликою кількістю води. Суміш декантували і залишок збтовували у DIPE. Осад відфільтровували і висушували. Вихід: 127,4г проміжної сполуки 6 (92%).

b. Отримання проміжної сполуки 7



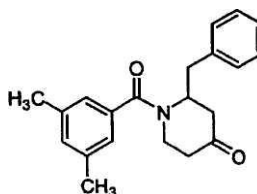
Суміш проміжної сполуки 6 (0,5моль) у метанолі (700мл) гідрували при 50°C протягом ночі у присутності каталізатора Pd/C, 10% (5г). Після поглинання H<sub>2</sub> (1еквів.) каталізатор відфільтровували і фільтрат упарювали. Залишок обробляли водою і екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали. Вихід: 99г проміжної сполуки 7 (85%).

c. Отримання проміжної сполуки 8



Et<sub>3</sub>N (0,55моль) додавали до суміші проміжної сполуки 7 (0,5моль) у толуолі (1500мл). До вмісту повільно додавали по краплям 3,5-диметилбензоїлхлорид (0,5моль) протягом більше 1 години, при цьому температуру підтримували нижче 50°C і продовжували перемішування. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім промивали три рази водою (500мл, 2×250мл) і розділяли шари. Органічний шар сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і розчинник випарювали. Вихід: 197г (113%). Частину даної фракції висушували. Вихід: 0,65г проміжної сполуки 8.

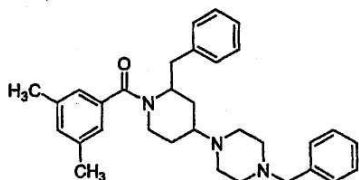
d. Отримання проміжної сполуки 9



35

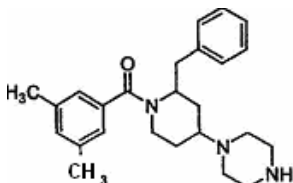
Суміш проміжної сполуки 8 (0,56моль) у етанолі (300мл), HCl (300мл) і H<sub>2</sub>O (300мл) перемішували при 60°C протягом 8 годин. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом вихідних. Осад відфільтровували, обробляли водою, відфільтровували, промивали петролейним ефіром і сушили. Вихід: 140,9г проміжної сполуки 9 (88%).

е. Отримання проміжної сполуки 10



Суміш проміжної сполуки 9 (0,05моль) і 1-(фенілметил)піперазину (0,05моль) у тіофені, 4% розчин (2мл), і толуолі (500мл) гідрували в присутності каталізатора Pd/C, 10% (1г). Після поглинання H<sub>2</sub> (1еквів.) каталізатор відфільтровували і фільтрат упарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 99/1). Очищені фракції збирали і упарювали. Вихід: 17,07г (71%). Очищені фракції 1 збирали і упарювали. Вихід: 2,5г проміжної сполуки 10 (10%).

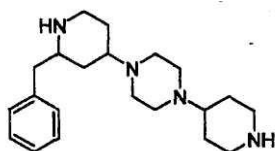
ф. Отримання проміжної сполуки 11



Суміш проміжної сполуки 10 (0,0052моль) у метанолі (100мл) гідрували при 50°C протягом ночі у присутності каталізатора Pd/C, 10% (1г). Після поглинання H<sub>2</sub> (1еквів.) каталізатор відфільтровували і фільтрат упарювали. Залишок очищали на силікагелі на скляному фільтрі (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 99/1, 98/2, 97/3, 96/4 і 95/5). Очищені фракції збирали і упарювали. Вихід: 1,7г проміжної сполуки 11 (83%).

Приклад A4

Отримання проміжної сполуки 12



Суміш кінцевої сполуки 2 (отриманої за Bib) (0,01 моль) і KOH (0,15 моль) у 2-пропанолі (50 мл) перемішували і кип'ятили зі зворотним холодильником 18 годин. Розчинник випарювали, потім залишок поміщали у воду (20 мл) і суміш екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар промивали NaOH (1N), сушили" (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і

81918

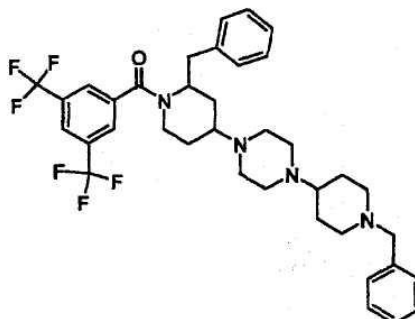
36

розчинник випарювали. Вихід: 3,25 г проміжної сполуки 12 (95%).

Отримання кінцевих сполук

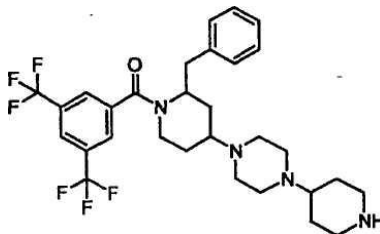
Приклад B1

а. Отримання кінцевої сполуки 1



Суміш проміжної сполуки 4 (0,12моль) і 1-(фенілметил)-4-піперадинону (0,12моль) у метанолі (250мл) гідрували при 50°C у присутності каталізатора Pd/C 10% (3г) і розчину тіофену (2мл). Після поглинання H<sub>2</sub> (1еквів.) каталізатор відфільтровували і фільтрат упарювали. Залишок суспендували у петролейному ефірі, відфільтровували і кристалізували з DIPE. Вихід: 46г (F1). Фільтрат упарювали. Вихід: 37,7г (F2). F1 і F2 об'єднували і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 91/9). Фракції продукту збирали і розчинник випарювали. Вихід: 46г (F3). Частину F3 кристалізували з DIPE. Вихід: 0,65г кінцевої сполуки 1.

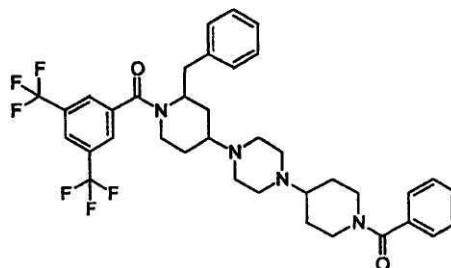
б. Отримання кінцевої сполуки 2



Суміш кінцевої сполуки 1 (0,0074моль) у метанолі (150мл) гідрували в присутності каталізатора Pd/C 10% (1г). Після поглинання H<sub>2</sub> (1еквів.) каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували. Вихід: 4,3г кінцевої сполуки 2.

Приклад B2

Отримання кінцевої сполуки 3

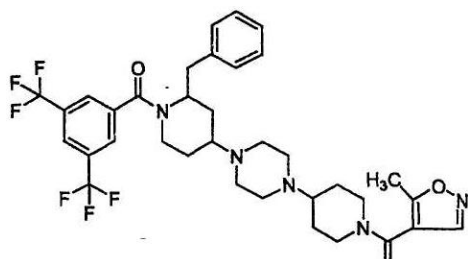


Суміш кінцевої сполуки 2 (0,0015моль) і Et<sub>3</sub>N (0,1моль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100мл) перемішували при

кімнатній температурі. Бензоїлхлорид (0,0025моль) розчиняли у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і додавали по краплям до реакційної суміші. Суміш перемішували 1 годину при кімнатній температурі. Потім до вмісту додавали  $\text{NaOH}$  (1N; 100мл) і суміш перемішували 30 хвилин при кімнатній температурі. Відділений водний шар екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар промивали водою, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  100/0;90/10). Цільові фракції збирали і розчинник випарювали. Вихід: 0,624г кінцевої сполуки 3 (61%).

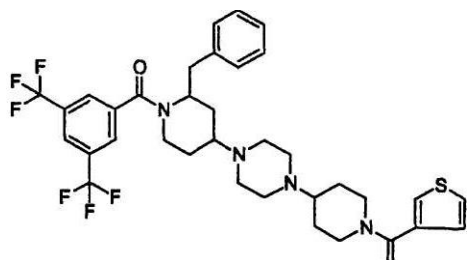
#### Приклад В3

##### а. Отримання кінцевої сполуки 4



Суміш 5-метил-4-ізоксазолкарбонової кислоти (0,0015моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл) і 1,1'-карбоніл-біс-1H-імідазолу (0,0015моль) перемішували 2 години при кімнатній температурі. До вмісту додавали кінцеву сполуку 2 (отриману за В1.б) (0,001моль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш промивали розведеним розчином  $\text{NaOH}$ , потім  $\text{H}_2\text{O}$ , сушили, фільтрували і розчинник випарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -градієнт 0->10% $\text{MeOH}$ ). Фракції продукту збирали і розчинник випарювали. Залишок сушили. Вихід: 0,204г кінцевої сполуки 4.

##### б. Отримання кінцевої сполуки 5

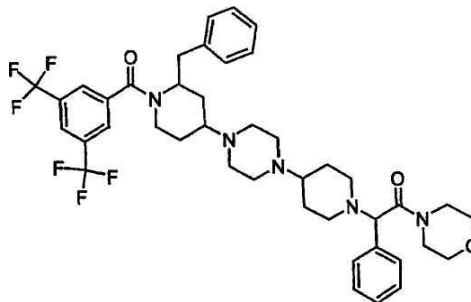


Суміш 3-тіофенкарбонової кислоти (0,00188моль), N,N-диметил-4-піридинаміну (0,00255моль) і  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,00255моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200мл) перемішували при кімнатній температурі. До вмісту додавали порціями N,N-диметил-N'-(метилкарбонімідоїл)-1,3-пропандіамін (0,00255моль) і суміш перемішували одну годину при кімнатній температурі. Потім додавали по краплям розчин кінцевої сполуки 2 (отриманої за В1б) (0,00188моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і реакційну суміш перемішували протягом вихідних при кімнатній температурі. Суміш виливали у 1г  $\text{NaOH}$ /вода. Шари розділяли. Водний шар екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Відділений органічний шар сушили ( $\text{MgSO}_4$ ),

фільтрували і розчинник випарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  від 100/0 до 90/10). Фракції продукту збирали і розчинник випарювали. Вихід: 0,749г кінцевої сполуки 5 (58%).

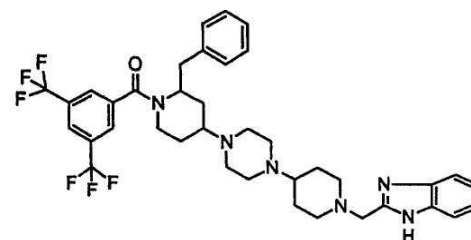
#### Приклад В4

##### а. Отримання кінцевої сполуки 6



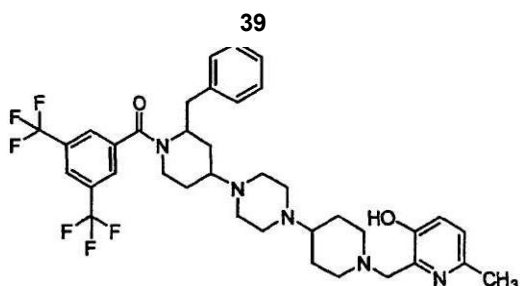
Суміш кінцевої сполуки 2 (отриманої за В1б) (0,005моль), 4-(хлорфенілацетил)морфоліну (0,005моль) і  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,01моль) у  $\text{MeOH}$ , аналітично чистий (р.а.) (125мл) перемішували і кип'ятили зі зворотним холодильником 18 годин з відділенням води. Реакційну суміш промивали водою, сушили, фільтрували і розчинник випарювали. Залишок очищали на силікагелі на скляному фільтрі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  95/5). Фракції продукту збирали і розчинник випарювали. Осад суспендували у  $\text{DIPE}$ , відфільтровували і висушували. Вихід: 1,7 02г кінцевої сполуки 6.

##### б. Отримання кінцевої сполуки 7



Суміш кінцевої сполуки 2 (отриманої за В1б) (0,0012моль), 2-(хлорметил)-1H-бензімідазолу (0,0014моль) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,0018моль) у  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5мл) перемішували і кип'ятили зі зворотним холодильником 12 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і розчинник випарювали. Залишок обробляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар промивали  $\text{H}_2\text{O}$ , сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і розчинник випарювали. Залишок (0,95г) очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  90/10/0,5; 15-40мкм). Очищені фракції збирали і розчинник випарювали. Залишок (0,14г) кристалізували з  $\text{DIPE}$ . Осад відфільтровували і висушували. Вихід: 0,087г кінцевої сполуки 7 (10%) (т. пл. 135°C).

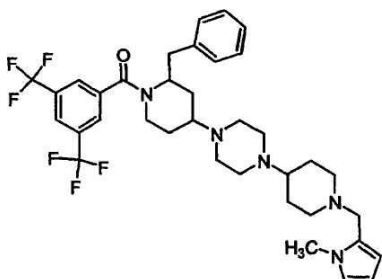
##### с. Отримання кінцевої сполуки 8



До суміші кінцевої сполуки 2 (отриманої за B1b) (0,005моль) і 2-(хлорметил)-6-метил-3-піридинолу (0,006моль) у DMF (50мл) додавали N-метил-N-(1-метилетил)пропанамін (0,02моль). Реакційну суміш перемішували при  $\pm 65^{\circ}\text{C}$  протягом ночі. Розчинник випарювали. Залишок обробляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і промивали розведеним розчином  $\text{NH}_3$ . Відділений органічний шар сушили, фільтрували і розчинник випарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{MeOH}/\text{NH}_3)$  95/5). Цільові фракції збирали і розчинник випарювали. Осад суспендували у DIPE. Осад відфільтровували и висушували. Вихід: 1,423г кінцевої сполуки 8.

Приклад B5

Отримання кінцевої сполуки 9



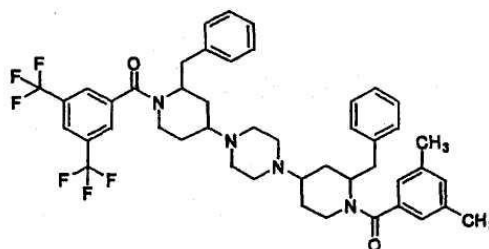
Суміш кінцевої сполуки 2 (отриманої за B1b) (0,003моль) і 1-метил-1H-пірол-2-карбоксальдегіду (0,0046моль) гідрували при дії  $\text{H}_2$  при  $50^{\circ}\text{C}$  в присутності каталізатора Pd/C 10% (1г) і розчину тіофену (1мл). Після поглинання  $\text{H}_2$  (1еквів.) каталізатор відфільтровували і фільтрат упарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{MeOH}/\text{NH}_3)$  97/3;95/5). Фракції продукту збирали і розчинник випарювали. Осад суспендували у петролейному ефірі. Вихід: 1,079г кінцевої сполуки 9.

Приклад B6

Отримання кінцевої сполуки 10 і 11

81918

40



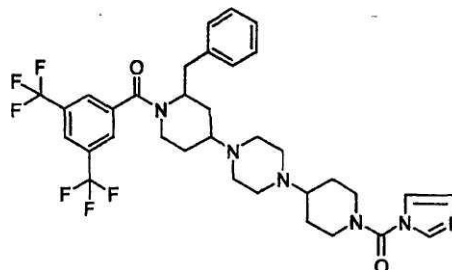
$[2\alpha, 4\alpha (2R^*, 4S^*)]$  = сполука 10

$[2\alpha, 4\beta (2R^*, 4S^*)]$  = сполука 11

Суміш проміжної сполуки 2 (отриманої за A1b) (0,005моль), проміжної сполуки 11 (отриманої за A3f) (0,005моль) і  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  (3г) у метанолі (150мл) гідрували при  $50^{\circ}\text{C}$  у току  $\text{N}_2$  в присутності каталізатора Pd/C 10% (1г) і розчину тіофену (1мл). Після поглинання  $\text{H}_2$  (1еквів.) каталізатор відфільтровували і фільтрат упарювали. Залишок обробляли  $\text{H}_2\text{O}$  і  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Суміш перемішували 10хв і фільтрували через дикаліт. Відділений органічний шар сушили, фільтрували і розчинник випарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  97/3). Дві фракції збирали і випарювали з них розчинник. Вихід: 0,53г сполуки 10 і 0,4г сполуки 11.

Приклад B7

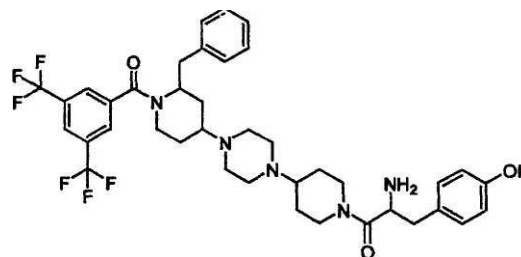
Отримання кінцевої сполуки 12



Суміш "кінцевої сполуки 2 (отриманої за B1b) (0,001моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50мл) і CDI (0,0015моль) перемішували протягом ночі. Реакційну суміш промивали розведеним розчином NaOH, потім  $\text{H}_2\text{O}$ , сушили і розчинник випарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  100/0 і 90/10). Фракції продукту збирали і розчинник випарювали. Вихід: 0,645г кінцевої сполуки 12.

Приклад B8

Отримання кінцевої сполуки 13

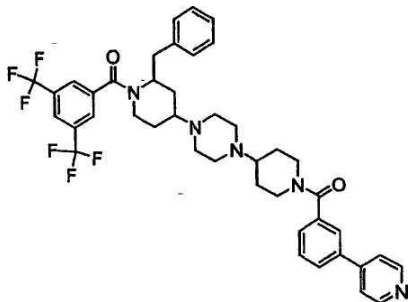


41

Суміш проміжної сполуки 5 (отриманої за A2) (0,0015 моль) у HCl/2-пропанолі (5мл) і метанолі (20мл) перемішували і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години. Реакційну суміш кристалізували, фільтрували і сушили. Вихід: 0,43г кінцевої сполуки 13 (38%).

Приклад B9

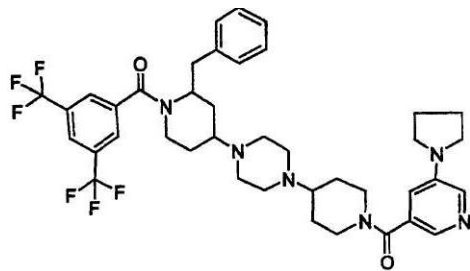
Отримання кінцевої сполуки 40



Суміш кінцевої сполуки 31 (отриманої за B2) (0,065ммоль), 4-піридинілборонової кислоти (0,09ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,015ммоль), 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропану (0,03ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 2M (1мл) і DME (2мл) перемішували при 100°C протягом 16 годин. Розчинник випарювали, залишок обробляли H<sub>2</sub>O і екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар відділяли, сушили над MgSO<sub>4</sub> і розчинник випарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на кромазилі (градієнт: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95/5). Бажані фракції збирали і розчинник випарювали. Вихід: 1мг кінцевої сполуки 40.

Приклад B10

Отримання кінцевої сполуки 85



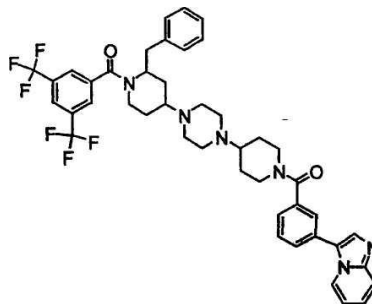
Суміш кінцевої сполуки 83 (отриманої за B2) (0,0004моль), піролідину (0,0006моль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,00001моль), BINAP (0,00003моль) і натрієвої солі 2-метил-2-пропанолу (0,0006моль) у толуолі (5мл) перемішували при 100°C протягом 16 годин. Розчинник випарювали, залишок обробляли H<sub>2</sub>O і екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар відділяли, сушили над MgSO<sub>4</sub> і розчинник випарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на кромазилі (градієнт: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95/5). Бажані фракції збирали і розчинник випарювали. Вихід: 0,119г кінцевої сполуки 85.

Приклад B11

Отримання кінцевої сполуки 43

81918

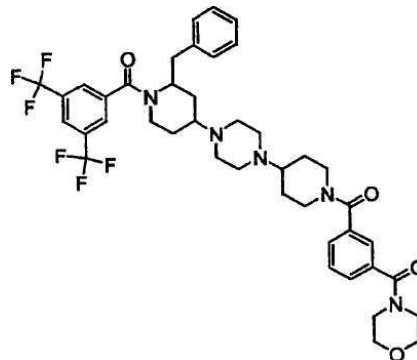
42



Суміш кінцевої сполуки 31 (отриманої за B2) (0,065ммоль), імідазо(1,2-а)піридину (0,09ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,015ммоль), 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропану (0,03ммоль) і Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,09ммоль) у NMP (5мл) перемішували при 140°C протягом 16 годин. Розчинник випарювали, залишок обробляли H<sub>2</sub>O і екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар відділяли, сушили над MgSO<sub>4</sub> і розчинник випарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на кромазилі (градієнт: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95/5). Бажані фракції збирали і розчинник випарювали. Вихід: 8мг кінцевої сполуки 43.

Приклад B12

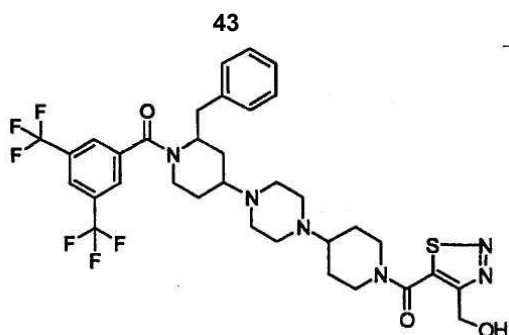
Отримання кінцевої сполуки 44



Суміш сполуки 31 (отриманої за B2) (0,065ммоль), морфоліну (0,2ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,015ммоль) і 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропану (0,03ммоль) у диглімі (3мл) у присутності CO (1 атмосфера) перемішували при 150°C протягом 16 годин. Розчинник випарювали, залишок обробляли H<sub>2</sub>O і екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар відділяли, сушили над MgSO<sub>4</sub> і розчинник випарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на кромазилі (градієнт: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95/5). Бажані фракції збирали і розчинник випарювали. Вихід: 3мг кінцевої сполуки 44.

Приклад B13

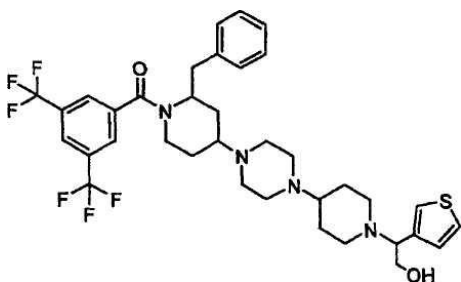
Отримання кінцевої сполуки 144



Суміш метилового ефіру 4-[(4-ацетилокси)метил]-1,2,3-тіа-діазол-5-карбонової кислоти (0,001моль), кінцевої сполуки 2 (отриманої за В1b) (0,002моль), NaCN (20мг) у метанолі (20мл) перемішували і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Розчинник випарювали і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH від 100/0 до 80/20). Бажані фракції збирали і розчинник випарювали. Залишок суспендували у петролейному ефірі. Осад відфільтровували і висушували. Вихід: 0,110г кінцевої сполуки 144.

## Приклад В14

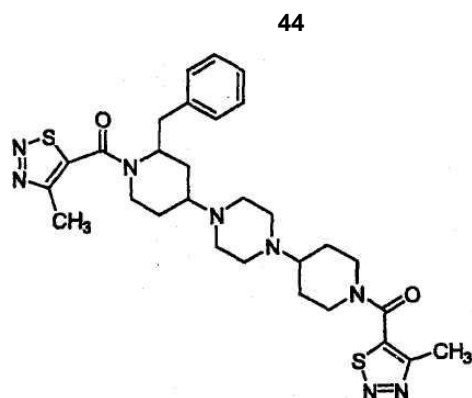
Отримання кінцевої сполуки 130



Суміш кінцевої сполуки 2 (отриманої за В1b) (0,001моль), димеру гліколевого альдегіду (0,001моль) і 3-тіофенборонової кислоти (0,001моль) у 2,2,2-трифторетанолі (5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Потім додавали розчин  $K_2CO_3$  (10%) і суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над  $MgSO_4$ , фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок (0,6г) очищали хроматографічно на колонці з силікагелем ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  92/08/0,2 і фракції продукту концентрували, отримуючи 0,29г (47%) кінцевої сполуки 130.

### Приклад В15

Отримання кінцевої сполуки 153



Суміш проміжної сполуки 12 (отриманої за А4) (0,00934моль) і Et<sub>3</sub>N (0,02моль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200мл) перемішували при охолодженні на бані з льодом, потім до реакційної суміші додавали по краплям розчин 4-метил-1,2,3-тіадіазол-5-карбоніл-хлориду (0,00943моль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20мл) протягом 15 хвилин при 0°C. Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували 1 годину при кімнатній температурі, потім додавали NaOH (20мл) і перемішували ще 15 хвилин при кімнатній температурі. Шари розділяли і водний шар екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар промивали H<sub>2</sub>O, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і розчинник випарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/ (MeOH/NH<sub>3</sub>) від 100/0/0 до 90/10/0). Дві фракції продукту збирали і з кожної випарювали розчинник. Вихід фракції 1: 1,260г кінцевої сполуки 153 (22%).

Сполуки, представлені у наступних таблицях, були отримані аналогічними способами, описаними у вищенаведених прикладах В1-В15.

### Аналітичні дані

Для ряду сполук були визначені температури плавлення або дані ВЕРХ або оптичне обертання.

Температури плавлення

По можливості температури плавлення (або інтервали) визначалися на апараті В-545 Büchi для визначення температур плавлення. Середовище для нагрівання являє собою металічний блок. Плавлення зразка візуально спостерігають за допомогою лінз, що збільшують зображення, і при сильному світловому контрасті. Температури плавлення вимірюють при температурному градієнті 3 або 10 градусів Цельсія за хвилину.

Сполука, номер	Т. пл. (°C)
1	115,9-119,7
2	160,6-163,2
3	149,9-151,7
4	180,5-182,1
5	87,8-121,4
6	87,7-111,2
7	141,0-177,3
8	162,3-164,3
9	122,1-123,8
10	97,0-120,4
11	111,9-125,4
12	66,7-79,0
13	284,5-288,6

14	107,4-116,1
15	188,1-190,3
19	140,3-144,8
22	98,3-119,9
29	142,9-146,5
31	153,1-155,2
32	83,3-95,5
33	82,7-98,6
34	80,7-95,5
37	298,1-319,7
38	83,2-110,2
39	279,4-280,9
46	81,3-107,2
49	145,3-149,6
50	92,1-100,7
51	108,9-127,3
52	93,9-104,6
53	156,6-161,0
54	107,6-122,2
55	96,7-106,3
56	171,3-181,5
57	167,4-169,4
58	92,5-102,6
59	79,1-98,2
60	100,5-121,4
62	91,4-120,3
63	86,0-99,4
64	133,6-159,5
65	102,3-105,8
69	108,6-120,6
71	93,5-127,3
72	91,6-103,2
73	100,5-110,5
75	78,8-93,8
76	76,2-93,8
77	273,6-295,2
79	74,3-100,3
80	106,7-126,1
81	85,3-120,6
82	91,9-121,1
83	86,9-102,1
84	92,2-126,1
85	145,4-147,2
88	70,6-108,7
89	96,1-109,4
90	111,9-120,1
91	91,5-108,1
92	100,7-117,9
93	184,1-192,4
98	177,1-180,6
99	65,9-83,0
100	76,1-100,1
102	72,9-93,5
103	83,7-100,8
104	105,1-108,5
106	77,2-99,1
108	314,8-335,8
109	95,4-107,7
110	84,6-111,8
111	87,3-109,3
113	252,3-291,7

116	102,8-125,6
117	158,2-160,5
122	177,5°C

## Умови отримання даних ВЕРХ

ВЕРХ-градієнт забезпечувався системою Waters Alliance HT 2790 з комплектом колонкового нагрівача при 40°C. Потік з колонки направлявся у детектор з фотодіодною матрицею (PDA) Water 996 і у мас-спектрометр Waters-Micromass ZQ з джерелом електро-розпилювальної іонізації, що працює за механізмом позитивної і негативної іонізації. Звернена фаза ВЕРХ виконана на колонці Xterra MS C18 (3,5мм, 4,6×100мм) при швидкості потоку 1,6мл/хв. Три рухомі фази (рухома фаза А: 95% 25мМ амоніацетат+5% ацетонітрил; рухома фаза В: ацетонітрил; рухома фаза С: метанол) були використані для досягнення градієнтного стану від 100% А до 50% В і 50% С за 6,5хв, до 100% В за 1хв, 100% В протягом 1хв і відновленої рівноваги зі 100% А протягом 1,5хв. Використаний об'єм для ін'єкції складав 10мл.

Мас-спектри були отримані скануванням від 100 до 1000 за 1с з використанням інтервалу у 0,1с. Напруга у капілярних голках складала 3кВ, і джерело температури підтримували при 140°C. Азот використовували як газ-розпилювач. Конічна напруга складала 10В для позитивної іонізації і 20В для негативної іонізації. Отримані дані оброблені за допомогою системи Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

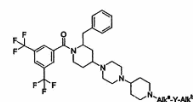
Сполука, номер	ВЕРХ MS (MH <sup>+</sup> )
16	661
18	703
20	711
21	724
22	701
23	703
24	753
26	809
27	699
28	749
30	654
35	703
36	703
42	756
48	719
61	747
70	693
74	692
94	740
96	703
101	651
105	731
107	691
114	803
115	791
118	859
119	767
124	700
125	673

126	673
127	673
128	737
129	709
130	709
131	693
132	687
133	687
134	687
135	701
136	677
137	677
138	677
139	709
140	709
141	709
142	709
143	709
144	725
145	681
146	681
147	681
148	651
149	651
150	651
151	677
153	595
154	709
155	709
156	619
157	723
158	745

Оптичне обертання

Оптичні обертання були зареєстровані на поляриметрі (Perkin Elmer) при 20°C. Дані з концентрації, довжини хвилі і розчинника приведені у таблиці.

Сполука, номер	$[\alpha]$	Довжина хвилі (нм)
18	-33,77°	365
159	-35,56°	365
160	-33,66°	365
161	-34,75°	365
162	-6,72°	436
163	-33,2°	365
164	-34,1°	365
165	-34,43°	365
166	-33,95°	365
167	-29,91°	365
168	-29,12°	365
169	-32,32°	365
170	-33,3°	365
171	-35,06°	365
172	-35,84°	365
173	-34,53°	365



Сполука, номер	Дослід, номер	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	Фізичні дані
2	B1b	к.з.	к.з.	к.з.	H	2R-транс
121	B1b	к.з.	к.з.	к.з.	H	2R-цис
122	B1b	к.з.	к.з.	к.з.	H	2S-транс
123	B1b	к.з.	к.з.	к.з.	H	2S-цис
15	B4b	к.з.	к.з.	к.з.		2R-транс
16	B4a	к.з.	к.з.	к.з.		2R-транс
17	B4c	к.з.	к.з.	к.з.		2R-транс
18	B4c	к.з.	к.з.	к.з.		2R-транс
124	B4c	к.з.	к.з.	к.з.		2R-транс
9	B5	-CH <sub>2</sub> -	к.з.	к.з.		2R-транс
20	B4b	-CH <sub>2</sub> -	к.з.	к.з.		2R-транс
8	B4c	-CH <sub>2</sub> -	к.з.	к.з.		2R-транс
7	B4b	-CH <sub>2</sub> -	к.з.	к.з.		2R-транс
21	B4b	-CH <sub>2</sub> -	к.з.	к.з.		B-транс
125	B1a	-CH <sub>2</sub> -	к.з.	к.з.		2R-цис
126	B1a	-CH <sub>2</sub> -	к.з.	к.з.		2S-цис
1	B1a	-CH <sub>2</sub> -	к.з.	к.з.		2R-транс
127	B1a	-CH <sub>2</sub> -	к.з.	к.з.		2S-транс
22	B4b	-CH <sub>2</sub> -	к.з.	к.з.		2R-транс
23	B4b	-CH <sub>2</sub> -	к.з.	к.з.		2R-транс
24	B4b	-CH <sub>2</sub> -	к.з.	к.з.		2R-транс
25	B4b	-CH <sub>2</sub> -	к.з.	к.з.		B-транс
26	B4b	-CH <sub>2</sub> -	к.з.	к.з.		B-транс
27	B4b	-CH <sub>2</sub> - CH=CH-	к.з.	к.з.		[2R-(2a, 4R (E) )]
128	B14		к.з.	к.з.		2R-транс
129	B14		к.з.	к.з.		2R-транс
130	B14		к.з.	к.з.		2R-транс
131	B14		к.з.	к.з.		2R-транс
28	B4c		к.з.	к.з.		B-транс
29	B2	к.з.	C=O	к.з.		2R-транс
162	B3b	к.з.	C=O	к.з.		2R-транс
30	B2	к.з.	C=O	к.з.		2R-транс
3	B2	к.з.	C=O	к.з.		т. л. 142, 5°C
132	B2	к.з.	C=O	к.з.		2S-транс
133	B2	к.з.	C=O	к.з.		2R-цис
134	B2	к.з.	C=O	к.з.		2S-цис
31	B2	к.з.	C=O	к.з.		2R-транс



32	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
165	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
33	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
34	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
164	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
35	3b	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
36	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
163	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
37	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
135	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс HCl (1:2)
38	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
39	B3a	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
40	B9	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
41	B10	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
42	B10	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
43	B11	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
44	B12	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
45	B12	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
46	B2	к.э.	C=O	к.э.		B-транс
47	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
48	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
49	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
50	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
51	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
52	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
53	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
54	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
55	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
56	B3b	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
57	B2	к.э.	C=O	к.э.		B-транс
58	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-цис
59	B2	к.э.	C=O	к.э.		B-транс
60	B2	к.э.	C=O	к.э.		транс
170	B3b	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс

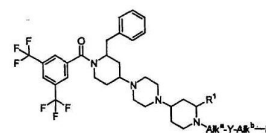
61	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
62	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
63	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
64	B3a	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
65	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
66	B2	к.э.	C=O	к.э.		B-транс
67	B3b	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
68	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
69	B3a	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
5	B3b	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
70	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
161	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
71	B3a	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
136	B3b	к.э.	C=O	к.э.		2S-транс
137	B3b	к.э.	C=O	к.э.		2R-цис
138	B3b	к.э.	C=O	к.э.		2S-цис
72	B3a	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
12	B7	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
73	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
19	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
74	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
75	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
4	B3a	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
76	B3a	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
77	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс т. пл. 119, 6°C
139	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-цис
140	B2	к.э.	C=O	к.э.		2S-цис
141	B2	к.э.	C=O	к.э.		2S-транс
78	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс; H <sub>2</sub> O (1:1)
142	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс; сукцинат (1:2)
143	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс; малонат (1:2)
144	B13	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
120	B3b	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
79	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
166	B3b	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
80	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
81	B3b	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
82	B3b	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс

83	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
14	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
84	B3b	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
85	B10	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
86	B9	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
87	B9	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
88	B8	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
89	B3b	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
90	B3b	к.э.	C=O	к.э.		[2R-[2α, 4β(S)]]
91	B8	к.э.	C=O	к.э.		[2R-[2α, 4β(S)]]
92	B2	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
93	B3b	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
94	B3b	к.э.	C=O	к.э.		B-транс
169	B3b	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс
96	B2	к.э.	C=O	к.э.		B-транс
145	B3b	к.э.	C=O	к.э.		2S-транс
146	B3b	к.э.	C=O	к.э.		2R-цис
147	B3b	к.э.	C=O	к.э.		2S-цис
173		к.э.	C=O	к.э.		
97	B4c	-CH <sub>2</sub> -	C=O	к.э.		2R-транс
98	B2	к.э.	C=O	-CH <sub>2</sub> -	-H	2R-транс
99	B2	к.э.	C=O		-H	2R-транс
159	B2	к.э.	C=O		-H	2R-транс
167	B3b	к.э.	C=O			2R-транс
160	B2	к.э.	C=O		-H	2R-транс
100	B2	к.э.	C=O		-H	2R-транс
101	B2	к.э.	C=O		-H	2R-транс
148	B2	к.э.	C=O		-H	2S-транс
149	B2	к.э.	C=O		-H	2R-цис
150	B2	к.э.	C=O		-H	2S-цис
171	B3b	к.э.	C=O		-H	2R-транс
172	B3b	к.э.	C=O		-H	2R-транс
102	B2	к.э.	C=O		-H	2R-транс
151	B2	к.э.	C=O		-H	2R-транс
103	B2	к.э.	C=O		-H	2R-транс
104	B2	к.э.	C=O	-CH <sub>2</sub> -		2R-транс
105	B2	к.э.	C=O	-CH <sub>2</sub> -		2R-транс
106	B2	к.э.	C=O	-CH <sub>2</sub> -		2R-транс
107	B3b	к.э.	C=O	-CH <sub>2</sub> -		2R-транс
13	B8	к.э.	C=O		2R-транс, HCl (1:3); H <sub>2</sub> O (1:1)	
108	B2	к.э.	C=O		2R-транс HCl (1:2) H <sub>2</sub> O (1:1)	
109	B2	к.э.	C=O		2R-транс	

110	B3b	к.э.	C=O		[2R-[2α, 4β(E)]]
111	B2	к.э.	C=O		2R-транс
112	B2	к.э.	C=O		2R-транс
152	B4c	к.э.	C=O		B-транс
113	B4c	к.э.	C=O		B-транс HCl (1:3) H <sub>2</sub> O (1:3)
114	B4b	к.э.	C=O		B-транс
115	B3b	к.э.	C=O		B-транс
116	B4c	к.э.	C=O		2R-транс
6	B4a	к.э.	C=O	к.э.	2R-транс
117	B2	к.э.	C=O	к.э.	2R-транс
168	B2	к.э.		к.э.	2R-транс
118	B2	к.э.		к.э.	B-транс
119	B2	к.э.		к.э.	B-транс

к.э.=ковалентный зв'язок

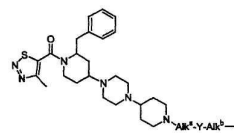
Таблиця 2



Сполука, номер	Дослід, номер	R <sup>1</sup>	Alk <sup>A</sup>	Y	Alk <sup>B</sup>	L	фізичні дані
10	B6		к.э.	C=O	к.э.		[2α, 4α (2R*, 4S*)]
11	B6		к.э.	C=O	к.э.		[2α, 4β (2R*, 4S*)]

к.э.=ковалентний зв'язок

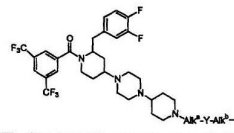
Таблиця 3



Сполука, номер	Дослід, номер	Alk <sup>A</sup>	Y	Alk <sup>B</sup>	L	фізичні дані
153	B15	к.э.	C=O	к.э.		2R-транс

к.э.=ковалентний зв'язок

Таблиця 4



Сполука, номер	Дослід, номер	Alk <sup>A</sup>	Y	Alk <sup>B</sup>	L	фізичні дані
154	B1a	-CH <sub>2</sub> -	к.э.	к.э.		2R-цис

155	B1a	-CH <sub>2</sub> -	к.з.	к.з.		2R-транс
156	B1b	к.з.	к.з.	к.з.	-H	2R-транс
157	B2	к.з.	C=O	к.з.		2R-транс
158	B2	к.з.	C=O	к.з.		2R-транс

к.з. = ковалентний зв'язок

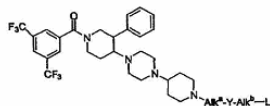
рецептора, причому більшість з них проявило більш ніж 100-разову селективність у порівнянні з h-NK<sub>2</sub>- і h-NK<sub>3</sub>-рецепторами.

Приклад С.2: Сигнальна трансдукція

У даному досліді оцінювали *in vitro* функціональну NK<sub>1</sub>-антагоністичну активність. Для вимірювань внутрішньоклітинних концентрацій Ca<sup>++</sup> клітини вирощували на 96-лункових планшетах (чорна стінка/прозоре дно) від Costar протягом 2 днів, поки вони не утворили суцільний шар. Клітини навантажували 2мкМ Fluo3 у DMEM, що містив 0,1% BSA і 2,5мМ пробенециду (probenecid) протягом 1 години при 37°C. Потім їх промивали 3 рази буфером Кребса (140мМ NaCl, 1мМ MgCl<sub>2</sub>×6H<sub>2</sub>O, 5мМ KCl, 10мМ глюкоза, 5мМ HEPES; 1,25мМ CaCl<sub>2</sub>; pH 7,4), що містив 2,5мМ пробенециду і 0,1% BSA (Ca<sup>++</sup>-буфер). Клітини попередньо інкубували з рядом концентрацій антагоністів протягом 20хв при кімнатній температурі і вимірювали Ca<sup>++</sup>-сигнали після додавання агоністів за допомогою пристрою зчитування Fluorescence Image Plate Reader (FLIPR від Molecular Devices, Crawley, England). Пік Ca<sup>++</sup>-переходу розглядали як релевантний сигнал і середні величини від відповідних комірок аналізували, як описано нижче.

Сигмоїдні криві доза-відповідь аналізували комп'ютеризованою апроксимацією кривих, використовуючи GraphPad Program. Величина EC<sub>50</sub> сполуки представляє собою ефективну дозу, що виявляє 50% максимального ефекту. Для усереднених кривих відповідь до агоніста з максимальною ефективністю нормалізували до 100%. Для відповіді антагоністів величину IC<sub>50</sub> обчислювали за допомогою нелінійної регресії.

таблиця 5



Сполука, номер	Дослід, номер	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	Фізичні дані
175	B1b	к.з.	к.з.	к.з.	-H	ШИС
174	B1a	-CH <sub>2</sub> -	к.з.	к.з.		
176	B2	к.з.	C=O	к.з.		ШИС
177	B2	к.з.	C=O	к.з.		ШИС

к.з. = ковалентний зв'язок

### С. Фармакологічні приклади

Приклад Сю1: Експеримент зі зв'язування h-NK<sub>1</sub>-, h-NK<sub>2</sub>- і h-NK<sub>3</sub>-рецепторів

Сполуки даного винаходу досліджували для взаємодії з різними нейромедіаторними рецепторами, іонними каналами і сайтами зв'язування переносника з використанням методики радіолігандного зв'язування. Мембрани від гомогенатів тканин або з клітин, що експресують рецептор або переносників, що представляють інтерес, інкубували з радіоактивною міченою речовиною ([<sup>3</sup>H]- або [<sup>125</sup>I] ліганд) для мічення конкретного рецептора. Специфічне рецепторне зв'язування радіоліганда відрізняли від неспецифічного мембранного зв'язування за допомогою селективного інгібування рецептора, що взаємодіє з неміченим лікарським засобом, що конкурує з радіолігандом за зв'язування з рецепторними сайтами. Після інкубації мічені мембрани збирали і обробляли надлишком холодного буфера для видалення незв'язаної радіоактивності шляхом швидкої фільтрації з відсмоктуванням. Мембранозв'язану радіоактивність визначали сцинтиляційним лічильником і результати виражали у імпульсах за хвилину (срп).

Сполуки розчиняли у ДМСО і випробували у 10 концентраціях в інтервалі від 10<sup>-10</sup> до 10<sup>-5</sup>М. Оцінювали здатність сполук даного винаходу витіснити [<sup>3</sup>H]-речовину Р з клонуваних h-NK<sub>1</sub>-рецепторів людини, експресованих на CHO-клітинах, витіснити [<sup>3</sup>H]-SR-48968 з клонуваних h-NK<sub>2</sub>-рецепторів людини, експресованих у Sf9-клітинах, і витіснити [<sup>3</sup>H]-SR-142801 з клонуваних h-NK<sub>3</sub>-рецепторів людини, експресованих на CHO-клітинах.

Величини PIC<sub>50</sub> для h-NK<sub>1</sub>-, h-NK<sub>2</sub>- і h-NK<sub>3</sub>-рецепторів, що характеризують селективність сполук, представлені в таблиці 3.

Усі селективні сполуки показали (суб)наномольне споріднення до h-NK<sub>1</sub>-

Сполука, номер	h-NK <sub>1</sub> PIC <sub>50</sub>	h-NK <sub>2</sub> PIC <sub>50</sub>	h-NK <sub>3</sub> PIC <sub>50</sub>
2	8,6	5,8	5,2
3	8,9	6,3	6,6
4	8,8	5,2	6,7
5	10,0	6,1	6,3
6	9,0	-	-
7	8,1	6,0	6,0
8	9,2	-	-
9	8,9	6,2	6,3
10	7,3	6,4	6,2
11	7,4	6,2	6,6
12	9,1	6,0	6,1
13	8,9	6,2	6,0
16	9,0	6,3	6,8
22	9,4	6,2	6,5
26	7,4	6,0	6,0
32	8,8	6,2	6,8
36	9,0	6,1	6,1
37	8,4	6,3	6,6
39	9,1	6,0	6,0
42	8,6	-	-
45	9,5	-	-
51	8,9	6,2	6,4
56	9,0	6,3	6,7
62	9,2	6,4	6,6
64	8,1	6,4	6,4
65	8,4	6,2	6,6

77	9,0	6,1	5,6
78	9,1	6,4	6,0
79	8,2	6,5	6,4
80	9,3	6,1	6,6
85	8,5	-	-
89	8,6	6,2	6,2
90	7,5	6,5	6,9
97	9,5	6,3	6,4
102	9,0	-	-
104	9,2	5,8	5,8
106	9,0	6,0	6,3
108	8,8	-	-
110	10,0	-	-
113	9,0	6,4	6,4
116	8,6	6,1	6,8
119	7,6	6,0	6,0
132	8,0	5,7	5,5
133	8,4	5,9	6,1
134	7,7	5,6	<5
139	8,8	6,1	6,5
140	8,5	5,4	5,3
141	8,1	5,4	5,4
142	8,9	6,2	6,6
143	9,0	6,1	6,3
144	?	5,9	6,2
151	9,4	6,2	6,4

#### D. Приклади композицій

Вираз "активний інгредієнт" (a.i.), використаний у даних прикладах, відноситься до сполуки формули (I), її фармацевтично прийнятних кислотно- або основно-адитивних солей, її стереохімічно ізомерних форм, її N-оксидної форми і її проліку.

##### Приклад D.1: Оральні краплі

500г a.i. розчиняли у 0,5л 2-гідроксипропанової кислоти і 1,5л поліетиленгліколю при 60~80°C. Після охолодження до 30~40°C до суміші додавали 35л поліетиленгліколю і суміш добре перемішували. Потім додавали розчин 1750г сахарину натрію у 2,5л очищеної води і при перемішуванні додавали 2,5л віддушки зі смаком какао і поліетиленгліколь, скільки було потрібно, до об'єму 50л, що призводило до отримання орального розчину, що містив 10мг/мл a.i. Отриманим розчином наповнювали придатні ємності.

##### Приклад D.2: Оральний розчин

9г метил-4-гідроксибензоату і 1г пропіл-4-гідроксибензоату розчиняли у 4л кип'яченої очищеної води. У 3л зазначеного розчину розчиняли спочатку 10г 2,3-дигідроксибутандіової кислоти і потім 20г a.i. Останній розчин об'єднували з частиною першого розчину, що залишилася, і до отриманої суміші додавали 12л 1,2,3-пропантріолу і 3л 70% розчину сорбітолу. 40г сахарину натрію розчиняли у 1,5л води і до розчину додавали 2мл есенції малини і 2мл есенції агрусу. Останній розчин об'єднували з першим, додавали воду, скільки було необхідно, до об'єму 20л, що призводило до отримання орального розчину, що містив 5мг активного інгредієнта на повну чайну ложку (5мл).

Отриманим розчином наповнювали придатні ємності.

#### Приклад D.3: Таблетки з плівковим покриттям Отримання таблеток

Суміш 100г a. i., 570г лактози і 200г крохмалю добре перемішували, після чого зволожували розчином 5г додецилсульфату натрію і 10г полівінілпіролідону у приблизно 200мл води. Вологу порошкоподібну суміш просіювали, сушили і знову просіювали. Потім додавали 100г мікрокристалічної целюлози і 15г гідрогенізованої рослинної олії. Усю масу добре перемішували і пресували у таблетки, отримуючи 10000 таблеток, кожна з яких містила 10мг активного інгредієнта.

#### Покриття

До розчину 10г метилцелюлози у 75мл денатурованого етанолу додавали розчин 5г етилцелюлози у 150мл дихлорметану. Потім до суміші додавали 75мл дихлорметану і 2,5мл 1,2,3-пропантріолу. 10г поліетиленгліколю розплавляли і розчиняли у 75мл дихлорметану. Останній розчин додавали до першого і потім до суміші додавали 2,5г октадеканоату магнію, 5г полівінілпіролідону і 30мл концентрованої забарвленої суспензії і всю масу гомогенізували. Таблеткові основи покривали отриманою сумішшю у апараті для покриття.

#### Приклад D.4: Розчин для ін'єкцій

1,8г метил-4-гідроксибензоату і 0,2г пропіл-4-гідроксибензоату розчиняли у приблизно 0,5л кип'яченої води для ін'єкцій. Після охолодження до приблизно 50°C до суміші додавали 4г молочної кислоти, 0,05г пропіленгліколю і 4г a. i. Розчин охолоджували до кімнатної температури і доповнювали водою для ін'єкцій, скільки було потрібно, до 1л, що призводило до отримання розчину, що містив 4мг/мл a.i. Розчин стерилізували фільтруванням і поміщали у стерильні ємності.