



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120702** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61P 7/00
A61P 9/00
A61P 17/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2016 07793**
(22) Дата подання заявки: **16.12.2014**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **27.01.2020**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **13198385.0, 14192877.0**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **19.12.2013, 12.11.2014**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **EP, EP**
(41) Публікація відомостей про заявку: **25.11.2016, Бюл.№ 22**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **27.01.2020, Бюл.№ 2**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/EP2014/077862, 16.12.2014**

(72) Винахідник(и):
Беккер-Пельстер Ева Марія (DE),
Бухграбер Філіпп (DE),
Бухмюллер Анья (DE),
Енгель Карен (DE),
Гайсс Фолькер (DE),
Гьоллер Андреас (DE),
Хіммель Герберт (DE),
Каст Раймунд (DE),
Кнорр Андреас (DE),
Ланг Дітер (DE),
Редліх Горден (DE),
Шмекк Карстен (DE),
Тінель Ханна (DE),
Вундер Франк (DE)
(73) Власник(и):
БАЙЄР ФАРМА АКЦІЕНГЕЗЕЛЛЬШАФТ,
Müllerstr. 178, 13353 Berlin, Germany (DE)
(74) Представник:
Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2004/067513 A1, 12.08.2004
WO 2010/058060 A1, 27.05.2010
MAGDALENA BUJALSKA ET AL, "a 1 -and a 2 - Adrenoreceptor antagonists in streptozotocin-and vincristine-induced hyperalgesia", PHARMACOLOGICAL REPORTS, (20080701), vol. 60, no. 4, ISSN 1734-1140, pages 499 - 507, XP055164161 [A] 1-14 * the whole document *

UA 120702 C2

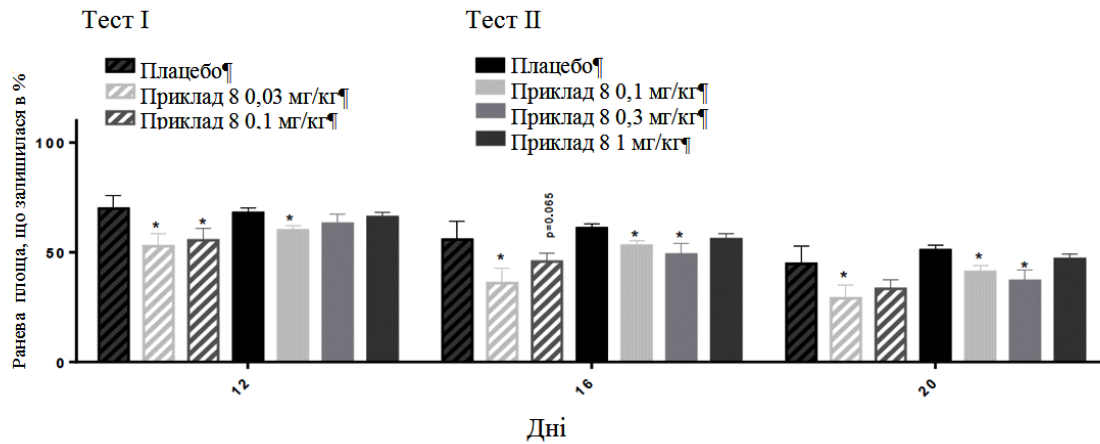
(54) ЗАМІЩЕНІ ПІПЕРИДИНІЛТЕТРАГІДРОХІНОЛІНИ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК АНТАГОНІСТІВ АЛЬФА-2С-АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується нових заміщених піперидинілтетрагідрохінолінів, способів їх одержання, їх застосування для лікування та/або запобігання захворювань і їх застосування для приготування лікарських засобів для лікування та/або запобігання захворювань, особливо для лікування та/або запобігання діабетичних мікроангіопатій, діабетичних виразок на кінцівках, особливо сприяння загоєння ран діабетичних виразок стоп, діабетичної серцевої недостатності, діабетичних коронарних мікросудинних розладів серцевої діяльності, периферичних і

кардіальних судинних порушень, тромбоемболічних порушень і ішемій, порушень периферичного кровообігу, феномена Рейно, CREST-синдрому, мікроциркуляторних порушень, переміжної кульгавості, і периферичних і автономних нейропатій.

Фігура 1: В-2h) Дослідження речовин, які впливають на загоєння ран (виразкова модель), сполука з Прикладу 8. Ранева площа, що залишилася, в % в порівнянні з тваринами, лікованими плацебо на dbdb мишах. Середнє значення \pm СКО (n=10).



Винахід стосується нових заміщених піперидинілтетрагідрохінолінів, способів їх одержання, їх застосування в способі лікування та/або профілактики захворювань і їх застосування для приготування лікарських засобів для лікування та/або профілактики захворювань, особливо серцево-судинних розладів, діабетичних мікроангіопатій, діабетичних виразок на кінцівках, особливо сприяння загоєння ран діабетичних виразок стоп, діабетичної серцевої недостатності, діабетичних коронарних мікросудинних розладів серцевої діяльності, розладів периферичних і коронарних судин, тромбоемболічних порушень і ішемій, порушень периферичного кровообігу, феномена Рейно, CREST-синдрому, мікроциркуляторних порушень, переміжної кульгавості, і периферичних і автономних нейропатій.

Рецептори адренорецептор α_2 (α_2 -AR) належать до сімейства рецепторів, зв'язаних з G-білком. Вони пов'язані із чутливим до коклюшного токсину інгібуючим G білком G_i і G_o і зменшують активність аденілатциклази. Вони задіяні в опосередкування різноманітних фізіологічних ефектів у різних тканинах після стимуляції ендogenous катехоламінами (адреналін, норадреналін), які або вивільняються синапсами або досягають їх сайту дії через кров. α_2 -AR відіграє важливу фізіологічну роль, головним чином для серцево-судинної системи, але також і в центральній нервовій системі. У біохімічних, фізіологічних і фармакологічних дослідженнях було показано, що, додатково до різних α_1 -AR підтипам, існують три α_2 -AR підтипи (α_{2A} , α_{2B} і α_{2C}) у багатьох клітинах-мішенях і тканинах серцево-судинної значимості, що робить їх привабливими цільовими білками для терапевтичних втручань. Проте, трактування точного фізіологічного завдання підтипів рецепторів залишається складним у зв'язку з відсутністю високоселективних лігандів та/або антагоністів відповідних α_2 -AR (Gyires et al., α_2 -adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions, *Neurochemistry International* 55, 447-453, 2009; Tan and Limbird, *The α_2 -adrenergic Receptors: Adrenergic Receptors in the 21st Century/Receptors*, 2005, 241-265).

Серцево-судинні зміни, такі як, наприклад, регуляція скорочувальної здатності серця, регулюються, по-перше, шляхом центральної модуляції симпатичних еферентних нервів. Крім того, симпатична еферентна система також регулює прямі ефекти на гладеньком'язові клітини й ендотеліальні клітини судин. Таким чином, симпатична система залучена в регуляцію енергетичної характеристики серця, але також і в контролювання локальної перфузії різних судинних русел. Це також контролюється за допомогою α_2 -AR, залученого в регуляцію периферичної резистентності. Таким чином, кровеносні судини іннервуються симпатичними нервовими волокнами, які розташовані в адвентиціальній оболонці й закінчення яких мають варикози для вивільнення норадреналіну. Вивільнений норадреналін модулює, за допомогою α_2 -AR в ендотеліальних клітинах і гладеньком'язових клітинах відповідний локальний судинний тонус.

Додатково до ефектів на симпатичні еферентні нерви, периферична серцево-судинна функція також регулюється за допомогою пре- і постсинаптичного α_2 -AR. Гладеньком'язові клітини й ендотеліальні клітини експресують різні підтипи α_2 -AR. Активація α_{2A} , α_{2B} і α_{2C} рецепторів на гладеньком'язових клітинах приводить до скорочень із одержанням звуження судин (Kanagy, *Clinical Science* 109:431-437, 2005). Проте, розподіл різних підтипів рецепторів змінюється в різних судинних руслах, між видами й між різними розмірами судин. Таким чином, вважають, що α_{2A} -AR експресуються практично винятково в більших артеріях, у той час як α_{2B} -AR сприяють більше тонусу судин у невеликих артеріях і венах. Вважають, що $AR\alpha_{2B}$ відіграє роль в індукованій сіллю гіпертонії (Gyires і ін., α_2 -adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions, *Neurochemistry International* 55, 447-453, 2009). Роль $AR\alpha_{2C}$ у гемодинаміці дотепер точно не розшифрована; але, проте, вважають, що $AR\alpha_{2C}$ рецептори опосередковують звуження венозних судин. Вони також залучені в індуковане холодом посилення звуження судин, індуковане адренорецепторами (Chotani et al., *Silent α_{2C} adrenergic receptors enable cold-induced vasoconstriction in cutaneous arteries. Am J Physiol* 278:H1075-H1083, 2000; Gyires et al., α_2 -adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions, *Neurochemistry International* 55, 447-453, 2009). Холод і інші фактори (наприклад, тканинні білки, естроген) регулюють функціональне зв'язування $AR\alpha_{2C}$ із внутрішньоклітинними шляхами передачі сигналів (Chotani et al., *Distinct camp signaling pathways differentially regulate α_{2C} adrenoceptor expression: role in serum induction in human arteriolar smooth muscle cells. Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288: H69-H76, 2005). На основі цього, вважають, що є доцільним досліджувати селективні інгібітори підтипів $AR\alpha_2$ щодо їх модулюючого ефекту на перфузію в різних судинних руслах при різних патофізіологічних станах.

При патофізіологічних станах, може активуватися адренергічна система, яка може приводити, наприклад, до гіпертонії, серцевої недостатності, підвищеної активації тромбоцитів, ендотеліальної дисфункції, атеросклерозу, стенокардії, інфаркту міокарда, тромбозів, порушень

периферичного кровообігу, удару й порушенню статевої функції. Таким чином, наприклад, патофізіологія синдрому Рейно й склеродерми по суті є незрозумілою, але вона пов'язана з порушенням адренергічної активності. Отже, пацієнти, що страждають від спастичного синдрому Рейно, проявляють, наприклад, істотне підвищення експресії $\text{AR}\alpha_2$ рецепторів на їх

тромбоцитах. Це може бути пов'язане з вазоспастичними атаками, які спостерігаються в цих пацієнтів (Keenan and Porter, α_2 -adrenergic receptors in platelets from patients with Raynaud's syndrome, Surgery, V 94(2), 1983).

Завдяки передбачуваній високій ефективності й низькому рівню побічних ефектів, перспективним підходом є можливе лікування таких порушень, націлене на модуляцію активованої адренергічної системи в організмах. Особливо в діабетиків, які часто мають підвищені рівні катехоламінів, порушення периферичного кровообігу (мікроангіопатії), такі як діабетична ретинопатія, нефропатія або також різко виражені порушення загоєння ран (діабетичні виразки стоп) відіграють більшу роль. При облітеруючому артеріїті, діабет є однією з найбільш важливих супутніх патологій і також відіграє вирішальну роль у прогресуванні захворювання (мікро- і макроангіопатія). Підвищена експресія рецепторів адренорецептора α_{2C} , пов'язана з підвищеними рівнями катехоламінів, може бути задіяна в ці патофізіологічні процеси в діабетиків.

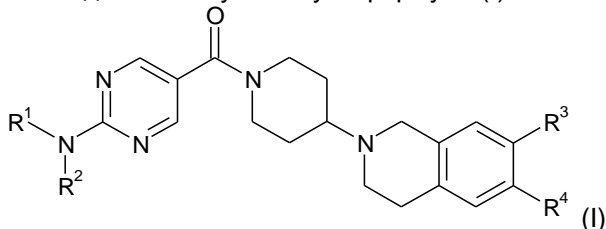
В 2011 р. в усьому світі було діагностовано 350 мільйонів діабетиків ($\approx 6,6\%$ популяції), і припускають, що їх кількість подвоїться до 2028. Діабетичні виразки стоп є найбільш частою причиною госпіталізації діабетиків. Ризик розвитку діабетичної виразки стоп у діабетиків протягом їх життя становить $15-25\%$, 15% усіх діабетичних виразок стоп приводять до ампутації. В усьому світі, $40-70\%$ усіх нетравматичних ампутації проводять у діабетиків. Факторами ризику для діабетичних виразок стоп є травми, поганий метаболічний контроль, сенсорна, моторна й автономна полінейропатія, невідповідне взуття, інфекції й захворювання периферичних артерій. Для лікування діабетичних виразок стоп потрібна багатопрофільна команда й застосовується багатофакторний контроль: втрата ваги, ревазуляризація (у випадку оклюзійної хвороби периферичних артерій, PAOD), поліпшення метаболічного контролю, видалення ран, накладання пов'язок, далтепарин, Regranex (PDGF) і ампутація. Вартість лікування для діабетичної виразки стоп (без ампутації) становить $7000-10000$ дол. США. 33% усіх діабетичних виразок стоп не гояться протягом 2 років, і для них характерна висока частота рецидивів (34% протягом першого року, 61% протягом 3 років).

Таким чином, завданням даного винаходу є забезпечення нових селективних антагоністів рецептора адренорецептор α_{2C} для лікування та/або профілактики захворювань, таких як, наприклад, серцево-судинні порушення, у людей і тварин.

Іншим завданням даного винаходу є забезпечення нових селективних антагоністів рецептора адренорецептор α_{2C} для лікування та/або профілактики порушень периферичного кровообігу (мікроангіопатії), таких як, наприклад, діабетична ретинопатія, діабетична нефропатія й порушення загоєння ран (діабетичні виразки стоп).

В WO 2005/042517, WO 2003/020716, WO 2002/081449 і WO 2000/066559 описані структурно подібні похідні біпіперидинілу як інгібітори CCR5 рецептора, inter alia для лікування БІЛ. В WO 2005/077369 описані структурно подібні похідні біпіперидинілу як інгібітори рецептора CCR3, inter alia для лікування астми. В WO 94/22826 описані структурно подібні піперидини як активні сполуки, що мають периферичну судинорозширювальну дію.

Винахід забезпечує сполуки формули (I)



у якій

R^1 представляє собою $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл або $\text{C}_3\text{-C}_5$ -циклоалкіл, де алкіл заміщений 1-2 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, яка включає гідрокси, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкокси й галоалкокси

і

R^2 представляє собою водень або $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкіл, або R^1 і R^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-х - 7-ми членний N-гетероцикл,

де N-гетероцикл може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, яка включає оксо, гідрокси, монофторметил, дифторметил, трифтор, гідроксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, амінокарбоніл, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкіл, галоген і гідроксіалкіл,

або

де N-гетероцикл може мати два замісники, які, разом з атомом вуглецю N-гетероциклу, до якого вони спільно приєднані, утворюють 4-х - 6-ти членний гетероцикл,

де цей гетероцикл у свою чергу може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, яка включає оксо, метил і етил,

R³ представляє собою водень, фтор, метокси або етокси,

і

R⁴ представляє собою водень, фтор, метокси або етокси,

і їх солі, їх сольвати й сольвати їх солей.

Сполуки відповідно до винаходу представляють собою сполуки формули (I) і солі, сольвати й сольвати їх солей, і також сполуки, охоплювані формулою (I) і, вказані далі в даній заявці як ілюстраційний (і) приклад (и), і солі, сольвати й сольвати їх солей, настільки, що сполуки, охоплювані формулою (I) і вказані далі в даній заявці, уже не представляють собою солі, сольвати й сольвати солей.

У контексті даного винаходу, термін "х кислота" у будь-якій формулі не означає стехіометрично визначене співвідношення кислоти до відповідної речовини. Залежно, наприклад, від основності даної речовини, термін "х кислота" означає різні співвідношення речовини до кислоти, такі як від 10:1 до 1:10; від 8:1 до 1:8; від 7:1 до 1:7; від 5:1 до 1:5; від 4,5:1 до 1:4,5; від 4:1 до 1:4; від 3,5:1 до 1:3,5; від 3:1 до 1:3; від 2,5:1 до 1:2,5; від 2:1 до 1:2; від 1,5:1 до 1:1,5; і 1:1.

Сполуки відповідно до винаходу можуть, залежно від їх структури, існувати в різних стереоізомерних формах, тобто у формі конфігураційних ізомерів або навіть необов'язково у вигляді конформаційних ізомерів (енантіомери та/або діастереомери, включаючи тих у випадку атропізомерів). Отже, даний винахід охоплює енантіомери й діастереомери, і їх відповідні суміші. Стереоізомерно однорідні складові можуть бути виділені з таких сумішей енантіомерів та/або діастереомерів відомим способом; для цього переважно використовують хроматографічні процеси, особливо ВЕРХ хроматографія на ахіральній або хіральной фазі.

Якщо сполуки відповідно до винаходу можуть зустрічатися в таутомерних формах, то даний винахід охоплює всі такі таутомерні форми.

Даний винахід також охоплює всі підходящі ізотопні варіанти сполук відповідно до винаходу. Під ізотопним варіантом сполуки відповідно до винаходу в даній заявці розуміють сполуку, у якій принаймні один атом у сполуці відповідно до винаходу поміняний на інший атом з тим же атомним числом, але з іншою атомною масою, ніж атомна маса, яка звичайно або переважно зустрічається в природі. Приклади ізотопів, які можуть бути інкорпоровані в сполуку відповідно до винаходу, представляють собою ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору, хлору, бромію і йоду, такі як ²H (дейтерій), ³H (тритій), ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁹I і ¹³¹I. Конкретні ізотопні варіанти сполуки відповідно до винаходу, особливо ті, у яких інкорпоровано один або декілька радіоактивних ізотопів, можуть бути сприятливими, наприклад, для дослідження механізму дії або розподілу активної сполуки в організмі; завдяки порівняно простому приготуванню й виявленню, особливо сполуки, мічені за допомогою ³H або ¹⁴C ізотопів, є підходящими для цієї мети. Додатково, інкорпорація ізотопів, наприклад, дейтерію, може приводити до особливих терапевтичних переваг внаслідок більшої метаболічної стабільності сполуки, наприклад, до подовження періоду напіврозпаду в організмі або до зменшення необхідної діючої дози; такі модифікації сполук відповідно до винаходу, можуть, отже, у деяких випадках, також становити переважний варіант здійснення даного винаходу. Ізотопні варіанти сполук відповідно до винаходу можуть бути приготовлені за допомогою способів, відомих кваліфікованим фахівцям у даній галузі техніки, наприклад, за допомогою методів, описаних нижче, і процедур, описаних в ілюстративних прикладах, шляхом використання відповідних ізотопних модифікацій відповідних реагентів та/або вихідних сполук.

Переважні солі в контексті даного винаходу представляють собою фізіологічно прийнятні солі сполук відповідно до винаходу. Винахід також охоплює солі, які самі є непридатними для фармацевтичного застосування, але які можна використовувати, наприклад, для виділення або очищення сполук відповідно до винаходу.

Фізіологічно прийнятні солі сполук відповідно до винаходу включають солі приєднання кислот мінеральних кислот, карбонових кислот і сульфонових кислот, наприклад, солі соляної кислоти, бромисто-водневої кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти, метансульфонові

кислоти, етансульфонової кислоти, толуолсульфонової кислоти, бензолсульфонової кислоти, нафталіндисульфонової кислоти, оцтової кислоти, трифтороцтової кислоти, пропіонової кислоти, молочної кислоти, винної кислоти, яблучної кислоти, лимонної кислоти, фумарової кислоти, малеїнової кислоти й бензойної кислоти.

5 Фізіологічно прийнятні солі сполук відповідно до винаходу також включають солі загальноприйнятих основ, як приклад і переважно солі лужних металів (наприклад, солі натрію й калію), солі лужно-земельних металів (наприклад, солі кальцію й магнію) і солі амонію, що мають походження з аміаку, або органічні аміни, що мають від 1 до 16 атомів вуглецю, як приклад і переважно етиламін, діетиламін, триетиламін, етилдїізопропіламін, моноетанолумін, діетанолумін, триетанолумін, дициклогексиламін, диметиламіноетанол, прокаїн, дибензиламін, N-метилморфолін, аргінін, лізин, етилендіамін, N-метилпіперидин і холін.

10 Сольвати в контексті винаходу описані як ті форми сполук відповідно до винаходу, які утворюють комплекс у твердому або рідкому стані шляхом координації з молекулами розчинників. Гідрати представляють собою специфічну форму сольватів, у яких координація здійснюється з водою.

15 Додатково, даний винахід також охоплює проліки сполук відповідно до винаходу. Термін "проліки" включає сполуки, які самі можуть бути біологічно активними або неактивними, але перетворюються в сполуки відповідно до винаходу при знаходженні в організмі (наприклад, метаболічно або гідролітично).

20 У контексті даного винаходу, термін "лікування" або "лікувати" включає інгібування, уповільнення, перевірку, полегшення, ослаблення, обмеження, зменшення, пригнічення, відбиття або зцілення захворювання, стану, порушення, ушкодження або патології, або розвитку, перебігу або прогресування таких станів та/або симптомів таких станів. Термін "терапія" у даній заявці розуміється як синонім терміну "лікування".

25 Терміни "запобігання", "профілактика" або "запобігання" використовуються синонімічно в контексті даного винаходу й стосуються уникнення або зменшення ризику зараження, піддавання, страждання від або наявності захворювання, стану, порушення, ушкодження або патології, або розвитку або прогресування таких станів та/або симптомів таких станів.

30 Лікування або запобігання захворювання, стану, порушення, ушкодження або патології може бути частковим або повним.

У контексті даного винаходу, якщо спеціально не вказано інакше, замісники визначені в такий спосіб:

35 Алкіл per se і "Alk" і "алкіл" в алкокси, алкоксіалкілі, алкіламіно й алкоксикарбонілі представляє собою нерозгалужений або розгалужений алкільний радикал, що має 1-6 атомів вуглецю, переважно 1-4 атоми вуглецю, як приклад і переважно метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил і н-гексил.

Алкокси, як приклад і переважно, представляє собою метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси й трет-бутокси.

40 Алкоксіалкіл, як приклад і переважно, представляє собою метоксиметил, етоксиметил, н-пропоксиметил, ізопропоксиметил, н-бутоксиметил, трет-бутоксиметил, метоксіетил, етоксіетил, н-пропоксіетил, ізопропоксіетил, н-бутоксіетил і трет-бутоксіетил.

45 N-Гетероцикл у визначеннях радикалів R^1 і R^2 представляє собою насичений і частково ненасичений моноциклічний радикал, що має 4-7 кільцевих атомів, що має гетероатом азоту й аж до 3 додаткових гетероатомів та/або гетерогруп із групи, яка включає S, O, N, SO і SO₂, де атом азоту також може утворювати N-оксид, як приклад і переважно азетидин, піролідін, піперидин, азепан, піперазин, морфолін, тіоморфолін, 1-оксидотіоморфолін і 1,1-діоксидотіоморфолін, особливо переважно азетидин, піролідін, морфолін і 1,1-діоксидотіоморфолін.

50 Гетероцикл у визначеннях радикалів R^1 і R^2 , що мають спільний атом вуглецю з N-гетероциклом, до якого він приєднаний, представляє собою насичений і частково ненасичений моноциклічний радикал, що має 4-6 кільцевих атомів і аж до 4 гетероатомів та/або гетерогруп із групи, яка включає S, O, N, SO і SO₂, де атом азоту також може утворювати N-оксид, як приклад і переважно азетидин, оксетан, тістан, піролідін, тетрагідрофуран, піперидин, морфолін, тіоморфолін, піперазин, тетрагідропіран і 1,1-діоксидотістан, особливо переважно азетидин і оксетан і ще більш переважно оксетан.

Галоген представляє собою фтор, хлор, бром і йод, переважно фтор і хлор.

Переважним є сполуки формули (I), у якій

R^1 представляє собою C₁-C₆-алкіл або C₃-C₅-циклоалкіл,

60 де алкіл заміщений 1-2 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, яка включає гідрокси й C₁-C₄-алкокси

- i
 R^2 представляє собою водень або C_1 - C_4 -алкіл,
 або
 R^1 і R^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-х - 7-ми членний N-гетероцикл,
 де N-гетероцикл може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, яка включає оксо, гідрокси, монофторметил, дифторметил, трифтор, гідроксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, амінокарбоніл, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкокси й галоген,
 або
 де N-гетероцикл може мати два замісники, які, разом з атомом вуглецю N-гетероциклу, до якого вони спільно приєднані, утворюють 4-х - 6-ти членний гетероцикл,
 де цей гетероцикл у свою чергу може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, яка включає оксо, метил і етил,
 R^3 представляє собою водень, фтор, метокси або етокси,
 i
 R^4 представляє собою водень, фтор, метокси або етокси,
 i їх солі, їх сольвати й сольвати їх солей.
 Переважним є сполуки формули (I), у якій
 R^1 представляє собою C_2 - C_6 -алкіл,
 де алкіл заміщений замісником, вибраним із групи, яка включає гідрокси, метокси й етокси,
 i
 R^2 представляє собою водень або
 R^1 і R^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидин, піролідін, піперидин, азепан, піперазин, морфолін, тіоморфолін, 1-оксидотіоморфолін або 1,1-діоксидотіоморфолін,
 де азетидин, піролідін, піперидин, азепан, піперазин, морфолін, тіоморфолін, 1-оксидотіоморфолін і 1,1-діоксидотіоморфолін можуть бути заміщений 1-2 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, яка включає гідрокси, трифтор, гідроксикарбоніл, C_1 - C_3 -алкіл, метокси й метоксиметил,
 або
 де азетидин, піролідін, піперидин, азепан, піперазин і морфолін можуть мати два замісники, які, разом з атомом вуглецю азетидину, піролідину, піперидину, азепану, піперазину або морфоліну, до якого вони спільно приєднані, утворюють азетидин, оксетан або 1,1-діоксидотіетан,
 де цей азетидин, оксетан або 1,1-діоксидотіетан у свою чергу може бути заміщений 1-2 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, яка включає метил і етил,
 R^3 представляє собою водень,
 i
 R^4 представляє собою водень, фтор або метокси
 або
 R^3 представляє собою водень, фтор або метокси
 i
 R^4 представляє собою водень,
 i їх солі, їх сольвати й сольвати їх солей.
 Переважним є сполуки формули (I), у якій
 R^1 представляє собою C_2 - C_4 -алкіл,
 де алкіл заміщений замісником, вибраним із групи, яка включає гідрокси й метокси,
 i
 R^2 представляє собою водень,
 або
 R^1 і R^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидин, піролідін, морфолін або 1,1-діоксидотіоморфолін,
 де азетидин, піролідін, морфолін або 1,1-діоксидотіоморфолін можуть бути заміщений 1-2 замісниками, незалежно вибирають із групи, яка включає гідроксикарбоніл, метил, трифтор, метокси й метоксиметил,
 або
 R^1 і R^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидин,
 де азетидин може мати два замісники, які, разом з атомом вуглецю азетидину, до якого вони спільно приєднані, утворюють оксетан або 1,1-діоксидотіетан,
 R^3 представляє собою водень, фтор або метокси

- і
 R^4 представляє собою водень,
 або
 R^3 представляє собою водень,
 5 і
 R^4 представляє собою водень, фтор або метокси
 і їх солі, їх сольвати й сольвати їх солей.
 Переважним є сполуки формули (I), у якій
 R^1 представляє собою C_2-C_4 -алкіл,
 10 де алкіл заміщений замісником, вибраним із групи, яка включає гідрокси й метокси,
 і
 R^2 представляє собою водень,
 або
 R^1 і R^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидин, піролідін,
 15 морфолін або 1,1-діоксидотіоморфолін,
 де азетидин, піролідін, морфолін або 1,1-діоксидотіоморфолін можуть бути заміщений 1-2
 замісниками, незалежно вибирають із групи, яка включає гідроксикарбоніл і метил,
 або
 R^1 і R^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидин,
 20 де азетидин може мати два замісники, які, разом з атомом вуглецю азетидину, до якого вони
 спільно приєднані, утворюють оксетан,
 R^3 представляє собою водень,
 і
 R^4 представляє собою водень,
 25 і їх солі, їх сольвати й сольвати їх солей.
 Переважним є сполуки формули (I), у якій
 R^1 і R^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидин,
 де азетидин має два замісники, які, разом з атомом вуглецю азетидину, до якого вони
 спільно приєднані, утворюють оксетан,
 30 R^3 представляє собою водень,
 і
 R^4 представляє собою водень,
 і їх солі, їх сольвати й сольвати їх солей.
 Переважним є сполуки формули (I), у якій
 35 R^1 представляє собою C_1-C_6 -алкіл,
 де алкіл заміщений 1-2 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, яка
 включає гідрокси, C_1-C_4 -алкокси й циклоалкілокси
 і
 R^2 представляє собою водень або C_1-C_4 -алкіл,
 40 або
 R^1 і R^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-х - 7-ми членний N-
 гетероцикл,
 де N-гетероцикл може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного
 вибраними із групи, яка включає оксо, гідрокси, монофторметил, дифторметил, трифтор,
 45 гідроксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, амінокарбоніл, C_1-C_4 -алкіл, C_1-C_4 -алкокси й галоген,
 або
 де N-гетероцикл може мати два замісники, які, разом з атомом вуглецю N-гетероциклу, до
 якого вони спільно приєднані, утворюють 4-х - 6-ти членний гетероцикл,
 де цей гетероцикл у свою чергу може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від
 50 одного вибраними із групи, яка включає оксо, метил і етил,
 R^3 представляє собою водень, фтор, метокси або етокси,
 і
 R^4 представляє собою водень, фтор, метокси або етокси,
 і їх солі, їх сольвати й сольвати їх солей.
 55 Переважним є сполуки формули (I), у якій
 R^1 представляє собою C_2-C_6 -алкіл,
 де алкіл заміщений замісником, вибраним із групи, яка включає гідрокси, метокси й етокси,
 і
 R^2 представляє собою водень,
 60 або

R^1 і R^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидин, піролідін, піперидин, азебан, піперазин, морфолін, тіоморфолін, 1-оксидотіоморфолін або 1,1-діоксидотіоморфолін,

де азетидин, піролідін, піперидин, азебан, піперазин, морфолін, тіоморфолін, 1-оксидотіоморфолін і 1,1-діоксидотіоморфолін можуть бути заміщені 1-2 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, яка включає гідрокси, гідроксикарбоніл, C_1 - C_3 -алкіл і метокси,

або

де азетидин, піролідін, піперидин, азебан, піперазин і морфолін можуть мати два замісники, які, разом з атомом вуглецю азетидину, піролідину, піперидину, азебану, піперазину або морфоліну, до якого вони спільно приєднані, утворюють азетидин або оксетан,

де цей азетидин або оксетан у свою чергу може бути заміщений 1-2 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, яка включає метил і етил,

R^3 представляє собою водень,

15

i

R^4 представляє собою водень, фтор або метокси

або

R^3 представляє собою водень, фтор або метокси

i

20

R^4 представляє собою водень,

і їх солі, їх сольвати й сольвати їх солей.

Переважними також є сполуки формули (I), у якій

R^1 представляє собою C_2 - C_6 -алкіл,

де алкіл заміщений замісником, вибраним із групи, яка включає гідрокси, метокси й етокси,

25

i

R^2 представляє собою водень,

або

R^1 і R^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидин, піролідін, піперидин, азебан, піперазин, морфолін, тіоморфолін, 1-оксидотіоморфолін або 1,1-діоксидотіоморфолін,

30

де азетидин, піролідін, піперидин, азебан, піперазин, морфолін, тіоморфолін, 1-оксидотіоморфолін і 1,1-діоксидотіоморфолін можуть бути заміщені 1-2 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, яка включає гідрокси, гідроксикарбоніл, C_1 - C_3 -алкіл і метокси,

35

або

де азетидин, піролідін, піперидин і азебан може мати два замісники, які, разом з атомом вуглецю азетидину, піролідину, піперидину або азебану, до якого вони спільно приєднані, утворюють азетидин або оксетан,

де цей азетидин або оксетан у свою чергу може бути заміщений 1-2 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, яка включає метил і етил,

40

R^3 представляє собою водень,

i

R^4 представляє собою водень, фтор або метокси

або

45

R^3 представляє собою водень, фтор або метокси

i

R^4 представляє собою водень,

і їх солі, їх сольвати й сольвати їх солей.

Переважними також є сполуки формули (I), у якій

50

R^1 представляє собою C_2 - C_4 -алкіл,

де алкіл заміщений замісником, вибраним із групи, яка включає гідрокси й метокси,

i

R^2 представляє собою водень,

або

55

R^1 і R^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидин, піролідін, морфолін або 1,1-діоксидотіоморфолін,

де азетидин, піролідін, морфолін або 1,1-діоксидотіоморфолін можуть бути заміщені 1-2 замісниками, незалежно вибирають із групи, яка включає оксо, гідрокси, гідроксикарбоніл і метил,

60

або

R^1 і R^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидин,
де азетидин може мати два замісники, які, разом з атомом вуглецю азетидину, до якого вони
спільно приєднані, утворюють оксетан,

R^3 представляє собою водень,

5

і

R^4 представляє собою водень,

і їх солі, їх сольвати й сольвати їх солей.

Переважними також є сполуки формули (I), у якій

R^1 представляє собою C_2 - C_6 -алкіл,

10

де алкіл заміщений замісником, вибраним із групи, яка включає гідрокси, метокси й етокси,

і

R^2 представляє собою водень,

і їх солі, їх сольвати й сольвати їх солей.

Переважними також є сполуки формули (I), у якій

15

R^1 і R^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидин, піролідин,
морфолін або 1,1-діоксидотіоморфолін,

де азетидин, піролідин, морфолін або 1,1-діоксидотіоморфолін можуть бути заміщений 1-2
замісниками, незалежно вибирають із групи, яка включає оксо, гідрокси, гідроксикарбоніл і
метил,

20

або

R^1 і R^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидин,

де азетидин може мати два замісники, які, разом з атомом вуглецю азетидину, до якого вони
спільно приєднані, утворюють оксетан,

і їх солі, їх сольвати й сольвати їх солей.

25

Переважними також є сполуки формули (I), у якій R^2 представляє собою водень.

Переважними також є сполуки формули (I), у якій R^1 і R^2 разом з атомом азоту, до якого
вони приєднані, представляють собою 2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил.

Переважними також є сполуки формули (I), у якій R^1 і R^2 разом з атомом азоту, до якого
вони приєднані, представляють собою 1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл.

30

Переважними також є сполуки формули (I), у якій R^3 представляє собою водень.

Переважними також є сполуки формули (I), у якій R^4 представляє собою водень.

Переважними також є сполуки формули (I), у якій R^3 і R^4 представляють собою водень.

Визначення індивідуальних радикалів, вказані в особливих комбінаціях або переважних
комбінаціях радикалів, також заміняють, незалежно від конкретних комбінацій вказаних
радикалів, що є бажаним, на визначення радикалів інших комбінацій.

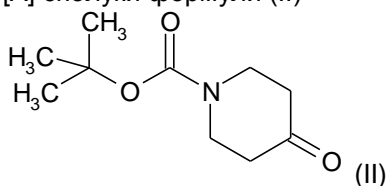
35

Надзвичайно переважними є комбінації двох або більше вищевказаних переважних
діапазонів.

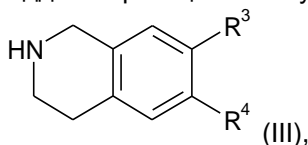
Винахід надалі забезпечує спосіб одержання сполук формули (I), або їх солей, їх сольватів і
сольватів їх солей, де

40

[A] сполуки формули (II)



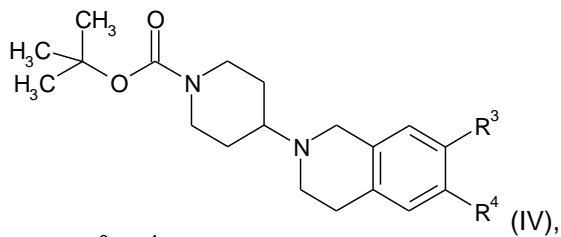
піддають реакції зі сполуками формули (III)



у якій R^3 і R^4 мають значення, вказані вище,

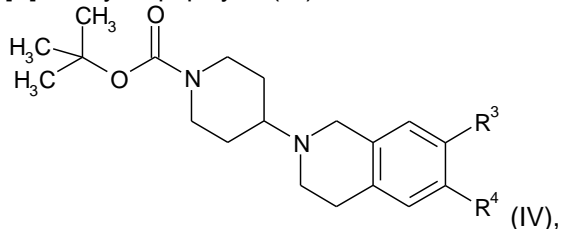
45

у присутності відновника, одержуючи сполуки формули (IV)



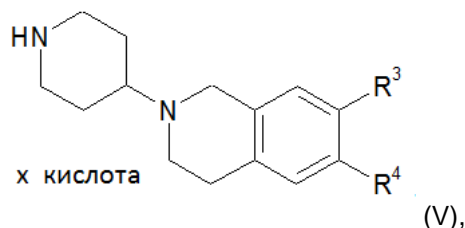
у якій R^3 і R^4 мають значення, вказані вище,
або

[B] сполуки формули (IV)



5

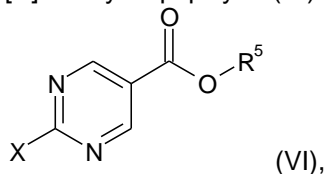
у якій R^3 і R^4 мають значення, вказані вище,
піддають реакції в присутності кислоти, одержуючи сполуки формули (V)



x кислота

у якій R^3 і R^4 мають значення, вказані вище,
або

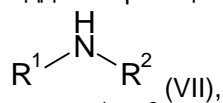
[C] сполуки формули (VI)



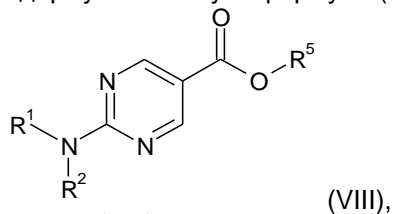
у якій

X представляє собою галоген, переважно фтор, хлор або бром, або сульфонілметан і
 R^5 представляє собою C_1 - C_4 -алкіл, переважно метил або етил,
піддають реакції в присутності основи зі сполуками формули (VII)

15

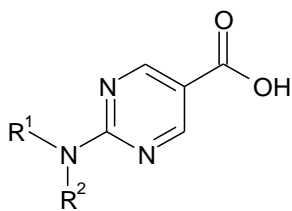


у якій R^1 і R^2 мають значення, вказані вище,
одержуючи сполуки формули (VIII)



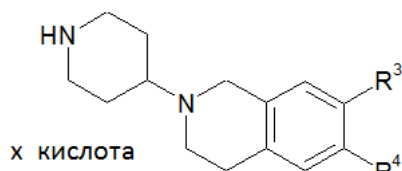
20

у якій R^1 , R^2 і R^5 мають значення, вказані вище,
або
[D] сполуки формули (IX)



(IX),

у якій R^1 і R^2 мають значення, вказані вище,
піддають реакції зі сполуками формули (V)



(V),

у якій R^3 і R^4 мають значення, вказані вище,
у присутності дегідратуючого засобу,
одержуючи сполуки формули (I).

Реакцію відповідно до способу [A] звичайно здійснюють в інертних розчинниках, переважно при температурі в діапазоні від -20°C до 60°C при атмосферному тиску й необов'язково в присутності основи.

Інертні розчинники представляють собою, наприклад, спирти, такі як метанол, етанол, н-пропанол або ізопропанол, або прості ефіри, такі як простий діетиловий ефір, діоксан або тетрагідрофуран, або диметилформамід, або оцтову кислоту або льодяну оцтову кислоту, або дихлорметан, трихлорметан або 1,2-дихлоретан. Також представляється можливим використовувати суміші вказаних розчинників. Переважним є дихлорметан або тетрагідрофуран.

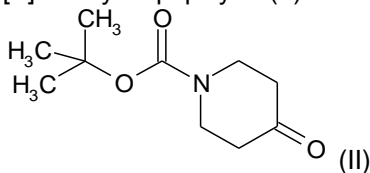
Основи представляють собою, наприклад, органічні основи, такі як триалкіламіни, наприклад, триетиламін, N-метилморфолін, N-метилпіперидин, 4-диметиламінопіридин або діізопропілетиламін; переважним є діізопропілетиламін.

Відновники представляють собою, наприклад, борогідрид натрію, борогідрид літію, ціаноборогідрид натрію, алюмогідрид літію, біс-(2-метоксіетокси)алюмогідрид натрію, триацетоксиборогідрид натрію або боран/тетрагідрофуран; переважним є триацетоксиборогідрид натрію.

Сполуки формул (II) і (III) є відомими або можуть бути синтезовані за допомогою відомих способів з відповідних вихідних матеріалів.

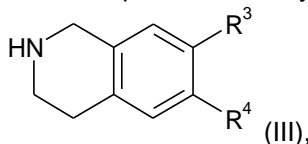
Альтернативно до способу [A], описаного вище, одержання сполук формули (IV) також може включати спосіб, де

[E] сполуки формули (II)



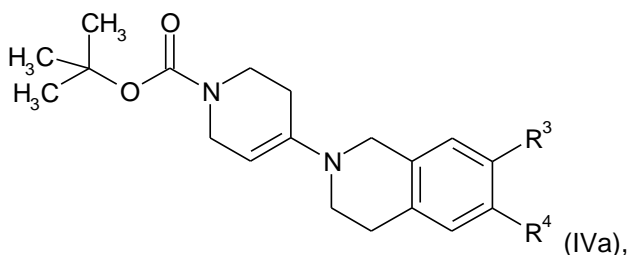
(II)

піддають реакції зі сполуками формули (III)



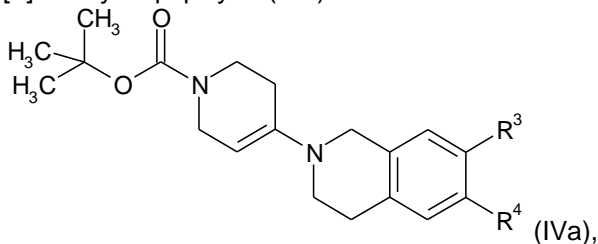
(III),

у якій R^3 і R^4 мають значення, вказані вище,
одержуючи сполуки формули (IVa)



у якій R^3 і R^4 мають значення, вказані вище,
або

[F] сполуки формули (IVa)



5

у якій R^3 і R^4 мають значення, вказані вище,
піддають реакції в присутності відновника, одержуючи сполуки формули (IV).

Відновники в реакції відповідно до способу [E] можуть представляти собою, наприклад, борогідрид натрію, борогідрид літію, ціаноборогідрид натрію, алюмогідрид літію, біс-(2-метоксіетокси)алюмогідрид натрію, триацетоксиборогідрид натрію, боран/тетрагідрофуран, або водень у присутності паладієвих каталізаторів.

10

Реакцію відповідно до способу [B] звичайно здійснюють в інертних розчинниках, переважно при температурі в діапазоні від -20°C до 60°C при атмосферному тиску.

Інертні розчинники представляють собою, наприклад, спирти, такі як метанол, етанол, н-пропанол або ізопропанол, або прості ефіри, такі як простий діетиловий ефір, діоксан або тетрагідрофуран, або диметилформамід, або дихлорметан, трихлорметан або 1,2-дихлоретан. Також представляється можливим використовувати суміші вказаних розчинників. Переважним є дихлорметан.

15

Кислоти представляють собою, наприклад, соляну кислоту й трифтороцтову кислоту; переважною є соляна кислота. Ці кислоти переважно додають розчиненими в інертному розчиннику. Розчинник, який є переважним для цієї мети, представляє собою діоксан.

20

Реакцію відповідно до способу [C] звичайно здійснюють в інертних розчинниках, переважно при температурі в діапазоні від 0°C до 80°C при атмосферному тиску.

Інертні розчинники представляють собою, наприклад, спирти, такі як ізопропанол або прості ефіри, такі як простий діетиловий ефір, діоксан, тетрагідрофуран або N-метилморфолінон, або диметилформамід, або дихлорметан, трихлорметан, 1,2-дихлоретан, або ацетонітрил. Переважним є ацетонітрил і N-метилморфолін. Також представляється можливим використовувати суміші вказаних розчинників.

25

Основи представляють собою, наприклад, карбонати лужних металів, наприклад, карбонат натрію, карбонат калію або карбонат цезію, або бікарбонат натрію, бікарбонат калію або бікарбонат цезію, або органічні основи, такі як триалкіламіни, наприклад, триетиламін, N-метилморфолін, N-метилпіперидин, 4-диметиламінопіридин або діізопропілетиламін, де переважними є карбонат калію й карбонат натрію.

30

Сполуки формул (VI) і (VII) є відомими або можуть бути синтезовані за допомогою відомих способів з відповідних вихідних матеріалів.

35

Реакцію відповідно до способу [D] звичайно здійснюють в інертних розчинниках, якщо це є підходящим, у присутності основи, переважно при температурі в діапазоні від -30°C до 50°C при атмосферному тиску.

Інертні розчинники представляють собою, наприклад, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан або трихлорметан, вуглеводні, такі як бензол, нітрометан, діоксан, диметилформамід або ацетонітрил. Також представляється можливим використовувати суміші вказаних розчинників. Особливо переважним є ацетонітрил.

40

Підходящі дегідратуючі засоби представляють собою, наприклад, карбодііміди, такі як, наприклад, N,N'-діетил-, N,N'-дипропіл-, N,N'-діізопропіл-, N,N'-дициклогексилкарбодіімід, N-(3-диметиламіноізопропіл)-N'-етилкарбодіімід гідрохлорид (EDC), N-циклогексилкарбодіімід-N'-пропілоксиметил-полістирол (PS-карбодіімід) або карбонільні сполуки, такі як

45

карбонілдіімідазол, або сполуки 1,2-оксазолію, такі як 2-етил-5-феніл-1,2-оксазолій 3-сульфат або 2-трет-бутил-5-метилизоксазолій перхлорат, або ациламіно сполуки, такі як 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін, або пропанфосфіновий ангідрид (ТЗР), або ізобутил хлорформіат, або біс-(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфорил хлорид або

5 бензотриазолілокситри(диметиламіно)фосфоній гексафторфосфат, або О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній гексафторфосфат (НВТУ), 2-(2-оксо-1-(2Н)-піридил)-1,1,3,3-тетраметилуроній тетрафторборат (ТРТУ) або О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній гексафторфосфат (НАТУ), або 1-гідроксибензотриазол (НОВт), або

10 бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфоній гексафторфосфат (ВОР), або N-гідроксисукцинімід, або суміші цих сполук, з основами.

Основи представляють собою, наприклад, карбонати лужних металів, такі як карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію, бікарбонат натрію, бікарбонат калію або бікарбонат цезію, або органічні основи, такі як триалкіламіни, наприклад, триетиламін, N-метилморфолін, N-метилпіперидин, 4-диметиламінопіридин або діізопропілетиламін, де переважним є

15 діізопропілетиламін.

Конденсацію переважно здійснюють, використовуючи пропанфосфіновий ангідрид.

Сполуки формули (IX) можуть бути приготовлені шляхом гідролізу ефіру карбонової кислоти в сполуки формули (VIII).

Гідроліз звичайно здійснюють в інертних розчинниках, у присутності принаймні однієї

20 основи, переважно при температурі в діапазоні від 0 °С до 90 °С при атмосферному тиску.

Основи представляють собою, наприклад, гідроксиди лужних металів, такі як гідроксид літію або гідроксид натрію, який можна застосовувати у формі водного розчину. Переважними є водні розчини гідроксиду літію й гідроксиду натрію.

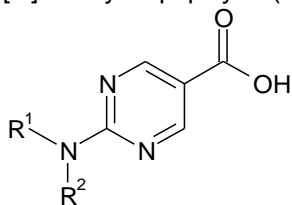
Інертні розчинники представляють собою, наприклад, полярні розчинники, такі як спирти, наприклад, метанол, етанол, n-пропанол або ізопропанол, або прості ефіри, такі як простий діетиловий ефір, діоксан, тетрагідрофуран або N-метилморфолін. Також представляється

25 можливим використовувати суміші вказаних розчинників. Переважним є діоксан, етанол і суміші тетрагідрофурану й метанолу.

Крім того, приготування відповідно до винаходу сполук формули (I) також може включати

30 спосіб, де

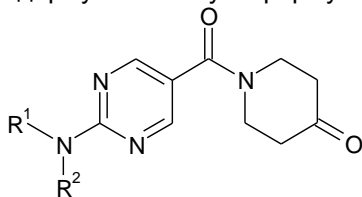
[G] сполуки формули (IX)



(IX),

у якій R¹ і R² мають значення, вказані вище, піддають реакції з 4-піперидиноном, одержуючи сполуки формули (X)

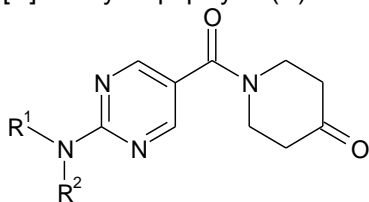
35



(X),

у якій R¹ і R² мають значення, вказані вище, або

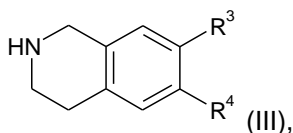
[H] сполуки формули (X)



(X),

у якій R¹ і R² мають значення, вказані вище, піддають реакції зі сполуками формули (III)

40



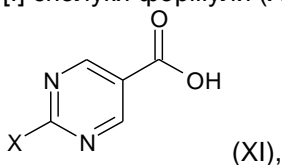
у якій R^3 і R^4 мають значення, вказані вище,
у присутності відновника, одержуючи сполуки формули (I).

Реакцію відповідно до способу [G] здійснюють аналогічно до реакцій відповідно до способу [D].

Відновники в реакції відповідно до способу [H] можуть представляти собою, наприклад, борогідрид натрію, борогідрид літію, ціаноборогідрид натрію, алюмогідрид літію біс-(2-метоксіетокси)алюмогідрид натрію, триацетоксиборогідрид натрію або боран/тетрагідрофуран.

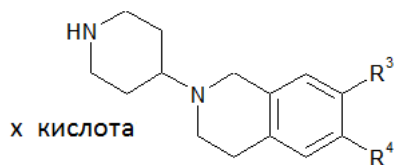
Крім того, приготування відповідно до винаходу сполук формули (I) також може включати спосіб, де

[I] сполуки формули (XI)

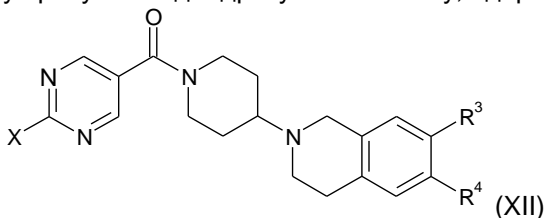


у якій

X представляє собою галоген, переважно фтор, хлор або бром, або сульфонілметан
піддають реакції зі сполуками формули (V)



у якій R^3 і R^4 мають значення, вказані вище,
у присутності дегідратуючого засобу, одержуючи сполуки формули (XII)

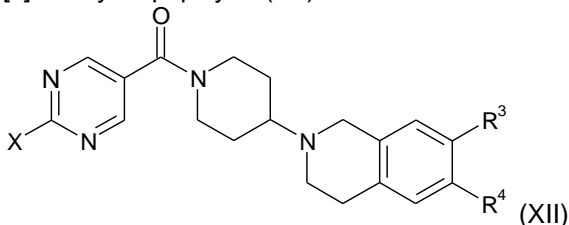


у якій

R^3 і R^4 мають значення, вказані вище й

X представляє собою галоген, переважно фтор, хлор або бром, або сульфонілметан
або

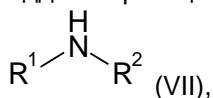
[J] сполуки формули (XII)



у якій

R^3 і R^4 мають значення, вказані вище й

X представляє собою галоген, переважно фтор, хлор або бром, або сульфонілметан
піддають реакції зі сполуками формули (VII)



у якій R^1 і R^2 мають значення, вказані вище,
одержуючи сполуки формули (I).

Дегідратуючі засоби, вказані в реакції відповідно до способу [I], можуть представляти собою,

наприклад, ті, які описані у зв'язку з реакціями відповідно до способу [D].

Відновники, вказані в реакції відповідно до способу [J], можуть представляти собою, наприклад, ті, які описані у зв'язку з реакціями відповідно до способу [A].

Винахід також забезпечує спосіб одержання сполук формули (I) або їх солі, їх сольвати або сольвати їх солей, де цей процес включає реакції відповідно до описаних способів, вибраних із групи комбінації, що включають

[A] і [B],

[E], [F] і [B],

[C] і [D],

[A], [B] і [D],

[E], [F], [B] і [D],

[A], [B], [C] і [D], і

[E], [F], [B], [C] і [D].

Одержання сполук формули (I) може бути проілюстроване за допомогою схем синтезу, представлених нижче.

Схема синтезу 1:

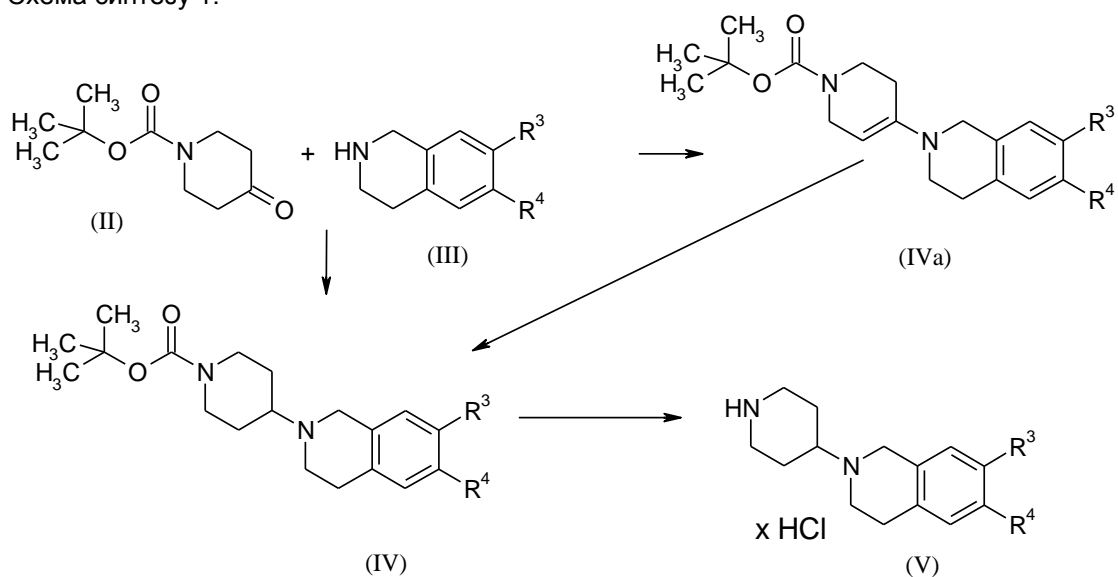


Схема синтезу 2:

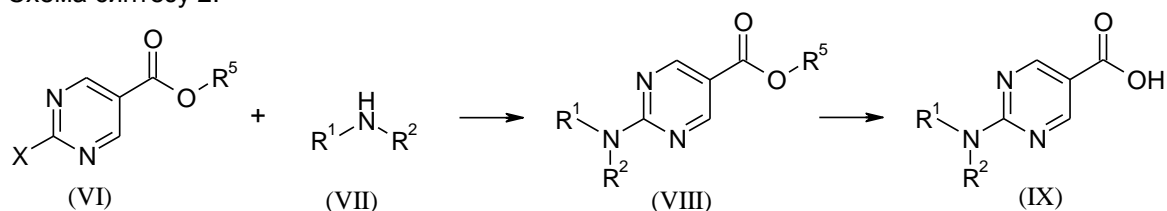


Схема синтезу 3:

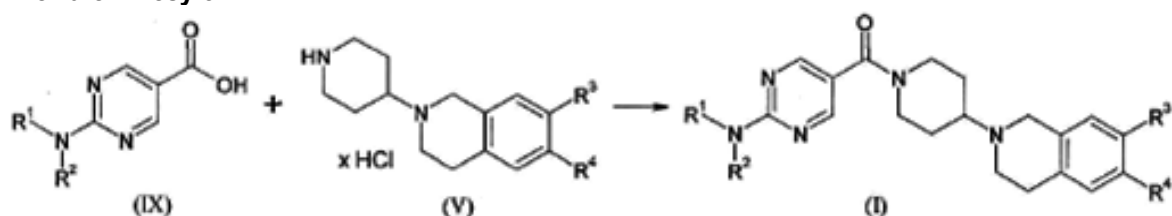


Схема синтезу 4:

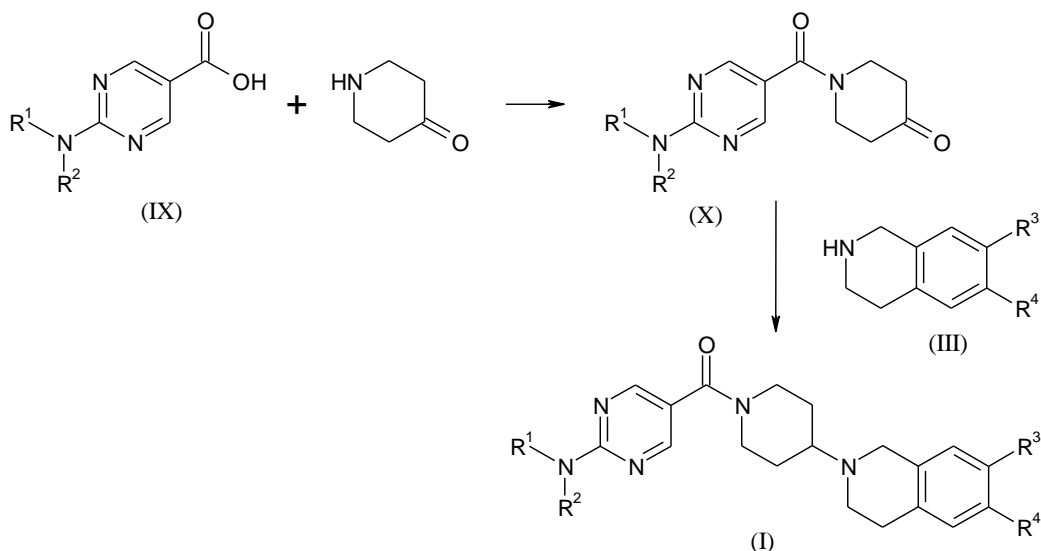
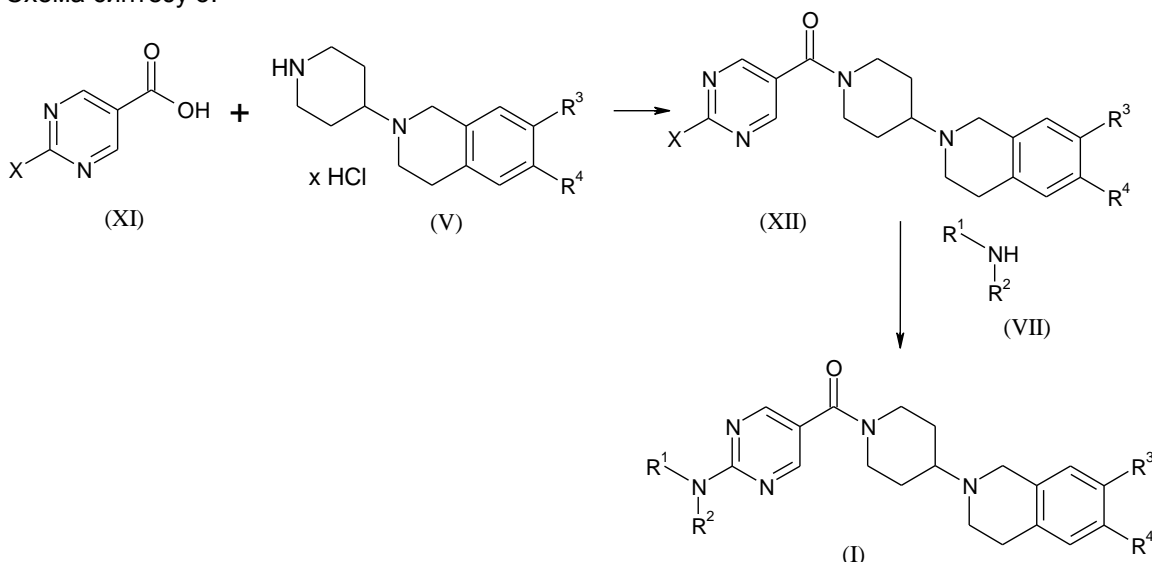
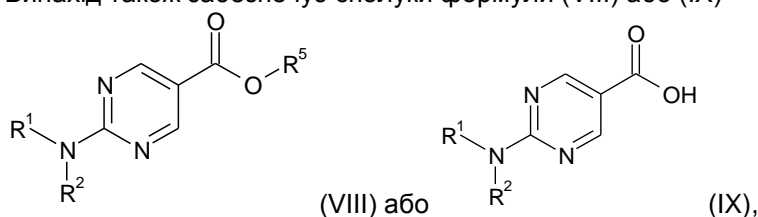


Схема синтезу 5:



Винахід також забезпечує сполуки формули (VIII) або (IX)



5

у якій

R^1 і R^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидин, де азетидин має два замісники, які, разом з атомом вуглецю азетидину, до якого вони спільно приєднані, утворюють оксетан,

10

і

R^5 представляє собою C_1 - C_4 -алкіл, переважно метил або етил,

і їх солі, їх сольвати й сольвати їх солей.

15

Сполуки відповідно до винаходу мають несподівано широкий спектр фармакологічної активності, включаючи корисні фармакокінетичні властивості. Вони є селективними антагоністами рецептора адренорецептор α_{2C} , що приводить до розширення судин та/або інгібування агрегації тромбоцитів та/або зниження кров'яного тиску та/або підвищення коронарного або периферичного кровотоку. Отже, вони є придатними для лікування та/або профілактики захворювань, переважно серцево-судинних порушень, діабетичних мікроангіопатій, діабетичних виразок на кінцівках, особливо сприяння загоєння ран діабетичних виразок стоп, діабетичної серцевої недостатності, діабетичних коронарних мікросудинних

20

серцевих порушень, розладів периферичних і коронарних судин, тромбоемболічних порушень і ішемії, порушень периферичного кровообігу, феномена Рейно, CREST-синдрому, мікроциркуляторних порушень, переміжної кульгавості, і периферичних і автономних нейропатій у людей і тварин.

5 Особливо, сполуки відповідно до винаходу проявляють селективне для захворювання поліпшення периферичного кровотоку (мікро- і макроциркуляції) у патофізіологічно змінених станах, наприклад, внаслідок діабету або атеросклерозу.

Таким чином, сполуки відповідно до винаходу є придатними для застосування як лікарські засоби для лікування та/або профілактики захворювань у людей і тварин.

10 Отже, сполуки відповідно до винаходу придатні для лікування серцево-судинних розладів, таких як, наприклад, для лікування високого кров'яного тиску, для первинного та/або вторинного запобігання, і також для лікування серцевої недостатності, для лікування стабільної або нестабільної стенокардії, легеневої гіпертонії, розладів периферичних і коронарних судин (наприклад, облітеруючого артеріїту), аритмій, для лікування тромбоемболічних порушень і ішемії, таких як інфаркт міокарда, удар, перехідних і ішемічних атак, порушень периферичного кровотоку, для запобігання рестенозів, наприклад, після тромболітичних терапій, черезшкірної транслюмінальної ангіопластики (PTAs), черезшкірної транслюмінальної коронарної ангіопластики (PTCAs) і шунтування, і також для лікування ішемічного синдрому, артеріосклерозу, астматичних порушень, захворювань сечостатевої системи, таких як, наприклад, гіпертрофія передміхурової залози, еректильна дисфункція, порушення статевої функції в особин жіночої статі й нетримання.

Крім того, сполуки відповідно до винаходу можна використовувати для лікування первинного й вторинного феномена Рейно, порушень мікроциркуляції, переміжної кульгавості, периферичних і автономних нейропатій, діабетичних мікроангіопатій, діабетичної нефропатії, діабетичній ретинопатії, діабетичних виразок на кінцівках, діабетичної еректильної дисфункції, CREST-синдрому, еритематозу, оніхомікозу, шуму у вухах, запаморочення, раптової глухоти, хвороби Мен'єра й ревматичних порушень.

Сполуки відповідно до винаходу також придатні для лікування респіраторних дистрес-синдромів і хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), гострої й хронічної ниркової недостатності й сприяння загоєння ран і в даній заявці особливо діабетичного загоєння ран.

Крім того, сполуки відповідно до винаходу придатні для лікування та/або профілактики супутніх патологій та/або ускладнень цукрового діабету. Приклади супутніх патологій та/або ускладнень цукрового діабету представляють собою діабетичні порушення серцевої діяльності, такі як, наприклад, діабетичні коронарні порушення серцевої діяльності, діабетичні коронарні мікросудинні розлади серцевої діяльності (коронарне мікросудинне захворювання, MVD), діабетична серцева недостатність, діабетична кардіоміопатія й інфаркт міокарда, гіпертонія, діабетична мікроангіопатія, діабетична ретинопатія, діабетична нейропатія, удар, діабетична нефропатія, діабетична еректильна дисфункція, діабетичні виразки на кінцівках і синдром діабетичної стопи. Крім того, сполуки відповідно до винаходу придатні для сприяння загоєння діабетичних ран, особливо сприяння загоєння ран діабетичних виразок стоп. Сприяння загоєння ран діабетичних виразок стоп визначене, наприклад, як поліпшене ушивання ран.

Сполуки відповідно до винаходу, крім того, також придатні для контролювання мозкового кровотоку й, отже, представляють собою ефективні засоби для боротьби з мігрєнями. Вони також придатні для профілактики й контролю ускладнень ішемічного інсульту (апоплексія головного мозку), такого як удар, церебральна ішемія й черепно-мозкова травма. Сполуки відповідно до винаходу також можуть застосовуватися для контролювання больових станів.

Додатково, сполуки відповідно до винаходу також можуть застосовуватися для лікування та/або запобігання мікро- і макросудинного ушкодження (васкуліту), реперфузійного ушкодження, артеріального й венозного тромбозів, набряків, пухлинних порушень (раку шкіри, ліпосарком, карцином шлунково-кишкового тракту, печінки, підшлункової залози, легень, нирок, матки, передміхурової залози й статевих шляхів), порушень центральної нервової системи й нейродегенеративних порушень (удару, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, деменції, епілепсії, депресій, неухважного склерозу, шизофренії), запальних порушень, аутоімунних порушень (хвороби Крона, неспецифічного виразкового коліту, червоного вовчаку, ревматоїдного артриту, астми), ниркових порушень (гломерулонефриту), порушень щитовидної залози (гіпертиреозу), гіпергідрозу, порушень підшлункової залози (панкреатиту), фіброзу печінки, шкірних порушень (псоріазу, акне, екземи, нейродерміту, дерматиту, кератиту, утворення рубців, утворення бородавок, обморожень), шкірних трансплантатів, вірусних порушень (HPV, HCMV, HIV), кахексії, остеопорозу, ішемічного некрозу кістки, подагри,

нетримання, для загоєння ран, для загоєння ран у пацієнтів, що мають серпоподібно-клітинну анемію, і для ангіогенезу.

Крім того, даний винахід забезпечує застосування сполук відповідно до винаходу для лікування та/або профілактики порушень, переважно тромбоемболічних порушень та/або

5 тромбоемболічних ускладнень.

"Тромбоемболічні порушення" у контексті даного винаходу включають особливо порушення, такі як інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI) і інфаркт міокарда без підйому сегмента ST (не-STEMI), стабільна стенокардія, нестабільна стенокардія, реоклюзії й рестенози після коронарних втручань, таких як ангіопластика, імплантація стенту або аорто-

10 коронарне шунтування, оклюзійні хвороби периферичних артерій, емболії легень, тромбози глибоких вен і тромбози ниркових вен, транзиторні ішемічні атаки й також тромботичний і тромбоемболічний удар і легенева гіпертонія.

Отже, речовини також є придатними для запобігання й лікування кардіогенних тромбоемболій, таких як, наприклад, ішемія головного мозку, удар і системні тромбоемболії й ішемії, у пацієнтів з гострими, періодичними або постійними серцевими аритміями, такими як, наприклад, фібриляція передсердь, і пацієнтів, яких піддавали електроімпульсній терапії, крім того, у пацієнтів з порушеннями серцевих клапанів або із внутрішньосудинними об'єктами, такими як, наприклад, штучні клапани серця, катетери, внутрішньоаортальна балонна контрпульсація й пейсмеркерні зонди. Додатково, сполуки відповідно до винаходу придатні для

20 лікування неуважного внутрішньосудинного згортання крові (DIC).

Тромбоемболічні ускладнення також зустрічаються у зв'язку з мікроангіопатичними гемолітичними анеміями, екстракорпоральним кровообігом, таким як, наприклад, гемодіаліз, гемофільтрація, допоміжні шлуночкові системи й штучні серця, і також протези серцевих клапанів.

Сполуки відповідно до винаходу надзвичайно придатні для первинного та/або вторинного запобігання й для лікування серцевої недостатності.

У контексті даного винаходу, термін серцева недостатність також включає більш специфічні або родинні типи захворювання, такі як недостатність правого шлуночка, недостатність лівого шлуночка, глобальна недостатність, ішемічна кардіоміопатія, дилатаційна кардіоміопатія, вроджені вади серця, дефекти серцевих клапанів, серцева недостатність, зв'язана з дефектами серцевих клапанів, стеноз мітральних клапанів, недостатність мітрального клапана, стеноз аортального клапана, недостатність клапана аорти, стеноз тристулкового клапана, недостатність тристулкового клапана, стеноз клапана легеневої артерії, недостатність клапана легеневої артерії, комбіновані дефекти серцевих клапанів, запалення міокарда (міокардит),

35 хронічний міокардит, гострий міокардит, вірусний міокардит, діабетична серцева недостатність, алкогольна кардіоміопатія, порушення серцевого депонування, і діастолічна й систолічна серцева недостатність.

Сполуки відповідно до винаходу надзвичайно придатні для лікування та/або профілактики серцево-судинних розладів, особливо серцевої недостатності, та/або порушень кровообігу й мікроангіопатій, зв'язаних з діабетом.

40 Сполуки відповідно до винаходу також є придатними для первинного та/або вторинного запобігання й для лікування вищевказаних порушень у дітей.

Даний винахід надалі забезпечує сполуки відповідно до винаходу для застосування в способі лікування та/або профілактики порушень, особливо порушень, вказаних вище.

45 Даний винахід надалі забезпечує застосування сполук відповідно до винаходу для лікування та/або профілактики порушень, особливо порушень, вказаних вище.

Даний винахід надалі забезпечує застосування сполук відповідно до винаходу для одержання лікарського засобу для лікування та/або профілактики порушень, особливо порушень, вказаних вище.

50 Даний винахід надалі забезпечує спосіб лікування та/або профілактики порушень, особливо порушень, вказаних вище, використовуючи терапевтично ефективну кількість сполуки відповідно до винаходу.

Даний винахід надалі забезпечує антагоністи рецептора адренорецептор α_2C для застосування в способі лікування та/або профілактики супутніх патологій та/або ускладнень цукрового діабету, діабетичних порушень серцевої діяльності, діабетичних коронарних порушень серцевої діяльності, діабетичних коронарних мікросудинних розладів серцевої діяльності, діабетичної серцевої недостатності, діабетичної кардіоміопатії й інфаркту міокарда, діабетичної мікроангіопатії, діабетичної ретинопатії, діабетичної нейропатії, діабетичної нефропатії, діабетичної еректильної дисфункції, діабетичних виразок на кінцівках, синдрому

55

діабетичної стопи, сприяння загоєння діабетичних ран, і сприяння загоєння ран діабетичних виразок стоп.

Даний винахід надалі забезпечує антагоністи рецептора адренорецептор $\alpha 2C$ для застосування в способі лікування та/або профілактики діабетичної мікроангіопатії, діабетичної ретинопатії, діабетичної нейропатії, діабетичної нефропатії, діабетичної еректильної дисфункції, діабетичної серцевої недостатності, діабетичних коронарних мікросудинних розладів серцевої діяльності, діабетичних виразок на кінцівках, синдрому діабетичної стопи, сприяння загоєння діабетичних ран, і сприяння загоєння ран діабетичних виразок стоп.

Даний винахід надалі забезпечує конкурентні антагоністи рецептора адренорецептор $\alpha 2C$ для застосування в способі лікування та/або профілактики супутніх патологій та/або ускладнень цукрового діабету, діабетичних порушень серцевої діяльності, діабетичних коронарних порушень серцевої діяльності, діабетичних коронарних мікросудинних розладів серцевої діяльності, діабетичної серцевої недостатності, діабетичної кардіоміопатії й інфаркту міокарда, діабетичної мікроангіопатії, діабетичної ретинопатії, діабетичної нейропатії, діабетичної нефропатії, діабетичної еректильної дисфункції, діабетичних виразок на кінцівках, синдрому діабетичної стопи, сприяння загоєння діабетичних ран, і сприяння загоєння ран діабетичних виразок стоп.

Даний винахід надалі забезпечує лікарські засоби, що містять принаймні один антагоніст рецептора адренорецептор $\alpha 2C$, у комбінації з одним або декількома інертними нетоксичними фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами для лікування та/або профілактики супутніх патологій та/або ускладнень цукрового діабету, діабетичних порушень серцевої діяльності, діабетичних коронарних порушень серцевої діяльності, діабетичних коронарних мікросудинних розладів серцевої діяльності, діабетичної серцевої недостатності, діабетичної кардіоміопатії й інфаркту міокарда, діабетичної мікроангіопатії, діабетичної ретинопатії, діабетичної нейропатії, діабетичної нефропатії, діабетичної еректильної дисфункції, діабетичних виразок на кінцівках, синдрому діабетичної стопи, сприяння загоєння діабетичних ран, і сприяння загоєння ран діабетичних виразок стоп.

Даний винахід надалі забезпечує лікарські засоби, що містять принаймні один антагоніст рецептора адренорецептор $\alpha 2C$, у комбінації з одним або декількома інертними нетоксичними фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами для лікування та/або профілактики діабетичної мікроангіопатії, діабетичної ретинопатії, діабетичної нейропатії, діабетичної нефропатії, діабетичної еректильної дисфункції, діабетичної серцевої недостатності, діабетичних коронарних мікросудинних розладів серцевої діяльності, діабетичних виразок на кінцівках, синдрому діабетичної стопи, сприяння загоєння діабетичних ран, і сприяння загоєння ран діабетичних виразок стоп.

Даний винахід надалі забезпечує лікарські засоби, що містять принаймні один конкурентний антагоніст рецептора адренорецептор $\alpha 2C$, у комбінації з одним або декількома інертними нетоксичними фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами для лікування та/або профілактики супутніх патологій та/або ускладнень цукрового діабету, діабетичних порушень серцевої діяльності, діабетичних коронарних порушень серцевої діяльності, діабетичних коронарних мікросудинних розладів серцевої діяльності, діабетичної серцевої недостатності, діабетичної кардіоміопатії й інфаркту міокарда, діабетичної мікроангіопатії, діабетичної ретинопатії, діабетичної нейропатії, діабетичної нефропатії, діабетичної еректильної дисфункції, діабетичних виразок на кінцівках, синдрому діабетичної стопи, сприяння загоєння діабетичних ран, і сприяння загоєння ран діабетичних виразок стоп.

Даний винахід надалі забезпечує лікарські засоби, що містять принаймні один антагоніст рецептора адренорецептор $\alpha 2C$, у комбінації з одним або декількома додатковими активними сполуками, вибраними із групи, яка включає активні сполуки, що модулюють ліпідний метаболізм, протидіабетичні засоби, гіпотензивні засоби, речовину, яка знижує тонус симпатичної нервової системи, поліпшуючі перфузію та/або антитромботичні засоби й також антиоксиданти, антагоністи рецептора альдостерону й мінералокортикоїдів, антагоністи рецептора вазопресину, органічні нітрати і донори NO, агоністи IP рецептора, позитивні інотропні сполуки, сенсibilізатори кальцію, ACE інгібітори, сполуки, що модулюють цГМФ і цАМФ, натрійуретичні пептиди, NO-незалежні стимулятори гуанілатциклази, NO-незалежні активатори гуанілатциклази, інгібітори нейтрофіл-еластази людини, сполуки, які інгібують каскад передачі сигналів, сполуки, які модулюють енергетичний метаболізм серця, антагоністи рецептора хемокіну, інгібітори р38 кінази, NPY агоністи, агоністи орексину, анорексигенні засоби, PAF-АН інгібітори, протизапальні засоби, анальгезивні засоби, антидепресивні засоби й інші психотропні засоби.

Даний винахід надалі забезпечує лікарські засоби, що містять принаймні один конкурентний антагоніст рецептора адренорецептор α_2C , у комбінації з одним або декількома додатковими активними сполуками, вибраними із групи, яка включає активні сполуки, що модулюють ліпідний метаболізм, протидіабетичні засоби, гіпотензивні засоби, речовину, яка знижує тонус симпатичної нервової системи, поліпшуючі перфузію та/або антитромботичні засоби й також антиоксиданти, антагоністи рецептора альдостерону й мінералокортикоїдів, антагоністи рецептора вазопресину, органічні нітрати й донори NO, агоністи IP рецептора, позитивні інотропні сполуки, сенсibilізатори кальцію, ACE інгібітори, сполуки, що модулюють цГМФ і цАМФ, натрійуретичні пептиди, NO-незалежні стимулятори гуанілатциклази, NO-незалежні активатори гуанілатциклази, інгібітори нейтрофіл-еластази людини, сполуки, які інгібують каскад передачі сигналів, сполуки, які модулюють енергетичний метаболізм серця, антагоністи рецептора хемокіну, інгібітори р38 кінрази, NPY агоністи, агоністи орексину, анорексигенні засоби, PAF-АН інгібітори, протизапальні засобианалгезуючі засоби, антидепресивні засоби й інші психотропні засоби.

Даний винахід надалі забезпечує спосіб лікування та/або профілактики супутніх патологій та/або ускладнень цукрового діабету, діабетичних порушень серцевої діяльності, діабетичних коронарних порушень серцевої діяльності, діабетичних коронарних мікросудинних розладів серцевої діяльності, діабетичної серцевої недостатності, діабетичної кардіоміопатії й інфаркту міокарда, діабетичної мікроангіопатії, діабетичної ретинопатії, діабетичної нейропатії, діабетичної нефропатії, діабетичної еректильної дисфункції, діабетичних виразок на кінцівках, синдрому діабетичної стопи, сприяння загоєння діабетичних ран, і сприяння загоєння ран діабетичних виразок стоп у людей і тварин шляхом введення ефективної кількості принаймні одного антагоніста рецептора адренорецептор α_2C або лікарського засобу, що містить принаймні один антагоніст рецептора адренорецептор α_2C .

Даний винахід надалі забезпечує спосіб лікування та/або профілактики діабетичної мікроангіопатії, діабетичної ретинопатії, діабетичної нейропатії, діабетичної нефропатії, діабетичної еректильної дисфункції, діабетичної серцевої недостатності, діабетичних коронарних мікросудинних розладів серцевої діяльності, діабетичних виразок на кінцівках, синдрому діабетичної стопи, сприяння загоєння діабетичних ран, і сприяння загоєння ран діабетичних виразок стоп у людей і тварин шляхом введення ефективної кількості принаймні одного антагоніста рецептора адренорецептор α_2C або лікарського засобу, що містить принаймні один антагоніст рецептора адренорецептор α_2C .

Даний винахід надалі забезпечує спосіб лікування та/або профілактики супутніх патологій та/або ускладнень цукрового діабету, діабетичних порушень серцевої діяльності, діабетичних коронарних порушень серцевої діяльності, діабетичних коронарних мікросудинних розладів серцевої діяльності, діабетичної серцевої недостатності, діабетичної кардіоміопатії й інфаркту міокарда, діабетичної мікроангіопатії, діабетичної ретинопатії, діабетичної нейропатії, діабетичної нефропатії, діабетичної еректильної дисфункції, діабетичних виразок на кінцівках, синдрому діабетичної стопи, сприяння загоєння діабетичних ран, і сприяння загоєння ран діабетичних виразок стоп у людей і тварин шляхом введення ефективної кількості принаймні одного конкурентного антагоніста рецептора адренорецептор α_2C або лікарського засобу, що містить принаймні один конкурентний антагоніст рецептора адренорецептор α_2C .

Антагоністи рецептора адренорецептор α_2C відповідно до винаходу є лігандами рецепторів або сполуками, які блокують або інгібують біологічна відповідь, індукована агоністами рецептора адренорецептор α_2C . Антагоністи рецептора адренорецептор α_2C відповідно до винаходу включають, наприклад, конкурентні антагоністи рецептора адренорецептор α_2C , неконкурентні антагоністи рецептора адренорецептор α_2C , зворотні агоністи рецептора адренорецептор α_2C , і алостеричні модулятори.

Сполуки відповідно до винаходу можна використовувати окремо, або, при необхідності, у комбінації з іншими активними сполуками. Даний винахід надалі забезпечує лікарські засоби, що містять сполуку відповідно до винаходу й одну або декілька додаткових активних сполук, особливо для лікування та/або профілактики порушень, вказаних вище. Підходящі активні компоненти для комбінації представляють собою, як приклад і як переважно: активні компоненти, які модулюють метаболізм ліпідів, протидіабетичні засоби, гіпотензивні засоби, поліпшуючі перфузію та/або антитромботичні засоби, і також антиоксиданти, антагоністи рецептора альдостерону й мінералокортикоїдів, антагоністи рецептора вазопресину, органічні нітрати й донори NO, агоністи IP рецептора, позитивні інотропні активні сполуки, сенсibilізатори кальцію, ACE інгібітори, сполуки, що модулюють цГМФ і цАМФ, натрійуретичні пептиди, NO-незалежні стимулятори гуанілатциклази, NO-незалежні активатори гуанілатциклази, інгібітори еластази нейтрофілів людини, сполуки, які інгібують каскад передачі

сигналів, сполуки, які модулюють енергетичний метаболізм серця, антагоністи рецептора хемокіну, інгібітори р38 кінази, NPY агоністи, агоністи орексину, анорексигенні засоби, PAF-АН інгібітори, протизапальні засоби (COX інгібітори, антагоністи рецептора LT_{B4}, інгібітори синтезу LT_{B4}) анальгезуючі засоби (аспірин), антидепресанти й інші психотропні засоби.

5 Даний винахід забезпечує, особливо, комбінації принаймні однієї зі сполук відповідно до винаходу й принаймні однієї активної сполуки, що модифікує метаболізм ліпідів, протидіабетичної, гіпотензивної активної сполуки та/або засобу, що має антитромботичну дію.

Сполуки відповідно до винаходу переважно можуть комбінуватися з однією або декількома активними сполуками, вказаними нижче:

10 • активні компоненти, що модулюють метаболізм ліпідів, як приклад і як переважно із групи, яка включає інгібітори HMG-CoA редуктази із класу статинів, такі як, як приклад і як переважно, ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин, церивастатин або пітавастатин, інгібітори експресії HMG-CoA редуктази, інгібітори синтезу сквалену, такі як, як приклад і як переважно, BMS-188494 або TAK-475, інгібітори ACAT, такі як, як приклад і як переважно, мелинамід, пактиміб, ефлуциміб або SMP-797, індуктори рецептора LDL, інгібітори абсорбції холестерину, такі як, як приклад і як переважно, езетиміб, тиквісид або памаквісид, полімерні абсорбенти жирних кислот, такі як, як приклад і як переважно, холестирамін, колестипол, холесольвам, Cholestagel або холестімід, інгібітори реабсорбції жирних кислот, такі як, як приклад і як переважно, інгібітори ASBT (= IBAT), такі як елобіксибат (AZD-7806), S-8921, AK-105, каносиміб (BARI-1741, AVE-5530), SC-435 або SC-635, інгібітори MTP, такі як, як приклад і як переважно, імплатапід або JTT-130, інгібітори ліпази, такі як, як приклад і як переважно, орлістат, Lpl активатори, фібрати, ніацин, інгібітори CETP, такі як, як приклад і як переважно, торцетрапіб, дальцетрапіб (JTT-705) або CETP вакцина (Avant), PPAR-β та/або PPAR-γ агоністи, такі як, як приклад і як переважно, піоглітазон або росиглітазон та/або ендуробол (GW-501516), RXR модулятори, FXR модулятори, LXR модулятори, гормони щитовидної залози та/або міметики щитовидної залози, такі як, як приклад і як переважно, D-тироксин або 3,5,3'-трийодотиронін (T3), інгібітори ATP цитрат ліази, Lp(a) антагоністи, антагоністи рецептора каннабіноїду 1, такі як, як приклад і як переважно, римонабант або суринабант (SR-147778), агоністи рецептора лептину, агоністи рецептора бомбезину, агоністи рецептора гістаміну, агоністи ніацинового рецептора, такі як, як приклад і як переважно, ніацин, аципімокс, ацифран або радекол, і антиоксиданти/поглиначі вільних радикалів, такі як, як приклад і як переважно, пробукол, сукцинобукол (AGI-1067), BO-653 або AEOL-10150;

35 • протидіабетичні засоби, вказані в Die Rote Liste 2014, розділ 12. Протидіабетичні засоби переважно розуміються як такі, що означають інсулін і похідні інсуліну й також перорально ефективні гіпоглікемічні активні сполуки. У даній заявці, інсулін і похідні інсуліну включають як інсуліни тваринного походження, так і людини або біотехнологічного походження і їх суміші. Перорально ефективні гіпоглікемічні активні сполуки переважно включають сульфонілсечовини, бігуаніди, похідні меглітиніду, інгібітори глікозидази й PPAR-гамма агоністи. Сульфонілсечовини, які можуть бути згадані, представляють собою, як приклад і як переважно, толбутамід, глібенкламід, глімепірид, гліпізид або гліклазид, бігуаніди, які можуть бути згадані, представляють собою, як приклад і як переважно, метформін, похідні меглітиніду, які можуть бути згадані, представляють собою, як приклад і як переважно, репаглінід або натеглінід, інгібітори глікозидази, які можуть бути згадані, представляють собою, як приклад і як переважно, міглітол або акарбоза, оксадіазолідинони, тіазолідиндіони, агоністи GLP 1 рецептора, антагоністи глюкагону, сенсibiliзатори інсуліну, агоністи CCK 1 рецептора, агоністи рецептора лептину, інгібітори печінкових ферментів, задіяних у стимуляцію глюконеогенезу та/або глікогенолізу, модулятори поглинання глюкози й речовини, що відкривають калієві канали, такі як, наприклад, ті, які описані в WO 97/26265 і WO 99/03861;

50 • гіпотензивні активні сполуки, як приклад і як переважно із групи антагоністів кальцію, такі як, як приклад і як переважно, ніфедипін, амлодипін, верапаміл або дилтіазем, антагоністи ангіотензину AII, такі як, як приклад і як переважно, лозартан, валсартан, кандесартан, ембусартан або телмісартан, ACE інгібітори, такі як, як приклад і як переважно, еналаприл, каптоприл, раміприл, деларгіл, фозиноприл, хіноприл, периндоприл або трандоприл, блокатори бета-рецепторів, такі як, як приклад і як переважно, пропранолол, атенолол, тимолол, піндолол, алпронолол, окспренолол, пенбутолол, бупранолол, метипранолол, надолол, мепіндолол, каразало, сотало, метопролол, бетаксолол, целіпролол, бісопролол, картеолол, есмолол, лабетамол, карведилол, адапролол, ландіолол, небіволол, епанолол або буциндолол, блокатори альфа-рецепторів, такі як, як приклад і як переважно, празозин, ECE інгібітори, інгібітори rho-кінази й інгібітори вазопептидази, і також діуретики, такі як, як приклад і як переважно, петлевий діуретик, такий як фуросемід, буметанід або торсемід, або тіазид або

тіазидо-подібний діуретик, такий як хлортіазид або гідрохлортіазид або A1 антагоністи, такі як ролофілін, тонопофілін і SLV-320;

- засоби, які знижують тонус симпатичної нервової системи, такі як, як приклад і як переважно, резерпін, клонідин або альфа-метилдопа, або в комбінації з агоністом калієвого каналу, таким як, як приклад і як переважно, міноксиділ, діазоксид, дигідралазин або гідралазин;

- засоби з антитромботичною дією, такі як, як приклад і як переважно, із групи інгібіторів агрегації тромбоцитів, такі як, як приклад і як переважно, аспірин, клопидогрель, тиклопідин, цилостазол або дипіридамом, або антикоагулянтів, такі як інгібітори тромбіну, такі як, як приклад і як переважно, ксимелатран, мелагатран, бівалірудин або клексан, антагоніст GpIIb/IIIa, такий як, як приклад й як перевага, тиробіфан або абциксимаб, інгібітор фактора Ха, такий як, як приклад і як переважно, ривароксабан, едоксабан (DU-176b), апіксабан, отаміксабан, фідексабан, разаксабан, фондапаринукс, ідрапаринукс, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 або SSR-128428, з гепарином або з низькомолекулярним (LMW) похідним гепарину або з антагоністом вітаміну К, таким як, як приклад і як переважно, кумарин;

- антагоністи альдостерону й мінералокортикоїдного рецептора, такі як, як приклад і як переважно, спіронолактон, еплеренон або финеренон;

- антагоністи рецептора вазопресину, такі як, як приклад і як переважно, соніваптан, толваптан, ліксиваптан або сатаваптан (SR-121463);

- органічні нітрати й донори NO, такі як, як приклад і як переважно, нітропрусид натрію, нітрогліцерин, ізосорбід мононітрат, ізосорбід динітрат, молсидомін або SIN-1, або в комбінації з інгаляційним NO;

- Агоністи IP рецептора, переважними прикладами є ілопрост, трепростиніл, берапрост і селексипаг (NS-304);

- сполуки, що мають позитивну інотропну дію, переважними прикладами є серцеві глікозиди (дигоксин), бета-адренергічні й допамінергічні агоністи, такі як ізопротеренол, адреналін, норадреналін, допамін і добутамін;

- сенсibiliзатори кальцію, переважним прикладом є левосимендан;

- сполуки, які інгібують розкладання циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) та/або циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), наприклад, інгібітори фосфодіестераз (PDE) 1, 2, 3, 4 та/або 5, особливо PDE 5 інгібітори, такі як силденафіл, варденафіл і тадалафіл, і PDE 3 інгібітори, такі як мілринон;

- натрійуретичні пептиди, наприклад, передсердний натрійуретичний пептид (ANP, анаритид), натрійуретичний пептид В-типу або натрійуретичний пептид головного мозку (BNP, незиритид), натрійуретичний пептид С-типу (CNP) і уродилатин;

- NO-незалежні, але гем-залежні стимулятори гуанілатциклази, такі як особливо сполуки, описані в WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 і WO 03/095451;

- NO- і гем-незалежні активатори гуанілатциклази, такі як особливо сполуки, описані в WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 і WO 02/070510;

- інгібітори нейтрофіл-еластази людини (HNE), наприклад, сивелестат і DX-890 (Reltran);

- сполуки, які інгібують каскад передачі сигналів, наприклад, інгібітори тирозинкінази й інгібітори мультікінази, особливо сорафеніб, іматиніб, гефітиніб і ерлотиніб; та/або

- сполуки, які впливають на енергетичний метаболізм серця, такі як, наприклад, етомоксир, дихлорацетат, ранолазин і триметазидин.

У контексті даного винаходу, особливо переважними є комбінації, що включають принаймні одну зі сполук відповідно до винаходу й одну або декілька додаткових активних сполук, вибраними із групи, яка включає інгібітори HMG-CoA редуктази (стати́ни), діуретики, блокатори бета-рецепторів, органічні нітрати й донори NO, ACE інгібітори, антагоністи ангіотензину AII, антагоністи альдостерону й мінералокортикоїдного рецептора, антагоністи рецептора вазопресину, інгібітори агрегації тромбоцитів і антикоагулянти, і також їх застосування для лікування та/або запобігання порушень, вказаних вище.

Особливо переважними в контексті даного винаходу є комбінації, що включають принаймні одну зі сполук відповідно до винаходу й одну або декілька додаткових активних сполук, вибраними із групи, яка включає гепарин, протидіабетичні засоби, ACE інгібітори, діуретики й антибіотики, і також їх застосування в способі сприяння загоєння діабетичних ран і для лікування та/або запобігання діабетичних виразок на кінцівках, особливо сприяння загоєння ран діабетичних виразок стоп.

Особливо переважними в контексті даного винаходу є застосування принаймні однієї зі сполук відповідно до винаходу в способі сприяння загоєння діабетичних ран і для лікування та/або запобігання діабетичних виразок на кінцівках, зокрема сприяння загоєння ран

діабетичних виразок стоп, де сполуку формули (I) додатково застосовують для однієї або декількох наступних фізичних та/або місцевих терапій: обробка ран, така як перев'язка, висічення ран, зменшення ваги з підходящим взуттям, PDGF (Regranex), гіпербарична киснева терапія, лікування ран з негативним тиском.

5 Сполуки відповідно до винаходу можуть діяти системно та/або місцево. Для цієї мети, вони можуть вводити підходящим способом, наприклад, шляхом орального, парентерального, легеневого, назального, сублінгвального, лінгвального, букального, ректального, дермального, трансдермального, кон'юнктивального або вушного шляху, або як імплант або стент.

10 Сполуки відповідно до винаходу можна вводити в підходящих формах для введення для цих шляхів введення.

Підходящі форми для введення для перорального введення представляють собою ті, які функціонують відповідно до відомого рівня техніки й доставляють сполуки відповідно до винаходу швидко та/або модифікованим способом, і які містять сполуки відповідно до винаходу в кристалічній та/або аморфній та/або розчиненій формі, наприклад, таблетки (без оболонки або покриті оболонкою таблетки, наприклад, що мають кишковорозчинну оболонку або оболонки, які є нерозчинними або розчиняються з уповільненням або контролюють вивільнення сполуки згідно з винаходом), таблетки, які дезінтегруються швидко в роті, або таблетки із плівковими покриттям/облатки, таблетки із плівковими покриттям/ліофілізати, капсули (наприклад, тверді або м'які желатинові капсули), таблетки, покриті цукровою оболонкою, гранули, пелети, порошки, емульсії, суспензії, аерозолі або розчини.

20 Парентеральне введення можна здійснювати для уникнення стадії абсорбції (наприклад, шляхом внутрішньовенного, внутрішньоартеріального, інтракардіального, інтраспінального або інтраюмбального шляху) або із включенням абсорбції (наприклад, шляхом внутрішньом'язового, підшкірного, внутрішньошкірного, черезшкірного або
25 внутрішньоочеревинного шляху). Підходящі форми для введення для парентерального введення включають препарати для ін'єкцій і інфузій у формі розчинів, суспензій, емульсій, ліофілізатів або стерильних порошоків.

Пероральне введення є переважним.

30 В ілюстративному застосуванні сполук формули (I) для сприяння загоєння діабетичних ран, особливо для сприяння загоєння ран діабетичних виразок стоп, переважним, додатково до перорального введення, також є введення у формі препарату для місцевого введення.

Для інших шляхів введення підходящі приклади представляють собою інгаляційні медикаменти (включаючи порошкові інгалятори, небулайзери), краплі в ніс, розчини або спреї; таблетки для лінгвального, сублінгвального або букального введення, таблетки із плівковими покриттям/облатки або капсули, супозиторії, препарати для вух або очей, вагінальні капсули, водні суспензії (лосьйони, збовтувані суміші), ліпофільні суспензії, мазі, креми, трансдермальні терапевтичні системи (наприклад, пластири), молочко, пасти, піни, присипки, імпланти або стенти.

40 Сполуки відповідно до винаходу можуть бути перетворені у вказані форми для введення. Це може бути здійснене за допомогою способу, відомого per se, шляхом змішування з інертними, нетоксичними, фармацевтично прийнятними наповнювачами. Ці наповнювачі включають носії (наприклад, мікрокристалічна целюлоза, лактоза, маніт), розчинники (наприклад, рідкі поліетиленгліколі), емульсифікатори й диспергуючі або змочувальні агенти (наприклад, додецилсульфат натрію, поліоксисорбітан олеат), сполучні (наприклад, полівінілпіролідон),
45 синтетичні й природні полімери (наприклад, альбумін), стабілізатори (наприклад, антиоксиданти, наприклад, аскорбінова кислота), барвники (наприклад, неорганічні пігменти, наприклад, оксиди заліза) і ароматизатори та/або модифікатори запаху.

Даний винахід надалі забезпечує лікарські засоби, що містять принаймні одну сполуку відповідно до винаходу, переважно разом з одним або декількома інертними нетоксичними фармацевтично прийнятними наповнювачами, і їх застосування для цілей, вказаних вище.

50 У цілому, було виявлено, що є сприятливим у випадку перорального введення вводити кількості від приблизно 0,1 до 250 мг протягом 24 годин, переважно 0,1 до 50 мг протягом 24 годин, для досягнення ефективних результатів. Доза може бути розділена на багато введень протягом доби. Прикладами є введення два рази або три рази 3 на добу.

55 Проте, може бути необхідним, якщо це буде потрібно, відхилятися від вказаних кількостей, специфічно залежно від ваги тіла, шляху введення, індивідуальної відповіді на активну сполуку, природи препарату й часу або інтервалу, протягом якого відбувається введення.

Даний винахід надалі забезпечує сполуку формули (I), як описано вище, для застосування в способі лікування та/або профілактики первинних і вторинних форм діабетичних
60 мікроангіопатій, діабетичного загоєння ран, діабетичних виразок на кінцівках, особливо

сприяння загоєння ран діабетичних виразок стоп, діабетичної ретинопатії, діабетичної нефропатії, діабетичної еректильної дисфункції, діабетичної серцевої недостатності, діабетичних коронарних мікросудинних розладів серцевої діяльності, периферичних і кардіальних судинних порушень, тромбоемболічних порушень і ішемій, порушень периферичного кровообігу, феномена Рейно, CREST-синдрому, мікроциркуляторних порушень, переміжної кульгавості, і периферичних і автономних нейропатій.

Даний винахід надалі забезпечує сполуку формули (I), як описано вище, для застосування в способі лікування та/або профілактики первинних і вторинних форм серцевої недостатності, порушень периферичного й кардіального кровообігу, тромбоемболічних порушень і ішемій, порушень периферичного кровообігу, феномена Рейно, мікроциркуляторних порушень, переміжної кульгавості, периферичних і автономних нейропатій, діабетичних мікроангіопатій, діабетичних нефропатій, діабетичної ретинопатії, діабетичних виразок на кінцівках і CREST-синдрому, і також для діабетичного загоєння ран, особливо сприяння загоєння ран діабетичних виразок стоп.

Даний винахід надалі забезпечує сполуку формули (I), як описано вище, для приготування лікарського засобу для лікування та/або профілактики первинних і вторинних форм діабетичних мікроангіопатій, діабетичного загоєння ран, діабетичних виразок на кінцівках, особливо сприяння загоєння ран діабетичних виразок стоп, діабетичної ретинопатії, діабетичної нефропатії, діабетичної еректильної дисфункції, діабетичної серцевої недостатності, діабетичних коронарних мікросудинних розладів серцевої діяльності, периферичних і кардіальних судинних порушень, тромбоемболічних порушень і ішемій, порушень периферичного кровообігу, феномена Рейно, CREST-синдрому, мікроциркуляторних порушень, переміжної кульгавості, і периферичних і автономних нейропатій.

Даний винахід надалі забезпечує застосування сполуки формули (I), як описано вище, для приготування лікарського засобу для лікування та/або профілактики первинних і вторинних форм серцевої недостатності, порушень периферичного й кардіального кровообігу, тромбоемболічних порушень і ішемій, порушень периферичного кровообігу, феномена Рейно, мікроциркуляторних порушень, переміжної кульгавості, периферичних і автономних нейропатій, діабетичних мікроангіопатій, діабетичних нефропатій, діабетичної ретинопатії, діабетичних виразок на кінцівках і CREST-синдрому, і також для діабетичного загоєння ран, особливо сприяння загоєння ран діабетичних виразок стоп.

Даний винахід надалі забезпечує лікарський засіб, що містить сполуку формули (I), як описано вище, у комбінації з одним або декількома інертними нетоксичними фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами.

Даний винахід надалі забезпечує лікарський засіб, що містить сполуку формули (I), як описано вище, у комбінації з одним або декількома додатковими активними сполуками, вибраними із групи, яка включає активні сполуки, що модулюють ліпідний метаболізм, протидіабетичні засоби, гіпотензивні засоби, речовину, яка знижує тонус симпатичної нервової системи, поліпшуючі перфузію та/або антитромботичні засоби й також антиоксиданти, антагоністи рецептора альдостерону й мінералокортикоїдів, антагоністи рецептора вазопресину, органічні нітрати й донори NO, агоністи IP рецептора, позитивні інотропні сполуки, сенсibiliзатори кальцію, ACE інгібітори, сполуки, що модулюють цГМФ і цАМФ, натрійуретичні пептиди, NO-незалежні стимулятори гуанілатциклази, NO-незалежні активатори гуанілатциклази, інгібітори нейтрофіл-еластази людини, сполуки, які інгібують каскад передачі сигналів, сполуки, які модулюють енергетичний метаболізм серця, антагоністи рецептора хемокіну, інгібітори р38 кінази, NPY агоністи, агоністи орексину, анорексигенні засоби, PAF-АН інгібітори, протизапальні засоби, анальгезуючі засоби, антидепресивні засоби й інші психотропні засоби.

Даний винахід надалі забезпечує лікарський засіб, як описано вище, для лікування та/або профілактики первинних і вторинних форм діабетичних мікроангіопатій, діабетичного загоєння ран, діабетичних виразок на кінцівках, особливо сприяння загоєння ран діабетичних виразок стоп, діабетичної ретинопатії, діабетичної нефропатії, діабетичної еректильної дисфункції, діабетичної серцевої недостатності, діабетичних коронарних мікросудинних розладів серцевої діяльності, периферичних і кардіальних судинних порушень, тромбоемболічних порушень і ішемій, порушень периферичного кровообігу, феномена Рейно, CREST-синдрому, мікроциркуляторних порушень, переміжної кульгавості, і периферичних і автономних нейропатій.

Даний винахід надалі забезпечує лікарський засіб, як описано вище, для лікування та/або профілактики первинних і вторинних форм серцевої недостатності, порушень периферичного й кардіального кровообігу, тромбоемболічних порушень і ішемій, порушень периферичного

кровообігу, феномена Рейно, мікроциркуляторних порушень, переміжної кульгавості, периферичних і автономних нейропатій, діабетичних мікроангіопатій, діабетичних нефропатій, діабетичної ретинопатії, діабетичних виразок на кінцівках і CREST-синдрому, і також для діабетичного загоєння ран, особливо сприяння загоєння ран діабетичних виразок стоп.

5 Даний винахід надалі забезпечує спосіб лікування та/або профілактики первинних і вторинних форм діабетичних мікроангіопатій, діабетичного загоєння ран, діабетичних виразок на кінцівках, особливо сприяння загоєння ран діабетичних виразок стоп, діабетичної ретинопатії, діабетичної нефропатії, діабетичної еректильної дисфункції, діабетичної серцевої недостатності, діабетичних коронарних мікросудинних розладів серцевої діяльності, 10 периферичних і кардіальних судинних порушень, тромбоемболічних порушень і ішемій, порушень периферичного кровообігу, феномена Рейно, CREST-синдрому, мікроциркуляторних порушень, переміжованої кульгавості, і периферичних і автономних нейропатій у людей і тварин шляхом введення ефективної кількості принаймні однієї сполуки формули (I), як описано вище, або лікарського засобу, як описано вище.

15 Даний винахід надалі забезпечує спосіб лікування та/або профілактики первинних і вторинних форм серцевої недостатності, порушень периферичного й кардіального кровообігу, тромбоемболічних порушень і ішемій, порушень периферичного кровообігу, феномена Рейно, мікроциркуляторних порушень, переміжної кульгавості, периферичних і автономних нейропатій, діабетичних мікроангіопатій, діабетичних нефропатій, діабетичної ретинопатії, діабетичних 20 виразок на кінцівках і CREST-синдрому, і також для діабетичного загоєння ран, особливо сприяння загоєння ран діабетичних виразок стоп, в людей і тварин шляхом введення ефективної кількості принаймні однієї сполуки формули (I), як описано вище, або лікарського засобу, як описано вище.

Якщо спеціально не вказано інакше, відсотки в текстах і прикладах, які представлені далі, 25 представляють собою відсотки за вагою; частини представляють собою вагові частини. Співвідношення розчинників, ступені розведення й дані по концентрації для рідин/рідких розчинів у кожному випадку засновані на об'ємі, "мас./об." означає "маса/об'єм". Наприклад, "10 % мас./об." означає: 100 мл розчину або суспензії містить 10 г речовини.

У випадку, якщо при синтезі проміжних сполук і в ілюстративних прикладах згідно з 30 винаходом, представлених нижче, сполука представлена у формі солі відповідного основи або кислоти, то точний стехіометричний склад такої солі, як отримано шляхом відповідного приготування та/або способу очищення, у цілому не відомий. Якщо спеціально не вказано більш докладно, додавання до назв і структурних формул, такі як "гідрохлорид", "трифторацетат", "оксалатна сіль", "натрієва сіль" або "x HCl", "x CF₃COOH", "xC₂O₄²⁻", "x Na⁺" не мають на увазі 35 стехіометричності у випадку таких солей, але мають тільки описовий характер по відношенню до солеутворюючих компонентів, які там містяться.

Це застосовується відповідно, якщо проміжні сполуки для синтезу або ілюстративні 40 приклади або їх солі одержують шляхом приготування та/або способів очищення, описаних у формі сольватів, наприклад, гідрати, невідомого стехіометричного складу (у випадку певного типу).

А) Приклади

Скорочення:

прибл.	приблизно
CDI	карбонілдіімідазол
д, d	день (дні), дублет (у ЯМР)
ТШХ	тонкошарова хроматографія
DCI	пряма хімічна іонізація (у МС)
dd	дублет дублетів (у ЯМР)
DMAP	4-диметиламінопіридин
ДМФА	N,N-диметилформамід
DMCO	диметил сульфоксид
DSC	дисукцинімідил карбонат
т.	теорії (у виході)
екв.	еквівалент (и)
ESI	електророзпилювальна іонізація (у МС)
год.	година (и)
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній
ВЕРХ	гексафторфосфат
BB	високоєфективна рідинна хроматографія з високим тиском
LDA	високий вакуум
m	діізопропіламід літію
хв	мультиплет (у ЯМР)
МС	хвилина (и)
ЯМР	мас-спектроскопія
РУБОР	спектроскопія ядерного магнітного резонансу
q	гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокси-трис(піролідино)фосфонію
ОФ	Квартет (у ЯМР)
КТ	обернена фаза (у ВЕРХ)
Rt	кімнатна температура
s	час утримання (у ВЕРХ)
t	синглет (у ЯМР)
ТЗР	триплет (у ЯМР)
ТГФ	пропілфосфіновий ангідрид 50 % концентрація в етилацетаті або ДМФА
	тетрагідрофуран

Методи PX-МС і ВЕРХ:

- Метод 1 (PX-МС): Прилад: Waters ACQUITY SQD UPLC система; колонка: Waters Acquity
- 5 UPLC HSS T3 1,8 μ 50 мм \times 1 мм; рухома фаза А: 1 л води + 0,25 мл 99 % концентрованої мурашиної кислоти, рухома фаза В: 1 л ацетонітрилу + 0,25 мл 99 % концентрованої мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв 90 % А \rightarrow 1,2 хв 5 % А \rightarrow 2,0 хв 5 % А; піч: 50 °С; швидкість потоку: 0,40 мл/хв; УФ виявлення: 210-400 нм.
- Метод 2 (PX-МС): Прилад: Waters ACQUITY SQD UPLC система; колонка: Waters Acquity
- 10 UPLC HSS T3 1,8 μ 50 мм \times 1 мм; рухома фаза А: 1 л води + 0,25 мл 99 % концентрованої мурашиної кислоти, рухома фаза В: 1 л ацетонітрилу + 0,25 мл 99 % концентрованої мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв 90 % А \rightarrow 1,2 хв 5 % А \rightarrow 2,0 хв 5 % А; піч: 50 °С; швидкість потоку: 0,40 мл/хв; УФ виявлення: 210-400 нм.
- Метод 3 (PX-МС): Прилад: Waters ACQUITY SQD UPLC система; колонка: Waters Acquity
- 15 UPLC HSS T3 1,8 μ 30 \times 2 мм; рухома фаза А: 1 л води + 0,25 мл 99 % концентрованої мурашиної кислоти, рухома фаза В: 1 л ацетонітрилу + 0,25 мл 99 % концентрованої мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв 90 % А \rightarrow 1,2 хв 5 % А \rightarrow 2,0 хв 5 % А; піч: 50 °С; швидкість потоку: 0,60 мл/хв; УФ виявлення: 208-400 нм.
- Метод 4 (PX-МС): Прилад: Micromass Quattro Premier with Waters UPLC Acquity; колонка:
- 20 Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 мм \times 1 мм; рухома фаза А: 1 л води + 0,5 мл 50 % концентрованої мурашиної кислоти, рухома фаза В: 1 л ацетонітрилу + 0,5 мл 50 % концентрованої мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв 90 % А \rightarrow 0,1 хв 90 % А \rightarrow 1,5 хв 10 % А \rightarrow 2,2 хв 10 % А; піч: 50 °С; швидкість потоку: 0,33 мл/хв; УФ виявлення: 210 нм.
- Метод 5 (PX-МС): МС прилад типу: Waters (Micromass) Quattro Micro; ВЕРХ прилад типу:
- 25 Agilent 1100 series; колонка: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 мм \times 4 мм; рухома фаза А: 1 л води + 0,5 мл 50 % концентрованої мурашиної кислоти, рухома фаза В: 1 л ацетонітрилу + 0,5 мл 50 % концентрованої мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв 100 % А \rightarrow 3,0 хв 10 % А \rightarrow 4,0 хв 10 % А \rightarrow

4,01 хв 100 % А (швидкість потоку: 2,5 мл) → 5,00 хв 100 % А; піч: 50 °С; швидкість потоку: 2 мл/хв; УФ виявлення: 210 нм.

Метод 6 (PX-МС): МС прилад типу: Waters ZQ; ВЕРХ прилад типу: Agilent 1100 Series; UV DAD; колонка: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 мм × 4 мм; рухома фаза А: 1 л води + 0,5 мл 50 % концентрованої мурашиної кислоти, рухома фаза В: 1 л ацетонітрилу + 0,5 мл 50 % концентрованої мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв 100 % А → 3,0 хв 10 % А → 4,0 хв 10 % А → 4,1 хв 100 %; піч: 55 °С; швидкість потоку: 2 мл/хв; УФ виявлення: 210 нм.

Метод 7 (PX-МС): МС прилад: Waters (Micromass) QM; ВЕРХ прилад: Agilent 1100 series; колонка: Agilent ZORBAX Extend-C18 3,0 × 50 мм 3,5 мікрон; рухома фаза А: 1 л води + 0,01 моль карбонат амонію, рухома фаза В: 1 л ацетонітрилу; градієнт: 0,0 хв 98 % А → 0,2 хв 98 % А → 3,0 хв 5 % А → 4,5 хв 5 % А; піч: 40 °С; швидкість потоку: 1,75 мл/хв; УФ виявлення: 210 нм.

Метод 8 (PX-МС): МС прилад: Waters (Micromass) Quattro Micro; ВЕРХ прилад: Agilent 1100 series; колонка: Ymc-Triart C18 3 μ 50 × 3 мм; рухома фаза А: 1 л води + 0,01 моль карбонат амонію, рухома фаза В: 1 л ацетонітрилу; градієнт: 0,0 хв 100 % А → 2,75 хв 5 % А → 4,5 хв 5 % А; піч: 40 °С; швидкість потоку: 1,25 мл/хв; УФ виявлення: 210 нм.

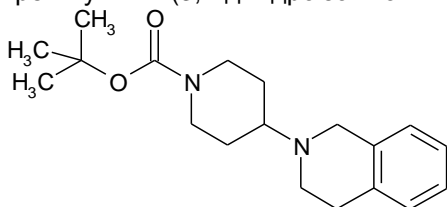
Метод 9 (препаративна ВЕРХ): Колонка: Waters Xbridge, 50 × 19 мм, 10 μm, рухома фаза А: вода + 0,5 % гідроксид амонію, рухома фаза В: ацетонітрил, 5 хв = 95 % А, 25 хв = 50 % А, 38 хв = 50 % А, 38,1 хв = 5 % А, 43 хв = 5 % А, 43,01 хв = 95 % А, 48,0 хв = 5 % А; швидкість потоку 20 мл/хв, УФ виявлення: 210 нм.

ЯМР дані вказували, якщо тільки сигнали не перекривалися розчинником.

Вихідні речовини

Приклад 1А

трет-Бутил 4-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-карбоксилат



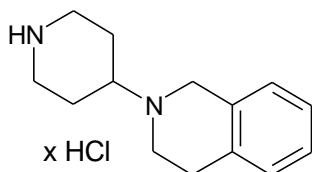
150 г (753 ммоль) трет-бутил 4-оксопіперидин-1-карбоксилату й 120 г (903 ммоль) 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну розчиняли в 1500 мл ТГФ, і 239 г (1129 ммоль) триацетоксиборогідриду натрію додавали при температурі суміші, яку підтримували рівною приблизно 30 °С. Суміш перемішували при КТ приблизно протягом іншої 1 год., і потім додавали близько 1000 мл насиченого розчину бікарбонату натрію. Суміш екстрагували за допомогою приблизно 500 мл етилацетату. Органічну фазу промивали з додатковою кількістю 500 мл насиченого розчину бікарбонату натрію й з 200 мл насиченого розчину хлориду натрію. Після цього органічну фазу висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Це забезпечувало одержання 234 г (98 % від теорії) цільового продукту, який надалі піддавали обробці без додаткового очищення.

PX-МС [Метод 1]: $R_t=0,72$ хв; МС (ESIpos): $m/z=317$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CdCl₃): δ [част. на млн]= 1,47 (s, 9 H) 1,48-1,60 (m, 2 H) 1,75-1,94 (m, 3 H) 2,56-2,66 (m, 1 H) 2,67-2,81 (m, 2 H) 2,81-2,93 (m, 4 H) 3,78 (s, 2 H) 4,08-4,27 (m, 1 H) 6,98-7,05 (m, 1 H) 7,07-7,14 (m, 3 H).

Приклад 2А

2-(Піперидин-4-іл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін гідрохлорид



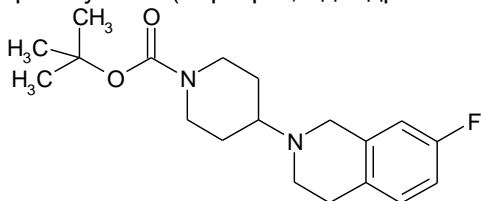
210 г (664 ммоль) сполуки із Прикладу 1А розчиняли в 1600 мл дихлорметану, і додавали 830 мл (3318 ммоль) 4М соляної кислоти в діоксані, при температурі суміші, підтримуваній при 25-30 °С. Продукт починав кристалізуватися після того, як додавання приблизне на 1/3 завершилося. Суміш перемішували при КТ приблизно протягом інших 20 год., і потім додавали приблизно 2000 мл трет-бутил метилового ефіру. Отриманий осад відфільтровували з відсмоктуванням, промивали за допомогою трет-бутил метилового ефіру й висушували при зниженому тиску. Це забезпечувало одержання 185 г (97 % від теорії) цільового продукту у вигляді білої твердої речовини.

PX-МС [Метод 7]: $R_t=2,08$ хв; МС (ESIpos): $m/z=217$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [част. на млн]= 1,96-2,20 (m, 2H), 2,28-2,44 (m, 2H), 2,81-3,51 (m, 6H), 3,51-3,80 (m, 3H), 4,33-4,51 (m, 2H), 7,17-7,35 (m, 4H), 8,92-9,10 (m, 1H), 9,12-9,32 (m, 1H), 11,47 (br. s, 1H).

5 Приклад 3А

трет-Бутил 4-(7-фтор-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-карбоксилат

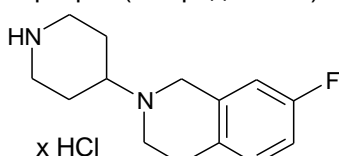


1,40 г (7,03 ммоль) трет-бутил 4-оксопіперидин-1-карбоксилату, 1,58 г (8,43 ммоль) 7-фтор-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін гідрохлориду й 2,45 мл (14,05 ммоль) N,N-діізопропілетиламіну розчиняли в 50 мл дихлорметану, і додавали приблизно 1,5 г молекулярних сит (4Å). Суспензію перемішували при КТ протягом 1 години. Потім додавали 2,23 г (10,54 ммоль) триацетоксиборогідриду натрію, і суміш перемішували при КТ протягом 18 годин. Для здійснення обробки, суміш розводили приблизно з 50 мл дихлорметану й промивали два рази за допомогою приблизно 100 мл насиченого розчину бікарбонату натрію. Об'єднані водні фази екстрагували один раз приблизно з 50 мл дихлорметану. Суміш екстрагували за допомогою приблизно 500 мл етилацетату. Органічну фазу промивали з додатковою кількістю 500 мл насиченого розчину бікарбонату натрію й з 200 мл насиченого розчину хлориду натрію. Після цього об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Отриманий залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюція із циклогексаном/етилацетатом 5:1-2:1). Це забезпечувало одержання 1,58 г (67 % від теорії) цільового продукту.

PX-МС [Метод 3]: $R_t=0,62$ хв; МС (ESIpos): $m/z=335$ (M+H)⁺.

Приклад 4А

7-фтор-2-(піперидин-4-іл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін гідрохлорид



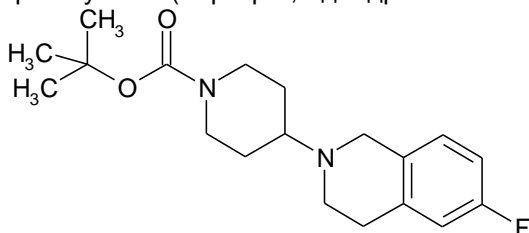
1,58 г (4,72 ммоль) сполуки із Прикладу 3А розчиняли приблизно в 30 мл дихлорметану, і додавали 7,1 мл (28,35 ммоль) 4М соляної кислоти в діоксані. Суміш перемішували при КТ приблизно протягом інших 20 год., і потім додавали приблизно 100 мл простого діетилового ефіру. Отриманий осад відфільтровували з відсмоктуванням, промивали простим діетиловим ефіром і висушували під ВВ. Це забезпечувало одержання 1,17 г (81 % від теорії) цільового продукту у вигляді білої твердої речовини.

PX-МС [Метод 3]: $R_t=0,18$ хв; МС (ESIpos): $m/z=235$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [част. на млн]= 1,96-2,17 (m, 2 H), 2,27-2,43 (m, 2 H), 2,85-3,08 (m, 3 H), 3,50-3,62 (m, 1 H), 3,20-3,47 (m, 3H), 3,63-3,78 (m, 1 H), 4,30-4,58 (m, 2 H), 7,07-7,17 (m, 2 H), 7,21-7,41 (m, 1 H), 8,86-9,26 (m, 1 H), 11,49-11,79 (m, 2 H).

Приклад 5А

трет-Бутил 4-(6-фтор-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-карбоксилат



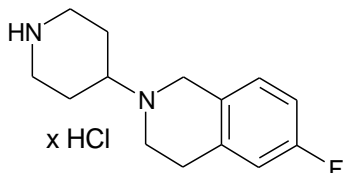
1,73 г (8,66 ммоль) трет-бутил 4-оксопіперидин-1-карбоксилату, 1,95 г (10,39 ммоль) 6-фтор-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін гідрохлориду й 3,02 мл (17,32 ммоль) N,N-діізопропілетиламіну розчиняли в 50 мл дихлорметану, і додавали приблизно 10 г молекулярних сит (4Å). Суспензію перемішували при КТ протягом 1 години. Потім додавали 2,75 г (12,99 ммоль) триацетоксиборогідриду натрію, і суміш перемішували при КТ протягом 18 годин. Для

здійснення обробки, суміш розводили приблизно з 50 мл дихлорметану й промивали два рази за допомогою приблизно 100 мл насиченого розчину бікарбонату натрію. Об'єднані водні фази екстрагували один раз приблизно з 50 мл дихлорметану. Суміш екстрагували за допомогою приблизно 500 мл етилацетату. Органічну фазу промивали з додатковою кількістю 500 мл насиченого розчину бікарбонату натрію й з 200 мл насиченого розчину хлориду натрію. Після цього об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Отриманий залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюція із циклогексаном/етилацетатом 2:1-1:1). Це забезпечувало одержання 2,73 г (94 % від теорії) цільового продукту.

PX-МС [Метод 1]: $R_t=0,70$ хв; МС (ESIpos): $m/z=335$ (M+H)⁺.

Приклад 6А

6-фтор-2-(піперидин-4-іл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін гідрохлорид



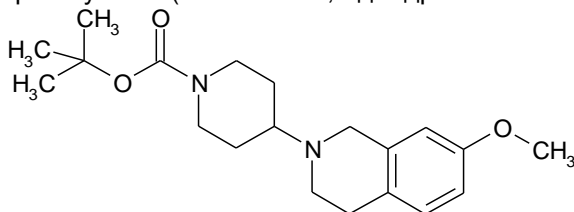
2,73 г (8,16 ммоль) сполуки із Прикладу 5А розчиняли приблизно в 60 мл дихлорметану, і додавали 10,2 мл (40,82 ммоль) 4М соляної кислоти в діоксані. Суміш перемішували при КТ приблизно протягом інших 20 год., і потім додавали приблизно 100 мл простого діетилового ефіру. Отриманий осад відфільтровували з відсмоктуванням, промивали за допомогою простого діетилового ефіру й висушували під ВВ. Це забезпечувало одержання 2,24 г (89 % від теорії) цільового продукту у вигляді білої твердої речовини.

PX-МС МС [Метод 8]: $R_t=2,20$ хв; МС (ESIpos): $m/z=235$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [част. на млн] = 1,99-2,15 (m, 2 H), 2,28-2,42 (m, 2 H), 2,85-3,11 (m, 3 H), 3,50-3,62 (m, 1 H), 3,24-3,48 (m, 3H), 3,50-3,72 (m, 2 H), 4,30-4,50 (m, 2 H), 7,10-7,19 (m, 2 H), 7,25-7,34 (m, 1 H), 9,04 (s br, 1 H), 9,24 (s br, 1 H), 11,65 (s br, 1 H).

Приклад 7А

трет-Бутил 4-(7-метокси-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-карбоксилат

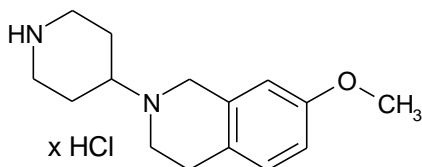


Аналогічно до одержання сполуки із Прикладу 5А, 3,27 г (16,42 ммоль) трет-бутил 4-оксопіперидин-1-карбоксилату, 3,93 г (10,39 ммоль) 7-метокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін гідрохлориду й 5,72 мл (32,84 ммоль) N,N-діізопропілетиламіну піддавали реакції з 5,22 г (24,63 ммоль) триацетоксиборогідриду натрію. Це забезпечувало одержання 5,33 г (92 % від теорії) цільового продукту.

PX-МС [Метод 1]: $R_t=0,60$ хв; МС (ESIpos): $m/z=347$ (M+H)⁺.

Приклад 8А

7-метокси-2-(піперидин-4-іл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін гідрохлорид



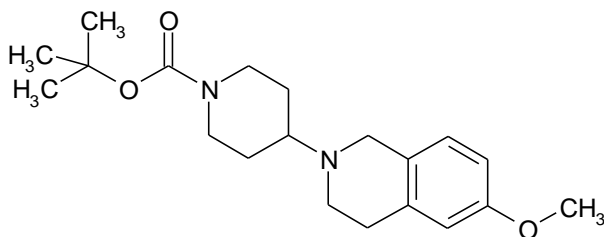
Аналогічно до одержання сполуки із Прикладу 6А, 5,33 г (15,17 ммоль) сполуки із Прикладу 7А піддавали реакції з 22,75 мг (91,01 ммоль) 4М соляної кислоти в діоксані. Це забезпечувало одержання 4,39 г (91 % від теорії) цільового продукту у вигляді білої твердої речовини.

PX-МС МС [Метод 8]: $R_t=3,04$ хв; МС (ESIpos): $m/z=247$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [част. на млн] = 1,97-2,05 (m, 2 H) 2,25-2,42 (m, 2 H) 2,84-3,03 (m, 3 H) 3,11-3,22 (m, 1 H) 3,30-3,61 (m, 4 H), 3,62-3,71 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H,) 4,31-4,47 (m, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 8,89-9,04 (m, 2 H), 11,21 (br. s, 1 H).

Приклад 9А

трет-Бутил 4-(6-метокси-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-карбоксилат

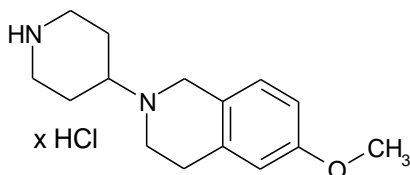


Аналогічно до одержання сполуки із Прикладу 5А, 2,59 г (13,02 ммоль) трет-бутил 4-оксипіперидин-1-карбоксилату й 2,55 г (15,62 ммоль) 6-метокси-1,2,3,4-тетрагідрохіноліну піддавали реакції з 4,14 г (19,53 ммоль) триацетоксидоборогідриду натрію. Це забезпечувало одержання 4,28 г (91 % від теорії) цільового продукту.

PX-МС [Метод 1]: $R_t=0,65$ хв; МС (ESIpos): $m/z=347$ (M+H)⁺.

Приклад 10А

6-метокси-2-(піперидин-4-іл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін гідрохлорид



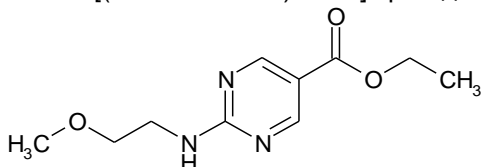
Аналогічно до одержання сполуки із Прикладу 6А, 4,28 г (11,86 ммоль) сполуки із Прикладу 9А піддавали реакції з 17,79 мг (71,15 ммоль) 4М соляної кислоти в діоксані. Це забезпечувало одержання 3,50 г (92 % від теорії) цільового продукту у вигляді білої твердої речовини.

PX-МС МС [Метод 8]: $R_t=2,62$ хв; МС (ESIpos): $m/z=247$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [част. на млн] = 1,97-2,13 (m, 2 H), 2,27-2,41 (m, 2 H), 2,85-3,06 (m, 3 H), 3,11-3,49 (m, 4 H), 3,49-3,71 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,26-4,43 (m, 2 H), 6,81-6,89 (m, 2 H), 7,15 (d, 1 H), 8,88-9,20 (m, 2 H), 11,31 (br. s, 1 H).

Приклад 11А

Етил 2-[(2-метоксіетил)аміно]піримідин-5-карбоксилат



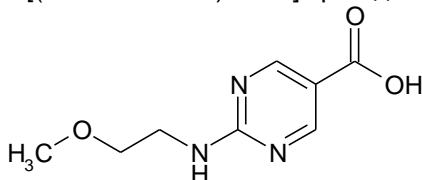
0,42 мл (4,8 ммоль) 2-метоксіетиламіну додавали по краплях до суспензії 1,00 г (4,34 ммоль) етил 2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксилату й 1,80 г (13,0 ммоль) карбонату калію в 10 мл ацетонітрилу. Після перемішування протягом 4 год. при КТ, реакційну суміш концентрували й осад ресуспендували в дихлорметане й воді. Фази розділяли, водну фазу екстрагували за допомогою дихлорметану й об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали хроматографічно на силікагелі (елюція із циклогексаном/етилацетатом 95:5-70:30), що забезпечувало одержання 485 мг (50 % від теорії) вказаної в заголовку сполуки.

PX-МС [Метод 1]: $R_t=0,69$ хв; МС (ESIpos): $m/z=226$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ [част. на млн] = 1,29 (t, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,43-3,57 (m, 4H), 4,26 (q, 2H), 8,06 (br. s., 1H), 8,67-8,77 (m, 2H).

Приклад 12А

2-[(2-метоксіетил)аміно]піримідин-5-карбонова кислота



10,8 мл 1 н. розчину гідроксиду натрію додавали до розчину 485 мг (2,15 ммоль) етил 2-[(2-метоксіетил)аміно]піримідин-5-карбоксилату в 10 мл діоксану, і суміш перемішували при КТ протягом 4 год. Для здійснення обробки, реакційну суміш концентрували й підкисляли за допомогою 1 н. соляної кислоти. Отриманий осад відфільтровували, промивали два рази водою

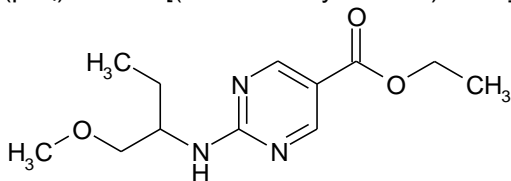
й висушували під ВВ. Це забезпечувало одержання 280 мг (66 % від теорії) вказаної в заголовку сполуки.

PX-МС [Метод 8]: $R_t=0,44$ хв; МС (ESIpos): $m/z=198$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [част. на млн]= 3,25 (s, 3H), 3,42-3,56 (m, 4H), 7,99 (t, 1H), 8,63-8,76 (m, 2H), 12,7 (br. s, 1H).

Приклад 13А

(рац)-Етил 2-[(1-метоксибутан-2-іл)аміно]піримідин-5-карбоксилат



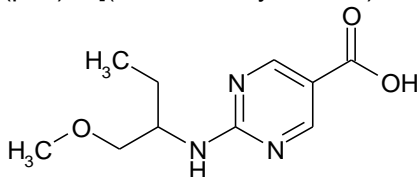
Аналогічно до одержання сполуки із Прикладу 11А, 493 мг (4,8 ммоль) 1-метокси-2-амінобутану, 1,00 г (4,34 ммоль) етил 2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксилату й 1,80 г (13,0 ммоль) карбонату калію піддавали реакції в 10 мл ацетонітрилу. Це забезпечувало одержання 412 мг (37 % від теорії) вказаної в заголовку сполуки.

PX-МС [Метод 8]: $R_t=2,56$ хв; МС (ESIpos): $m/z=254$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [част. на млн]= 0,86 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,39-1,53 (m, 1H), 1,59 (dd, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,27-3,35 (m, 1H), 3,36-3,42 (m, 1H), 4,07-4,18 (m, 1H), 4,25 (q, 2H), 7,92 (d, 1H), 8,65-8,75 (m, 2H).

Приклад 14А

(рац)-2-[(1-Метоксибутан-2-іл)аміно]піримідин-5-карбонова кислота



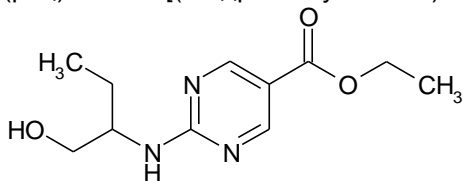
412 мг (1,63 ммоль) сполуки із Прикладу 13А піддавали реакції аналогічно до одержання сполуки із Прикладу 12А. Це забезпечувало одержання 280 мг (76 % від теорії) вказаної в заголовку сполуки.

PX-МС [Метод 8]: $R_t=1,46$ хв; МС (ESIpos): $m/z=226$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [част. на млн]= 0,86 (t, 3H), 1,39-1,53 (m, 1H), 1,53-1,68 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,27-3,34 (m, 1H під сигналом води), 3,36-3,42 (m, 1H), 4,06-4,17 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,63-8,74 (m, 2H), 12,66 (br. s, 1H).

Приклад 15А

(рац)-Етил 2-[(1-гідроксибутан-2-іл)аміно]піримідин-5-карбоксилат



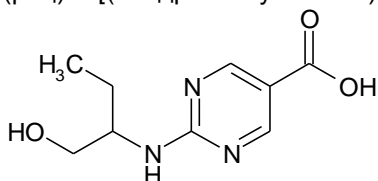
Аналогічно до одержання сполуки із Прикладу 11А, 0,45 мл (4,8 ммоль) DL-2-аміно-1-бутанола, 1,00 г (4,34 ммоль) етил 2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксилату й 1,80 г (13,0 ммоль) карбонату калію піддавали реакції в 10 мл ацетонітрилу. Це забезпечувало одержання 485 мг (46 % від теорії) вказаної в заголовку сполуки.

PX-МС [Метод 1]: $R_t=0,75$ хв; МС (ESIpos): $m/z=240$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [част. на млн]= 0,81 – 0,90 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,37-1,51 (m, 1H), 1,60-1,73 (m, 1H), 3,34-3,41 (m, 1H), 3,42-3,50 (m, 1H), 3,89-3,99 (m, 1H), 4,25 (q, 2H), 4,66 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,70 (d, 2H).

Приклад 16А

(рац)-2-[(1-Гідроксибутан-2-іл)аміно]піримідин-5-карбонова кислота



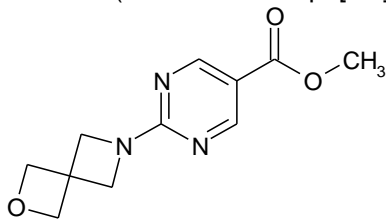
1,4 мг (4,05 ммоль) 3 н. розчину гідроксиду натрію додавали до 485 мг (2,03 ммоль) сполуки із Прикладу 15А в 5,0 мл етанолу, і суміш перемішували при КТ протягом ночі. Для здійснення обробки, реакційну суміш підкисляли за допомогою 1 н. HCl. Отриманий осад відфільтровували, промивали два рази водою й висушували під ВВ. Після цього водну фазу екстрагували два рази в будь-якому випадку з 30 мл етилацетату, і органічну фазу висушували над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Це забезпечувало одержання 250 мг (58 % від теорії) вказаної в заголовку сполуки в цілому.

PX-МС [Метод 1]: $R_t=0,44$ хв; МС (ESIpos): $m/z=212$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [част. на млн] = 0,86 (t, 3H), 1,34-1,52 (m, 1H), 1,56-1,74 (m, 1H), 3,31-3,50 (m, 3H), 3,84-3,99 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,68 (d, 2H), 12,67 (br. s, 1H).

Приклад 17А

Метил 2-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)піримідин-5-карбоксилат



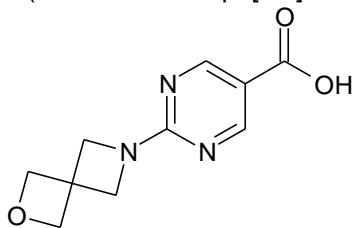
14,70 г (85,18 ммоль) метил 2-хлорпіримідин-5-карбоксилату розчиняли в 200 мл ацетонітрилу, і додавали 41,20 мг карбонату калію (298,14 ммоль). потім додавали 24,17 г (127,77 ммоль) оксалатної солі 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептану, приготовленої відповідно до Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 4512-4515, і суміш перемішували при 60 °С приблизно протягом 16 год. Після цього суміш перемішували з водою й екстрагували три рази в будь-якому випадку з 200 мл етилацетату. Після цього водну фазу екстрагували один раз за допомогою приблизно 200 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Осад перемішували за допомогою приблизно 200 мл простого діетилового ефіру. Осаджену тверду речовину відфільтровували з відсмоктуванням, промивали за допомогою невеликої кількості простого діетилового ефіру й висушували під ВВ. Це забезпечувало одержання 17,70 г (88 % від теорії) цільової сполуки.

PX-МС [Метод 1]: $R_t=0,61$ хв; МС (ESIpos): $m/z=236$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [част. на млн] = 3,33 (s, 3H), 4,32 (s, 4H), 4,73 (s, 4H), 8,70-8,81 (m, 2H).

Приклад 18А

2-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)піримідин-5-карбонова кислота



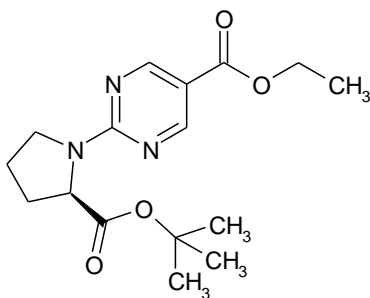
17,7 г метил 2-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)піримідин-5-карбоксилату (75 ммоль) спочатку завантажували в 120 мл етанолу, додавали 148 мл 1 молярного розчину гідроксиду натрію й суміш перемішували протягом ночі при КТ. Суміш концентрували й після цього спочатку розчиняли приблизно в 150 мл води й потім доводили до рН 5 за допомогою 1 М соляної кислоти. Осаджений продукт відфільтровували з відсмоктуванням і промивали водою. Це забезпечувало одержання 16,3 г продукту (98 % від теорії).

PX-МС [Метод 7]: $R_t=0,53$ хв; МС (ESIpos): $m/z=222$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [част. на млн] = 4,30 (s, 4H), 4,73 (s, 4H), 8,74 (s, 2H), 12,87 (br. s, 1H).

Приклад 19А

Етил 2-[(2R)-2-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-1-іл]піримідин-5-карбоксилат



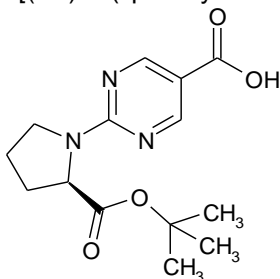
818 мг (4,78 ммоль) трет-бутил D-проліната додавали по краплях до суспензії 1,00 г (4,34 ммоль) етил 2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксилату й 2,40 г (17,4 ммоль) карбонату калію в 10 мл ацетонітрилу. Після перемішування при КТ протягом ночі, реакційну суміш розводили етилацетатом і відфільтровували, осад промивали за допомогою етилацетату/дихлорметану й фільтрат концентрували. Неочищений продукт очищали хроматографічно на силікагелі (елюція із циклогексаном/етилацетатом 95:5-70:30), що забезпечувало одержання 564 мг (40 % від теорії) вказаної в заголовку сполуки.

PX-МС [Метод 1]: $R_f=1,19$ хв; МС (ESIpos): $m/z=322$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [част. на млн]= 1,29 (t, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,87-2,04 (m, 3H), 2,26-2,39 (m, 1H), 3,57-3,75 (m, 2H), 4,27 (q, 2H), 4,44-4,48 (m, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,83 (d, 1H).

Приклад 20А

2-[(2R)-2-(трет-Бутоксикарбоніл)піролідин-1-іл]піримідин-5-карбонова кислота



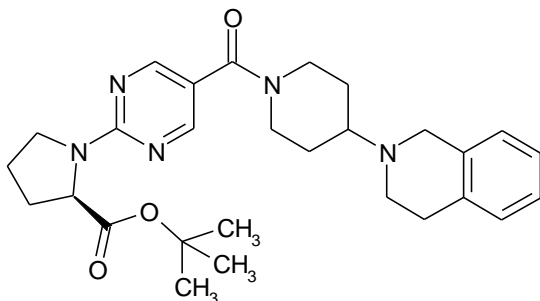
8,6 мл 1 н. розчину гідроксиду літію додавали до розчину 564 мг (1,76 ммоль) сполуки із Прикладу 19А в 20 мл ТГФ/метанол (5:1), і суміш перемішували протягом ночі при КТ. Для здійснення обробки, реакційну суміш концентрували, підкисляли за допомогою 6 н. соляної кислоти й концентрували. Отриманий осад розтирали в порошок з водою. Осаджену тверду речовину відфільтровували, промивали водою, і висушували у вакуумній сушильній камері при 50 °С. Це забезпечувало одержання 400 мг (78 % від теорії) вказаної в заголовку сполуки.

PX-МС [Метод 1]: $R_f=0,90$ хв; МС (ESIpos): $m/z=294$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [част. на млн]= 1,37 (s, 9H), 1,87-2,04 (m, 3H), 2,25-2,37 (m, 1H), 3,56 - 3,73 (m, 2H), 4,41-4,49 (m, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 12,41-13,33 (br. s, 1H).

Приклад 21А

трет-Бутил 1-(5-[[4-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-іл]карбоніл]піримідин-2-іл)-D-пролінат



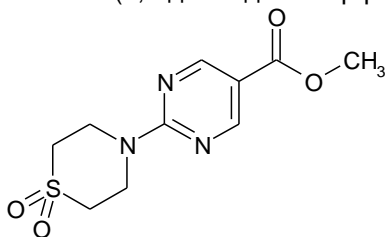
Аналогічно до одержання сполуки із Прикладу 1, 100 мг (0,341 ммоль) сполуки із Прикладу 20А і 99 мг (0,341 ммоль) сполуки із Прикладу 2А піддавали реакції з 0,42 мл (2,4 ммоль) N,N-діізопропілетиламіну й 0,24 мл (0,41 ммоль) ТЗР (50 % за вагою концентрованого розчину в етилацетаті). Це забезпечувало одержання 97 мг (58 % від теорії) вказаної в заголовку сполуки.

PX-МС [Метод 8]: $R_f=2,98$ хв; МС (ESIpos): $m/z=492$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [част. на млн]= 1,38 (s, 9H), 1,45-1,62 (m, 2H), 1,76-1,90 (m, 2H), 1,90-2,04 (m, 3H), 2,26-2,37 (m, 1H), 2,65-2,74 (m, 1H), 2,77 (s, 4H), 2,80-3,25 (m, 2H), 3,5-5,0 (br m, 2H), 3,57 - 3,67 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 4,37-4,45 (m, 1H), 7,00-7,12 (m, 4H), 8,39-8,53 (m, 2H).

Приклад 22А

5 Метил 2-(1,1-діоксидіоморфолін-4-іл)піримідин-5-карбоксилат

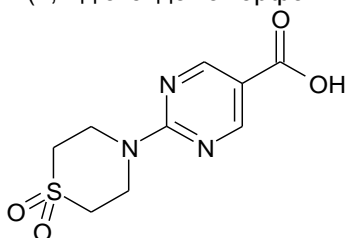


55 мг метил 2-хлорпіримідин-5-карбоксилату (0,32 ммоль) і 43 мг тіоморфолін 1,1-діоксида (0,32 ммоль) спочатку завантажували в 1 мл N-метилморфолінону, і додавали 40 мг карбонату натрію (0,38 ммоль). Після цього суміш перемішували при 100 °С протягом 20 год. Суміш перемішували з водою й осаджений продукт відфільтровували з відсмоктуванням і промивали водою. Це забезпечувало одержання 62 мг (72 % від теорії) цільової сполуки.

PX-МС [Метод 1]: R_t=0,64 хв; МС (ESIpos): m/z=272 (M+H)⁺.

Приклад 23А

2-(1,1-діоксидіоморфолін-4-іл)піримідин-5-карбонова кислота

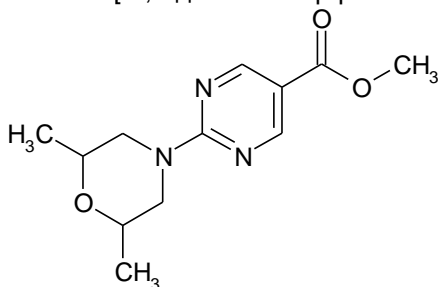


69 мг (0,25 ммоль) сполуки із Прикладу 22А розчиняли в 2 мл метанолу/ТГФ 1/1, і потім додавали 0,25 мл 2 н. розчину гідроксиду натрію (0,50 ммоль). Суміш перемішували при 70 °С протягом 1 години. Суміш концентрували й ресуспендували у воді. Після цього суміш підкисляли за допомогою 1 н. водної соляної кислоти й екстрагували два рази за допомогою приблизно 20 мл етилацетату. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Осад висушували під ВВ. Це забезпечувало одержання 52 г (79 % від теорії) вказаної в заголовку сполуки, яку піддавали подальшій реакції без додаткового очищення.

PX-МС [Метод 1]: R_t=0,48 хв; МС (ESIpos): m/z=258 (M+H)⁺.

Приклад 24А

Метил 2-[-2,6-диметилморфолін-4-іл]піримідин-5-карбоксилат (цис ізомер)

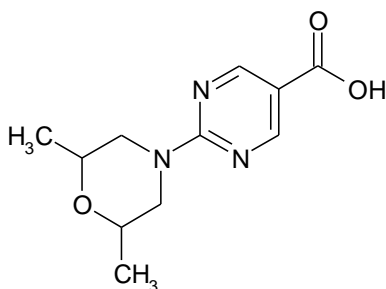


150 мг метил 2-хлорпіримідин-5-карбоксилату (0,87 ммоль) і 150 мг 2,6-диметилморфоліну (1,30 ммоль) спочатку завантажували в 3 мл ацетонітрилу, і додавали 420 мг карбонату калію (3,04 ммоль). Після цього суміш перемішували при 60 °С протягом 20 год. Суміш перемішували з водою й потім екстрагували два рази за допомогою приблизно 20 мл етилацетату. Органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (рухома фаза: циклогексан/етилацетат 10:1-5:1). Це забезпечувало одержання 124 мг (57 % від теорії) цільової сполуки.

PX-МС [Метод 1]: R_t=0,97 хв; МС (ESIpos): m/z=252 (M+H)⁺.

Приклад 25А

2-[-2,6-Диметилморфолін-4-іл]піримідин-5-карбонова кислота (цис ізомер)

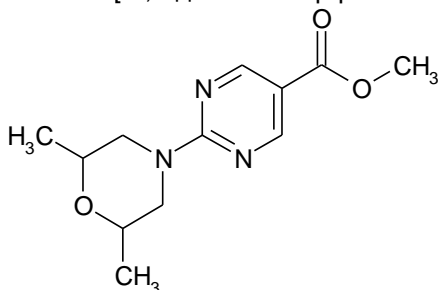


124 мг (0,49 ммоль) сполуки із Прикладу 24А спочатку завантажували в 2 мл метанолу/ТГФ 1:1, і потім додавали 0,49 мл 2 н. розчину гідроксиду натрію. Суміш перемішували при 70 °С протягом 1 години. Суміш концентрували й ресуспендували у воді. Після цього суміш підкисляли за допомогою 1 н. водної соляної кислоти й екстрагували два рази за допомогою приблизно 20 мл етилацетату. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Осад висушували під ВВ. Це забезпечувало одержання 106 г (91 % від теорії) вказаної в заголовку сполуки, яку піддавали подальшій реакції без додаткового очищення.

РХ-МС [Метод 1]: $R_t=0,72$ хв; МС (ESIpos): $m/z=238$ (M+H)⁺.

Приклад 26А

Метил 2-[-2,6-диметилморфолін-4-іл]піримідин-5-карбоксилат (транс ізомер)

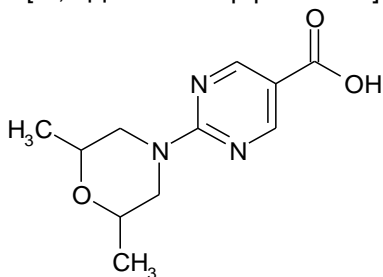


150 мг метил 2-хлорпіримідин-5-карбоксилату (0,87 ммоль) і 150 мг 2,6-диметилморфоліну (1,30 ммоль) спочатку завантажували в 3 мл ацетонітрилу, і додавали 420 мг карбонату калію (3,04 ммоль). Після цього, суміш перемішували при 60 °С протягом 20 год. Суміш перемішували з водою й потім екстрагували два рази за допомогою приблизно 20 мл етилацетату. Органічні фази висушували над сульфатом натрію, потім фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (рухома фаза: циклогексан/етилацетат 10:1-5:1). Це забезпечувало одержання 38 мг продукту (17 % від теорії).

РХ-МС [Метод 1]: $R_t=0,91$ хв; МС (ESIpos): $m/z=252$ (M+H)⁺.

Приклад 27А

2-[-2,6-Диметилморфолін-4-іл]піримідин-5-карбонова кислота (транс ізомер)

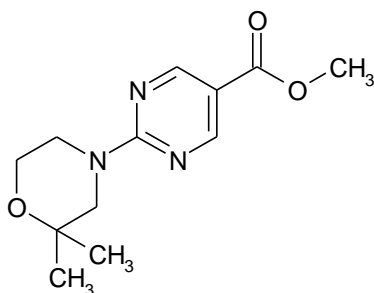


35 мг (0,14 ммоль) сполуки із Прикладу 26А спочатку завантажували в 2 мл метанолу/ТГФ 1:1, і потім додавали 0,14 мл (0,28 ммоль) 2 н. розчину гідроксиду натрію. Суміш перемішували при 70 °С протягом 1 години. Суміш концентрували й ресуспендували у воді. Після цього суміш підкисляли за допомогою 1 н. водної соляної кислоти й екстрагували два рази за допомогою приблизно 20 мл етилацетату. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Осад висушували під ВВ. Це забезпечувало одержання 27 г (78 % від теорії) вказаної в заголовку сполуки, яку піддавали подальшій реакції без додаткового очищення.

РХ-МС [Метод 1]: $R_t=0,68$ хв; МС (ESIpos): $m/z=238$ (M+H)⁺.

Приклад 28А

Метил 2-(2,2-диметилморфолін-4-іл)піримідин-5-карбоксилат

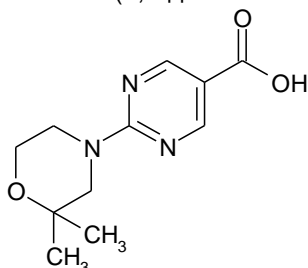


75 мг метил 2-хлорпіримідин-5-карбоксилату (0,44 ммоль) і 99 мг 2,2-диметилморфолін гідрохлориду (0,65 ммоль) спочатку завантажували в 3 мл ацетонітрилу, і додавали 300 мг карбонату калію (2,17 ммоль). Після цього, суміш перемішували при 60 °С протягом 20 год. Суміш перемішували з водою й потім екстрагували два рази за допомогою приблизно 20 мл етилацетату. Органічні фази висушували над сульфатом натрію, потім фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (рухома фаза: циклогексан/етилацетат 10:1-5:1). Це забезпечувало одержання 104 мг продукту (95 % від теорії).

PX-MC [Метод 1]: $R_f=0,91$ хв; MC (ESIpos): $m/z=252$ (M+H)⁺.

Приклад 29А

Метил 2-(2,2-диметилморфолін-4-іл)піримідин-5-карбонова кислота



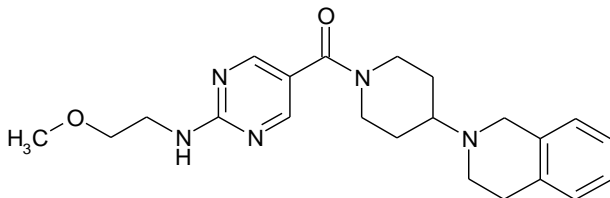
104 мг (0,41 ммоль) сполуки із Прикладу 28А спочатку завантажували в 2 мл метанолу/ТГФ 1/1, і потім додавали 0,41 мл (0,82 ммоль) 2 н. розчину гідроксиду натрію. Суміш перемішували при 70 °С протягом 1 години. Суміш концентрували й ресуспендували у воді. Після цього суміш підкисляли за допомогою 1 н. водної соляної кислоти й екстрагували два рази за допомогою приблизно 20 мл етилацетату. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Осад висушували під ВВ. Це забезпечувало одержання 86 г (88 % від теорії) вказаної в заголовку сполуки, яку піддавали подальшій реакції без додаткового очищення.

PX-MC [Метод 1]: $R_f=0,67$ хв; MC (ESIpos): $m/z=238$ (M+H)⁺.

Ілюстративні приклади

Приклад 1

[4-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-іл]{2-[(2-метоксіетил)аміно]піримідин-5-іл}метанон



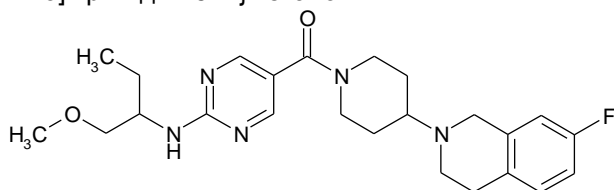
0,35 мл (2,0 ммоль) N,N-діізопропілетиламіну й 0,20 мл (0,34 ммоль) ТЗР (50 % за вагою концентрованого розчину в етилацетаті) додавали до суміші 56 мг (0,28 ммоль) сполуки із Прикладу 12А і 72 мг (0,29 ммоль) сполуки із Прикладу 2А в 2,4 мл ацетонітрилу, і після цього суміш перемішували при КТ протягом ночі. Для здійснення обробки, додавали 1 мл насиченого розчину бікарбонату натрію, суміш перемішували протягом 15 хв, фільтрували через картридж Extrelut і елюювали за допомогою дихлорметану й фільтрат концентрували. Отриманий неочищений продукт очищали шляхом препаративної ВЕРХ [Метод 9], одержуючи 47 мг (41 % від теорії) вказаної в заголовку сполуки.

PX-MC [Метод 8]: $R_f=2,34$ хв; MC (ESIpos): $m/z=396$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [част. на млн]= 1,45-1,62 (m, 2H), 1,79-1,92 (m, 2H), 2,63-2,74 (m, 1H), 2,77 (s, 4H), 2,81-3,19 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,41-3,52 (m, 4H), 3,70 (s, 2H), 3,78-4,64 (m, 2H), 7,00-7,21 (m, 4H), 7,57-7,65 (m, 1H), 8,29-8,44 (m, 2H).

Приклад 2

5 (рац)-[4-(7-Фтор-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-іл]{2-[(1-метоксибутан-2-іл)аміно]піримідин-5-іл}метанон



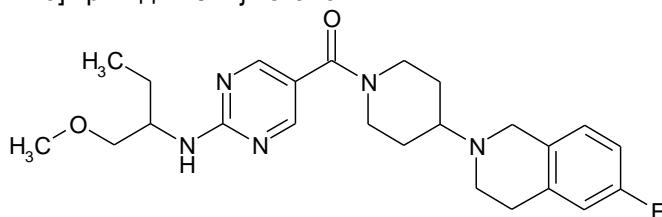
10 Аналогічно до одержання сполуки із Прикладу 1, 56 мг (0,249 ммоль) сполуки із Прикладу 13А і 76,4 мг (0,294 ммоль) сполуки із Прикладу 4А піддавали реакції з 0,30 мл (1,7 ммоль) N,N-діізопропілетиламіну й 0,17 мл (0,30 ммоль) ТЗР (50 % за вагою концентрованого розчину в етилацетаті). Це забезпечувало одержання 56,0 мг (51 % від теорії) вказаної в заголовку сполуки.

PX-МС [Метод 8]: R_t=2,63 хв; МС (ESIpos): m/z=442 (M+H)⁺.

15 ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [част. на млн]= 0,87 (t, 3H), 1,39-1,70 (m, 4H), 1,77-1,91 (m, 2H), 2,63-2,80 (m, 5H), 2,81-3,16 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,27-3,34 (m, 1H під сигналом води), 3,36-3,43 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,79-4,47 (m, 3H), 6,85-6,97 (m, 2H), 7,06-7,15 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,36 (s, 2H).

Приклад 3

20 (рац)-[4-(6-Фтор-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-іл]{2-[(1-метоксибутан-2-іл)аміно]піримідин-5-іл}метанон



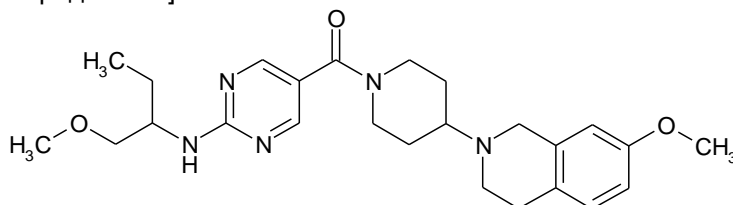
25 Аналогічно до одержання сполуки із Прикладу 1, 56 мг (0,249 ммоль) сполуки із Прикладу 13А і 76,4 мг (0,294 ммоль) сполуки із Прикладу 6А піддавали реакції з 0,30 мл (1,7 ммоль) N,N-діізопропілетиламіну й 0,17 мл (0,30 ммоль) ТЗР (50 % за вагою концентрованого розчину в етилацетаті). Це забезпечувало одержання 61 мг (55 % від теорії) вказаної в заголовку сполуки.

PX-МС [Метод 8]: R_t=2,62 хв; МС (ESIpos): m/z=442 (M+H)⁺.

30 ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [част. на млн]= 0,87 (t, 3H), 1,40-1,67 (m, 4H), 1,78-1,92 (m, 2H), 2,64-2,83 (m, 5H), 2,83-3,14 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,27-3,35 (m, 1H під сигналом води), 3,35-3,42 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,72-4,55 (m, 3H), 6,88-6,96 (m, 2H), 7,04-7,12 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,36 (s, 2H).

Приклад 4

(рац)-[2-[(1-Метоксибутан-2-іл)аміно]піримідин-5-іл]{4-(7-метокси-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-іл}метанон

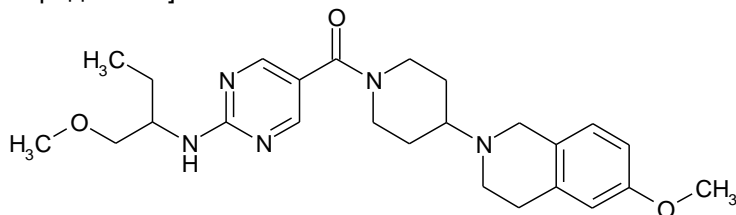


35 Аналогічно до одержання сполуки із Прикладу 1, 56 мг (0,25 ммоль) сполуки із Прикладу 13А і 79 мг (0,29 ммоль) сполуки із Прикладу 8А піддавали реакції з 0,30 мл (1,7 ммоль) N,N-діізопропілетиламіну й 0,17 мл (0,30 ммоль) ТЗР (50 % за вагою концентрованого розчину в етилацетаті). Це забезпечувало одержання 67 мг (59 % від теорії) вказаної в заголовку сполуки.

PX-МС [Метод 8]: R_t=2,57 хв; МС (ESIpos): m/z=454 (M+H)⁺.

40 ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [част. на млн]= 0,87 (t, 3H), 1,39-1,70 (m, 4H), 1,78-1,90 (m, 2H), 2,63-2,78 (m, 5H), 2,81-3,13 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,31 (m, 1H під сигналом води), 3,35-3,42 (m, 1H), 3,63-3,73 (m, 5H), 3,74-4,51 (m, 3H), 6,61 (d, 1H), 6,65-6,71 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,36 (s, 2H).

Приклад 5
(рац)-[2-[(1-Метоксибутан-2-іл)аміно]піримідин-5-іл][4-(6-метокси-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-іл]метанон



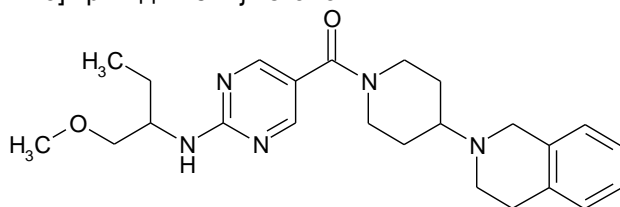
5 Аналогічно до одержання сполуки із Прикладу 1, 56 мг (0,25 ммоль) сполуки із Прикладу 13А і 79 мг (0,29 ммоль) сполуки із Прикладу 10А піддавали реакції з 0,30 мл (1,7 ммоль) N, N-діізопропілетиламіну й 0,17 мл (0,30 ммоль) ТЗР (50 % за вагою концентрованого розчину в етилацетаті). Це забезпечувало одержання 52 мг (46 % від теорії) вказаної в заголовку сполуки.

PX-МС [Метод 8]: $R_f=2,55$ хв; МС (ESIpos): $m/z=454$ (M+H)⁺.

10 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [част. на млн]= 0,87 (t, 3H), 1,39-1,67 (m, 4H), 1,77-1,90 (m, 2H), 2,62-2,79 (m, 5H), 2,81-3,13 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,27-3,34 (m, 1H під сигналом води), 3,35-3,43 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,82-4,43 (m, 3H), 6,64 (d, 1H), 6,65-6,71 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,36 (s, 2H).

Приклад 6

15 (рац)-[4-(3,4-Дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-іл][2-[(1-метоксибутан-2-іл)аміно]піримідин-5-іл]метанон



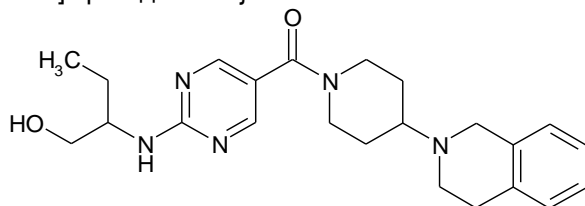
20 Аналогічно до одержання сполуки із Прикладу 1, 56 мг (0,25 ммоль) сполуки із Прикладу 13А і 63 мг (0,29 ммоль) сполуки із Прикладу 2А піддавали реакції з 0,30 мл (1,7 ммоль) N,N-діізопропілетиламіну й 0,17 мл (0,30 ммоль) ТЗР (50 % за вагою концентрованого розчину в етилацетаті). Це забезпечувало одержання 52 мг (46 % від теорії) вказаної в заголовку сполуки.

PX-МС [Метод 8]: $R_f=2,60$ хв; МС (ESIpos): $m/z=424$ (M+H)⁺.

25 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [част. на млн]= 0,87 (t, 3H), 1,38-1,68 (m, 4H), 1,79-1,92 (m, 2H), 2,64-2,74 (m, 1H), 2,77 (s, 4H), 2,81-3,12 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,27-3,33 (m, 1H під сигналом води), 3,35-3,42 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,75-4,40 (m, 3H), 6,99-7,14 (m, 4H), 7,43 (d, 1H), 8,36 (s, 2H).

Приклад 7

(рац)-[4-(3,4-Дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-іл][2-[(1-гідроксибутан-2-іл)аміно]піримідин-5-іл]метанон



30 0,29 мл (1,7 ммоль) N,N-діізопропілетиламіну й 0,17 мл (0,28 ммоль) ТЗР (50 % за вагою концентрованого розчину в етилацетаті) додавали до суміші 50 мг (0,24 ммоль) сполуки із Прикладу 16А і 60 мг (0,24 ммоль) сполуки із Прикладу 2А в 2,0 мл ацетонітрилу, і після цього суміш перемішували при КТ протягом ночі. Для здійснення обробки, додавали 1 мл насиченого розчину бікарбонату натрію, суміш перемішували протягом 15 хв, фільтрували через картридж Extrelut і елюювали за допомогою дихлорметану й фільтрат концентрували. Отриманий неочищений продукт очищали шляхом препаративної ВЕРХ [Метод 9], одержуючи 53 мг (54 % від теорії) вказаної в заголовку сполуки.

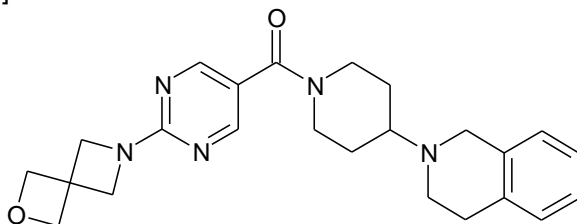
PX-МС [Метод 8]: $R_f=2,29$ хв; МС (ESIpos): $m/z=410$ (M+H)⁺.

40 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [част. на млн]= 0,87 (t, 3H), 1,38-1,60 (m, 3H), 1,60-1,74 (m, 1H), 1,80-1,91 (m, 2H), 2,65-2,74 (m, 1H), 2,77 (s, 4H), 2,80-3,15 (m, 2H), 3,33-3,40 (m, 1H), 3,42-

3,50 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,82-4,56 (m, 3H), 4,62 (t, 1H), 7,01-7,12 (m, 4H), 7,23-7,31 (m, 1H), 8,35 (s, 2H).

Приклад 8

5 [4-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-іл][2-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)піримідин-5-іл]метанон



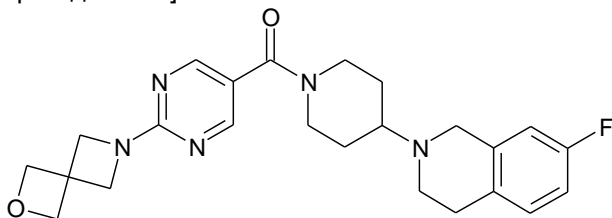
61,0 мл (350,3 ммоль) N,N-діізопропілетиламіну й 50,05 мл (84,1 ммоль) ТЗР (50 % за вагою концентрованого розчину в етилацетаті) додавали до суміші 15,5 мг (70,1 ммоль) сполуки із Прикладу 18А і 20,27 мг (70,1 ммоль) сполуки із Прикладу 2А в 320 мл ацетонітрилу, і після цього суміш перемішували при КТ протягом 3 год. Для здійснення обробки, додавали 100 мл насиченого розчину бікарбонату натрію й суміш перемішували при КТ протягом 10 хв. потім додавали додатково 200 мл насиченого розчину бікарбонату натрію, і суміш екстрагували за допомогою 500 мл етилацетату. Органічну фазу промивали в будь-якому випадку один раз за допомогою насиченого розчину бікарбонату натрію й розчину хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. 100 мл метанолу додавали до отриманого неочищеного продукту й суміш нагрівали до 55 °С, що не забезпечувало одержання прозорого розчину. При перемішуванні, суміш охолоджували до КТ, і потім додавали 250 мл простого діетилового ефіру. Через 30 хв, осаджену тверду речовину відфільтровували з відсмоктуванням, промивали за допомогою невеликої кількості простого діетилового ефіру й висушували під ВВ. Одержували 17,2 г (59 % від теорії) цільової сполуки.

PX-МС [Метод 1]: $R_t=0,50$ хв; МС (ESIpos): $m/z=420$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [част. на млн]= 1,43-1,60 (m, 2H), 1,77-1,93 (m, 2H), 2,63-2,73 (m, 1H), 2,77 (s, 4H), 2,81-3,15 (m, 2H), 3,5-4,7 (br. M, 2H), 3,70 (s, 2H), 4,26 (s, 4H), 4,73 (s, 4H), 6,99-7,13 (m, 4H), 8,43 (s, 2H).

Приклад 9

25 [4-(7-фтор-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-іл][2-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)піримідин-5-іл]метанон



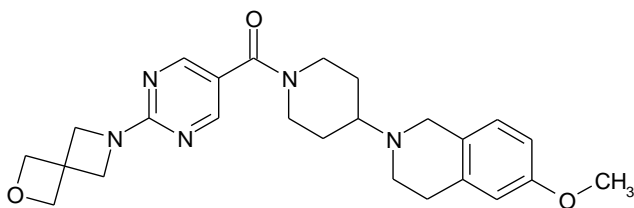
0,28 мл (1,6 ммоль) N,N-діізопропілетиламіну й 0,16 мл (0,27 ммоль) ТЗР (50 % за вагою концентрованого розчину в етилацетаті) додавали до суміші 58 мг (0,23 ммоль) сполуки із Прикладу 18А і 69 мг (0,23 ммоль) сполуки із Прикладу 4А в 1,9 мл ацетонітрилу, і після цього суміш перемішували при КТ протягом ночі. Для здійснення обробки, додавали 1 мл насиченого розчину бікарбонату натрію, суміш перемішували протягом 15 хв, фільтрували через картридж Extrelut і елюювали за допомогою дихлорметану й фільтрат концентрували. Отриманий неочищений продукт очищали шляхом препаративної ВЕРХ [Метод 9], одержуючи 30 мг (29 % від теорії) вказаної в заголовку сполуки.

PX-МС [Метод 8]: $R_t=2,29$ хв; МС (ESIpos): $m/z=438$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [част. на млн]= 1,43-1,57 (m, 2H), 1,77-1,89 (m, 2H), 2,75 (s, 5H), 2,79-3,24 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,00-5,00 (br m, 2H під сигналом води), 4,26 (s, 4H), 4,73 (s, 4H), 6,86-6,96 (m, 2H), 7,11 (dd, 1H), 8,43 (s, 2H).

Приклад 10

40 [4-(6-метокси-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-іл][2-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил)піримідин-5-іл]метанон



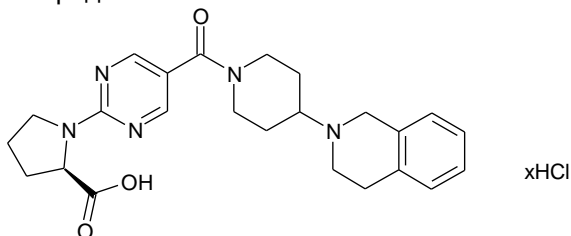
0,28 мл (1,6 ммоль) N,N-діізопропілетиламіну й 0,16 мл (0,27 ммоль) ТЗР (50 % за вагою концентрованого розчину в етилацетаті) додавали до суміші 58 мг (0,23 ммоль) сполуки із Прикладу 18А і 72 мг (0,23 ммоль) сполуки із Прикладу 10А в 1,9 мл ацетонітрилу, і після цього суміш перемішували при КТ протягом ночі. Для здійснення обробки, додавали 1 мл насиченого розчину бікарбонату натрію, суміш перемішували протягом 15 хв, фільтрували через картридж Extrelut і елюювали за допомогою дихлорметану й фільтрат концентрували. Отриманий неочищений продукт очищали шляхом препаративної ВЕРХ [Метод 9], одержуючи 30 мг (29 % від теорії) вказаної в заголовку сполуки.

PX-МС [Метод 8]: $R_f=2,21$ хв; МС (ESIpos): $m/z=450$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [част. на млн]= 1,44-1,58 (m, 2H), 1,79-1,89 (m, 2H), 2,60-2,78 (m, 5H), 2,79-3,21 (m, 2H), 3,00-5,00 (br m, 2H під сигналом води), 3,62 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,26 (s, 4H), 4,72 (s, 4H), 6,62 – 6,70 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 8,43 (s, 2H).

Приклад 11

1-(5-{[4-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-іл]карбоніл}піримідин-2-іл)-D-пролін гідрохлорид



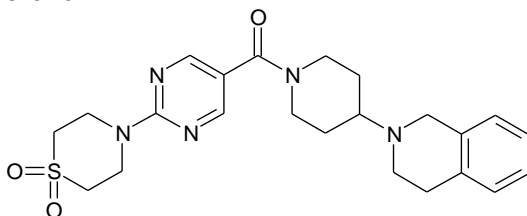
0,46 мл 4 н. соляної кислоти в діоксані додавали до розчину 90 мг (0,183 ммоль) сполуки із Прикладу 21А в 3,5 мл дихлорметану, і суміш перемішували при КТ протягом ночі. Потім додавали додатково 0,46 мл 4 н. соляної кислоти в діоксані й суміш перемішували доти, поки вся вихідна речовина не перетворювалася. Після цього реакційну суміш концентрували, і отриманий осад розтирали в порошок із простим діетиловим ефіром. Тверду речовину відфільтровували й висушували під ВВ, одержуючи 82 мг (94 % від теорії) вказаної в заголовку сполуки.

PX-МС [Метод 1]: $R_f=0,53$ хв; МС (ESIpos): $m/z=436$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [част. на млн]= 1,71-1,89 (m, 2H), 1,89-2,09 (m, 3H), 2,09-2,25 (m, 2H), 2,29-2,38 (m, 1H), 2,80-3,42 (m, 6H), 3,00-5,00 (br m, 3H під сигналом води), 3,86-4,38 (m, 2H), 4,39-4,51 (m, 3H), 7,17-7,34 (m, 4H), 8,41-8,56 (m, 2H), 10,51-10,65 (m, 1H), 11,54-13,23 (m, 1H).

Приклад 12

[4-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-іл][2-(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)піримідин-5-іл]метанон



51 мг (0,20 ммоль) сполуки із Прикладу 23А і 57 мг (0,20 ммоль) сполуки із Прикладу 2А спочатку завантажували в 2 мл ацетонітрилу, і додавали 0,17 мл N,N-діізопропілетиламіну (0,99 ммоль). Потім додавали по краплях 0,14 мл (0,24 ммоль) ТЗР (50 % за вагою концентрованого розчину в етилацетаті), і суміш перемішували при КТ протягом ночі. Після концентрування, осад розводили за допомогою 20 мл етилацетату, і додавали приблизно 10 мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Через 10 хвилин, суміш розводили з водою й екстрагували два рази в будь-якому випадку з 20 мл етилацетату. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію й потім фільтрували, і фільтрат концентрували. Отриманий неочищений

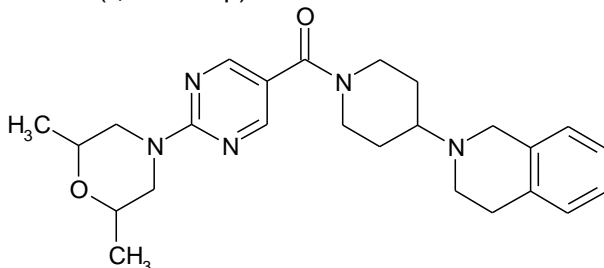
продукт очищали шляхом препаративної ВЕРХ [Метод 9]. Це забезпечувало одержання 62 мг (68 % від теорії) цільової сполуки.

PX-МС [Метод 1]: $R_t=0,54$ хв; МС (ESIpos): $m/z=456$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [част. на млн]= 1,37-1,68 (m, 2H), 1,75-1,99 (m, 2H), 2,44-2,52 (m, 4H), 2,78 (br. s, 4H), 3,13-3,27 (m, 4H), 3,50-4,07 (m, 3H), 4,25 (br. s., 4H), 7,00-7,17 (m, 4H), 8,54 (s, 2H).

Приклад 13

[4-(3,4-Дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-іл][2-(2,6-диметилморфолін-4-іл)піримідин-5-іл]метанон (цис ізомер)



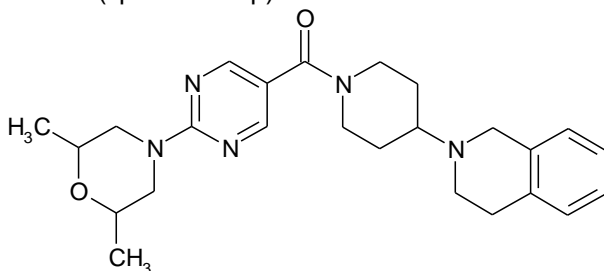
106 мг (0,45 ммоль) сполуки із Прикладу 25A і 130 мг (0,45 ммоль) сполуки із Прикладу 2A спочатку завантажували в 2 мл ацетонітрилу, і додавали 0,39 мл N,N-діізопропілетиламіну (2,23 ммоль). Потім додавали по краплях 0,32 мл (0,54 ммоль) ТЗР (50 % за вагою концентрованого розчину в етилацетаті), і суміш перемішували при КТ протягом ночі. Після концентрування, осад розводили за допомогою 20 мл етилацетату, і додавали приблизно 10 мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Через 10 хвилин, суміш розводили з водою й екстрагували два рази в будь-якому випадку з 20 мл етилацетату. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію й потім фільтрували, і фільтрат концентрували. Отриманий неочищений продукт очищали шляхом препаративної ВЕРХ [Метод 9]. Це забезпечувало одержання 125 мг (58 % від теорії) цільової сполуки.

PX-МС [Метод 1]: $R_t=0,63$ хв; МС (ESIpos): $m/z=436$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [част. на млн]= 1,15 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,46-1,58 (m, 2H), 1,79-1,93 (m, 2H), 2,54-2,63 (m, 2H), 2,65-2,73 (m, 1H), 2,77 (s, 4H), 2,80-3,20 (br. m, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,50-3,61 (m, 2H), 3,80-4,50 (br. m, 2H), 4,51-4,60 (m, 2H), 7,00-7,12 (m, 4H), 8,46 (s, 2H).

Приклад 14

[4-(3,4-Дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-іл][2-(2,6-диметилморфолін-4-іл)піримідин-5-іл]метанон (транс ізомер)



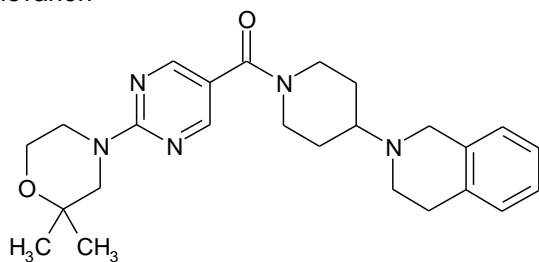
27 мг (0,11 ммоль) сполуки із Прикладу 27A і 33 мг (0,11 ммоль) сполуки із Прикладу 2A спочатку завантажували в 2 мл ацетонітрилу, і додавали 0,10 мл N, N-діізопропілетиламіну (0,57 ммоль). Потім додавали по краплях 0,08 мл (0,14 ммоль) ТЗР (50 % за вагою концентрованого розчину в етилацетаті), і суміш перемішували при КТ протягом ночі. Після концентрування, осад розводили за допомогою 20 мл етилацетату, і додавали приблизно 10 мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Через 10 хвилин, суміш розводили з водою й екстрагували два рази в будь-якому випадку з 20 мл етилацетату. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію й потім фільтрували, і фільтрат концентрували. Отриманий неочищений продукт очищали шляхом препаративної ВЕРХ [Метод 9]. Це забезпечувало одержання 32 мг (65 % від теорії) цільової сполуки.

PX-МС [Метод 1]: $R_t=0,61$ хв; МС (ESIpos): $m/z=436$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [част. на млн]= 1,12 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,44-1,61 (m, 2H), 1,79-1,91 (m, 2H), 2,64-2,80 (m, 5H), 2,80-3,20 (br. m, 2H), 3,45-3,56 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,80-4,50 (br. m, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 3,94-4,06 (m, 2H), 6,99-7,12 (m, 4H), 8,45 (s, 2H).

Приклад 15

[4-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)піперидин-1-іл][2-(2,2-диметилморфолін-4-іл)піримідин-5-іл]метанон



86 мг (0,36 ммоль) сполуки із Прикладу 29A і 105 мг (0,36 ммоль) сполуки із Прикладу 2A спочатку завантажували в 2 мл ацетонітрилу, і додавали 0,32 мл N,N-діізопропілетиламіну (1,81 ммоль). Потім додавали по краплях 0,26 мл (0,44 ммоль) ТЗР (50 % за вагою концентрованого розчину в етилацетаті), і суміш перемішували при КТ протягом ночі. Після концентрування, осад розводили за допомогою 20 мл етилацетату, і додавали приблизно 10 мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Через 10 хвилин, суміш розводили з водою й екстрагували два рази в будь-якому випадку з 20 мл етилацетату. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію й потім фільтрували, і фільтрат концентрували. Отриманий неочищений продукт очищали шляхом препаративної ВЕРХ [Метод 9]. Це забезпечувало одержання 116 мг (73 % від теорії) цільової сполуки.

PX-MC [Метод 1]: $R_f=0,70$ хв; MC (ESIpos): $m/z=436$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [част. на млн]= 1,17 (s, 6H), 1,45-1,60 (m, 2H), 1,80-1,91 (m, 2H), 2,65-2,80 (m, 6H), 2,80-3,20 (br. m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,67-3,72 (m, 3H), 3,73-3,79 (m, 2H), 3,80-4,50 (br. m, 2H), 7,00-7,13 (m, 4H), 8,46 (s, 2H).

В) Оцінка фізіологічної ефективності

Придатність сполук відповідно до винаходу для лікування серцево-судинних порушень може бути продемонстрована на наступних системах для аналізу:

В-1) Дослідження *in vitro*

В-1а) Антагонізм по відношенню до адренорецепторів

Антагонізм по відношенню до адренорецептору α_{1A} тестували, використовуючи клітинну лінію CHO з рекомбінантним α_{1A} рецептором людини, яка додатково також рекомбінантно експресує mtAeq (мітохондріальний екворин). Антагонізм по відношенню до адренорецептору α_{2A} тестували, використовуючи клітинну лінію CHO з рекомбінантним α_{2A} -Ga16 злитим рецепторним білком людини (Perkinelmer Life Sciences), яка додатково також рекомбінантно експресує mtAeq. Антагонізм по відношенню до адренорецептору α_{2B} тестували, використовуючи клітинну лінію CHO з рекомбінантним α_{2B} рецептором людини (Perkinelmer Life Sciences), яка додатково також рекомбінантно експресує mtAeq. Антагонізм по відношенню до адренорецептору α_{2C} тестували, використовуючи клітинну лінію CHO з рекомбінантним α_{2C} рецептором людини, яка додатково також рекомбінантно експресує химерний G білок (Ga α i3) і mtOb (мітохондріальний обелін).

Клітини культивували при 37 °C і 5 % CO₂ у середовищі Ігла, модифікованим за способом Дульбеко/NUT mix F12 з L-глутаміном, яка додатково містить 10 % (об./об.) інактивованої ембріональної бичачої сироватки, 1 мМ пірувату натрію, 0,9 мМ бікарбонату натрію, 50 Од./мл пеніциліну, 50 мкг/мл стрептоміцину, 2,5 мкг/мл амфотерицину В і 1 мкг/мл Генетицину. Клітини пересівали з безферментним буфером для дисоціації клітин на основі середовища Хенкса. Усі використовувані реагенти для культивування клітин були від Invitrogen (Carlsbad, USA).

Вимірювання здійснювали в білих мікротитрувальних планшетах на 384 лунки. 2000 клітин/лунку висівали в об'єм 25 мкл і культивували протягом одного дня при 30 °C і 5 % CO₂ у середовищі для культивування клітин із целентеразином (α_{2A} і α_{2B} : 5 мкг/мл; $\alpha_{1A/C}$ і α_{2C} : 2,5 мкг/мл). До клітин додавали серійні розведення тестованих речовин (10 мкл). Через 5 хвилин, до клітин додавали норадреналін (35 мкл; кінцеві концентрації: 20 нМ ($\alpha_{1A/C}$ і α_{2C}) або 200 нМ (α_{2A} і α_{2B})), і вимірювали випромінюване світло протягом 50 секунд, використовуючи CCD (прилад із зарядовим зв'язком) камеру (Hamamatsu Corporation, Shizuoka, Japan) у світло-непроникній касеті. Тестовані речовини тестували аж до максимальної концентрації 10 мкМ. Значення IC₅₀ розраховували з відповідних кривих залежності доза-ефект. Результати для антагонізму по відношенню до адренорецептору α_{2C} представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

№ прикладу	IC ₅₀ [нМ]	№ прикладу	IC ₅₀ [нМ]	№ прикладу	IC ₅₀ [нМ]
1	82	2	26	3	24
4	5	5	20	6	31
7	68	8	23	9	16
10	30	11	96	12	26
13	47	14	24	15	68

В-1b) Дослідження зв'язування на α_1 - і α_2 -адренергічних рецепторах людини

- Для приготування клітинних мембран з α_1 - і α_2 -адренергічними рецепторами людини, клітини СНО, які стабільно експресують α_1 - і α_2 -адренергічні рецептори, лізували й потім піддавали диференціальному центрифугуванню. Після лізису в буфері для зв'язування (50 мМ трис(гідроксиметил)амінометан/1 н. соляної кислоти, 5 мМ хлорид магнію, рН 7,4), використовуючи Ultra Turrax (Jahnke&Kunkel, Ika-Werk), гомогенат центрифугували при 1000 g і при 4 °C протягом 10 хв. Отриманий осад відкидали й супернатант центрифугували при 20000 g і при 4 °C протягом 30 хв. Супернатант відкидали й осад ресуспендували в буфері для зв'язування й зберігали при -70 °C до тестування зв'язування. Для тестування зв'язування, радіоактивно мічені ліганди ^3H -МК-912 (2,2-3,2 ТБк/ммоль, Perkinelmer) (0,4 нМ для α_{2C} -adrRez і 1 нМ для α_{2A} -adrRez), 0,25 нМ ^3H -празозин (α_{1AC} -adrRez; 2,6-3,3 ТБк/ммоль, Perkinelmer), 0,25 нМ ^3H -раувольсцин (α_{2B} -adrRez, 2,6-3,2 ТБк/ммоль, Perkinelmer) інкубували протягом 60 хвилин з 5-20 мкг клітинних мембран у буфері для зв'язування (загальний об'єм клітин 0,2 мл) у присутності тестованих речовин при 30 °C у фільтрувальних планшетах на 96 лунок (FC/B скловолокно, Multiscreen Millipore). Інкубування зупиняли шляхом аспірації незв'язаної радіоактивності й після цього планшети промивали буфером для зв'язування й потім висушували при 40 °C протягом 1 години. Після цього додавали рідкий сцинтилятор (Ultima Gold, Perkinelmer) і радіоактивність, яка залишилася на планшетах, вимірювали в рідинному сцинтиляційному лічильнику (Microbeta, Wallac). Неспецифічне зв'язування визначали як радіоактивність у присутності 1-10 мкМ WB-4101 (α_{2C} -adrRez і α_{2A} -adrRez), празозину (α_{2B} -adrRez і α_{1AC} -adrRez) (усі від Sigma) і воно в цілому становило <25 % зв'язаної загальної радіоактивності. Дані зв'язування (IC₅₀ і константу дисоціації Ki) визначали, використовуючи програму GraphPad Prism версія 4.0.

В-2) Дослідження in vivo

В-2а) Дослідження розслаблення на виділених хвостових артеріях у щурів

- Самців щурів Wistar (200-250 г) умертвляли за допомогою вуглекислого газу. Хвостову артерію препарували й інкубували в буфері Krebs-Henseleit при 4 °C протягом 17 год. (склад в ммоль/л: NaCl 112, KCl 5,9, CaCl₂ 2,0 MgCl₂ 1,2, NaH₂PO₄ 1,2, NaHCO₃ 25, глюкоза 11,5). Артерію нарізали на кільця довжиною 2 мм, переносили в систему для дослідження органу, заповнену 5 мл буфера Krebs-Henseleit і приєднували до дровового міографа (DMT, Denmark). Буфер нагрівали до 27 °C і оббризкували за допомогою 95 % O₂, 5 % CO₂. Перед кожним експериментом, здатність реагувати препарату тестували шляхом додавання калій-вмісного розчину Krebs-Henseleit (50 ммоль/л KCl). Після фази зрівноважування 60 хвилин, скорочення судинних кілець індукували за допомогою 30 нмоль/л UK 14.304. Після цього тестовану речовину додавали кумулятивно в зростаючій концентрації. Розслаблення проявлялося як зменшення скорочень, індукованих UK 14.304.

В-2b) Гемодинаміка CHF у щурів

- Зрілих самців Wistar, ZDF/Crl-Lep^r fa/fa, SHR-SP або щурів Sprague Dawley (Charles River; 250-300 г) анестезували за допомогою 5 % ізофлурану в клітці для анестезії, інтубували й потім штучно вентильовали (швидкість: 60 подихів/хв; співвідношення вдиху до видиху: 50:50; позитивний тиск наприкінці видиху: 1 см H₂O; дихальний об'єм: 10 мл/кг ваги тіла; FIO₂:0,5; 2 % ізофлурану). Температуру тіла підтримували рівною 37-38 °C шляхом нагрівання мату. 0,05 мг/кг. Підшкірно вводили Temgesic як знеболюючий. Для вимірювання гемодинаміки, щурів піддавали трахеотомії й вентильовали штучно (швидкість: 60 подихів/хв; співвідношення вдиху до видиху: 50:50; позитивний тиск наприкінці видиху: 1 см H₂O; дихальний об'єм: 10 мл/кг ваги тіла; FIO₂:0,5). Анестезію підтримували шляхом інгаляційної анестезії ізофлураном. Тиск у лівому шлуночку визначали через ліву сонну артерію, використовуючи Millar мікроверхівковий катетер (Millar SPR-320 2F). Систолічний тиск у лівому шлуночку (sLVP), кінцевий діастолічний тиск у шлуночку (LVEDP), скорочувальну здатність (+dPdt) і силу розслаблення (-dPdt) визначали як похідні параметри. Після вимірювання гемодинаміки, серце видаляли й визначали

співвідношення правого до лівого шлуночка, включаючи перегородку. Крім того, одержували зразки плазми для визначення біомаркерів у плазмі й концентрації речовин у плазмі.

В-2с) Вимірювання кровотоку й кров'яного тиску в щурів

Щурів Wistar (Hsd Cpb:Wu) вагою 250-350 г або щурів ZDF (ZDF/Crl-Lepr fa/fa) вагою 330-520 г анестезували, використовуючи 2,5 % ізофлурану в суміші кисень/закис азоту (40:60). Для визначення кровотоку в сонній артерії й стегновій артерії, анестезованого щура перевертали в положення лежачи на спині, і потім обережно відкривали доступ до лівої сонної артерії й правої стегнової артерії. Кровоток вимірювали шляхом розміщення зондів для вимірювання швидкості кровотоку (Transonic Flowprobe) у судини. Шляхом інтродукції PE50 артеріального катетера в ліву стегнову артерію, визначали кров'яний тиск і частоту серцевих скорочень (Номер Трансдуктора 5203660: від Braun CH). Речовини вводили у вигляді болюсної ін'єкції або безперервної інфузії через венозний катетер у лівій стегновій вені.

Після підготовки тварин, був 5-ти хвилинний початковий інтервал. Після цього починали інфузію антагоніста рецептора AR альфаС. У стані рівноваги (через 32 хвилини після початку експерименту), визначали стегновий кровоток по відношенню до (% відмінності) початкового кровотоку.

Сполука із Прикладу 8 виявила залежне від дози збільшення стегнового кровотоку в діабетичних ZDF fa/fa тварин у дозах 0,1, 0,3 і 1 мкг/кг. У щура Wistar, не спостерігали підвищення стегнового кровотоку аж до дози 1 мкг/кг/хв. У той же час, не спостерігали змін вимірюваного кров'яного тиску й частоти серцевих скорочень. Плацебо: 10 % етанол/40 % PEG400/50 % NaCl. Дані (середні значення) представлено в таблиці 2.

Таблиця 2

	Зміна стегнового кровотоку в %	
	Щур ZDF (n=3)	Щур Wistar
Плацебо	6,3	-1,2 (n=4)
Приклад 8; 0,1 мкг/кг/хв	12,3	не вимірювали
Приклад 8; 0,3 мкг/кг/хв	65,0	не вимірювали
Приклад 8; 1 мкг/кг/хв	131,3	-6,7 (n=7)

В-2d) Дослідження речовин, які поліпшують перфузію (гемодинаміку)

Для зменшення перфузії, праву зовнішню клубову артерію в анестезованих (наприклад, анестезія шляхом інгаляції ізофлурану, енфлурану) щурів (наприклад, ZDF/Crl-Lepr fa/fa) лігували в стерильних умовах. Залежно від ступеня колатеризації тварин, може виникнути додаткова необхідність лігувати стегнову артерію для зменшення перфузії. Після операції або навіть превентивно, тестованих тварин лікували перорально, внутрішньошлунково (поглинання через шлунковий зонд або через їжу або питну воду), внутрішньоочеревинно, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, внутрішньом'язово, інгаляційно або підшкірно за допомогою тестованих речовин. Тестовані речовини вводили ентерально або парентерально, один раз або більше одного разу за добу протягом періоду аж до 50 тижнів, або введення було безперервним через імплантовані підшкірно осмотичні міні-помпи (наприклад, помпи Alzet). При здійсненні експерименту, документували мікроперфузію й температуру нижніх кінцівок. У цьому випадку, при анестезії, чутливий до температури лазерний доплеровський зонд (Periflux) прикріплювали за допомогою адгезиву до лап щурів, надаючи можливість зміни мікроперфузії й температури шкіри. Залежно від протоколу тестування, зразки, такі як кров (проміжна діагностика) і інші рідини організму, сечу або органи видаляли для проведення подальших досліджень in vitro, або, для документування, гемодинаміку, кров'яний тиск і частоту серцевих скорочень вимірювали за допомогою катетера в сонній артерії. Після закінчення експерименту, тварин безболісно умертвляли.

В-2e) Дослідження речовин, які поліпшують перфузію (мікроциркуляція)

У діабетичних (ZDFfa/fa) і здорових щурів (Wistar), лазерний доплеровський датчик приєднували в умовах анестезії (анестезія ізофлураном) на підшву лапи для вимірювання шкірної мікроциркуляції. Тестовані тварини одержували лікування один раз тестованими речовинами. При здійсненні експерименту, безперервно записували мікроперфузію й температуру нижніх кінцівок. У цьому випадку, чутливий до температури лазерний доплеровський датчик (Periflux, O2C) прикріплювали за допомогою адгезиву до лап тварин, надаючи можливість вимірювання мікроперфузії й температури шкіри. Вимірювання значень мікроциркуляції здійснювали на обох лапах через 30 хвилин після перорального введення тестованої речовини. На основі цих даних, розраховували середні значення й порівнювали з

такими значеннями для тварин, лікованих плацебо. Визначали мінімальні ефективні дози (MED), при яких тестовані речовини проявляли значно поліпшену мікроциркуляцію в порівнянні із плацебо (наповнювач = 10 % EtOH + 30 % PEG400+60 % води для ін'єкцій; 1 мл/кг) і показник, на скільки мікроциркуляція покращилася при цій дозі в порівнянні із плацебо. Також визначали MED для істотного підвищення температури шкіри (критерій Стьюдента).

Дані мікроциркуляції для антагоніста рецептора адренорецептор α_{2C} сполуки із Прикладу 8 і для порівняльної речовини ORM12741, антагоніста рецептора AR α_{2C} від Orion, представлено в таблиці 3:

Таблиця 3

№ прикладу	MED [мг/кг] мікроциркуляція	MED [мг/кг] температура шкіри
8	0,03 (1,8x)	0,01
ORM-12741 (Orion)	0,1 (1,9x)	0,01

В-2f) Дослідження речовин, які поліпшують перфузію (рухова функція) при тестуванні на бігівій доріжці

Для визначення рухової функції, бігову поведінку мишей (наприклад, eNOS нокаутні миші, миші дикого типу C-57 B16 або ApoE нокаутні миші) досліджували на бігових доріжках. Для того, щоб миша звикла використовувати бігову доріжку добровільно, за 4-5 тижнів перед початком експерименту тварин кидали самостійно в клітини з біговою доріжкою й тренували. За 2 тижні до початку експерименту, рухи мишей на бігових доріжках, записували за допомогою фотоелемента, зв'язаного з комп'ютером, і визначали різні бігові параметри, такі як, наприклад, добова пройдена відстань, індивідуально пройдена відстань, а також і їх часовий розподіл протягом доби. Відповідно до їх природної бігової поведінки, тварин рандомізували на групи (8-12 тварин) (контрольна група, плацебо-група й одна або декілька груп, які одержували речовину). Після фази адаптації, яка тривала 2 тижня, для зменшення перфузії в задніх лапах стегнові артерії на обох сторонах лігували під анестезією й у стерильних умовах (наприклад, анестезія шляхом інгаляції ізофлурану). Після операції або навіть превентивно, тестованих тварин лікували перорально, внутрішньошлунково (поглинання через шлунковий зонд або через їжу або питну воду), внутрішньоочеревинно, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, внутрішньом'язово, інгаляційно або підшкірно за допомогою тестованих речовин. Тестовані речовини вводили ентерально або парентерально, один раз або більше одного разу за добу протягом періоду аж до 5 тижнів, або ведення було безперервним через імплантовані підшкірно осмотичні міні-помпи. За біговою поведінкою тварин спостерігали й записували протягом періоду декілька тижнів після операції. Після закінчення експерименту, тварин безболісно умиротворяли. Залежно від протоколу тестування, зразки, такі як кров і інші рідини організму або органи, видаляли для проведення подальших досліджень *in vitro* (S. Vogelsberger Neue Tiermodelle für die Indikation Claudicatio Intermittens [Нові тварини моделі для показання переміжна кульгавість] (книжка невеликого формату), видавництво: VVB Laufersweiler Verlag (March 2006), ISBN-10: 383595007X, ISBN-13: 978-3835950078).

В-2g) Дослідження речовин, які поліпшують перфузію (вимірювання оклюзійного тиску)

Для зменшення перфузії, праву зовнішню клубову артерію в анестезованих (наприклад, анестезія шляхом інгаляції ізофлурану) щурів (наприклад, ZDF щура) лігували в стерильних умовах. Залежно від ступеня колатеризації тварин, може виникнути додаткова необхідність лігувати стегнову артерію для зменшення перфузії. Після операції або навіть превентивно, тестованих тварин лікували перорально, внутрішньошлунково (поглинання через шлунковий зонд або через їжу або питну воду), внутрішньоочеревинно, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, внутрішньом'язово, інгаляційно або підшкірно за допомогою тестованих речовин. Тестовані речовини вводили ентерально або парентерально, один раз або більше одного разу за добу протягом періоду аж до 5 тижнів, або ведення було безперервним через імплантовані підшкірно осмотичні міні-помпи (наприклад, Alzet помпи). Оклюзійний тиск тварин вимірювали перед операцією (наступна рандомізація) і один раз щотижня протягом періоду аж до 2 місяців після операції. У цьому випадку, під анестезією надувну манжету поміщали навколо задніх лап щурів, і терморегульований лазерний доплеровський датчик (Periflux) прикріплювали за допомогою адгезиву на лапи. Манжети надували доти, поки лазерні доплеровські датчики вже більше не вимірювали якого-небудь кровотоку. Потім тиск у манжетах безперервно зменшували й визначали тиск, при якому знову виявляли кровоток. Залежно від протоколу тестування, зразки, такі як кров (проміжна діагностика) і інші рідини організму або органи, видаляли для проведення подальших досліджень *in vitro*. Після закінчення експерименту,

тварин безболісно умертвляли (S. Vogelsberger Neue Tiermodelle für die Indikation Claudicatio Intermittens [Нові тварини моделі для показання переміжна кульгавість] (книжка невеликого формату), видавництво: VVB Laufersweiler Verlag (March 2006), ISBN-10: 383595007X, ISBN-13: 978-3835950078).

5 В-2h) Дослідження речовин, що впливають на загоєння ран (виразкова модель)

Для індукування неглибокого поранення, діабетичні миші (db/db, тобто BKS.Cg-m Dock7m +/- Leprd /J миші) анестезували за допомогою ізофлурану. Безперервне ушкодження (10 мм × 10 мм) наносили на ліву сторону поверхні шкіри, де була вилучена шерсть і яку дезінфікували. Після цього тварин рандомізували на різні групи для лікування. У всіх груп, рани покривали пов'язкою (Systagenix Wound Management, UK). Щодня (із дня 1 після нанесення рани) тварин піддавали лікуванню через шлунковий зонд (200 мкл, наповнювач = 10 % EtOH + 30 % PEG400+60 % вода для ін'єкцій) з речовинами в вказаних дозах. У дні 4, 8, 12, 16 і 20, тварин анестезували, пов'язку видаляли й вимірювали розмір рани, використовуючи цифрові фотографії. Фотографії оцінювали за допомогою автоматизованого каліброваного планіметричного процесу.

Результати представлено на фігурі 1 у вигляді розмірів ран, що залишилися, протягом експерименту. Для цього, усі індивідуальні значення переводили у відсоток до індивідуальної тварини в день нанесення рани. Представлені середні значення +/- СКВ.

В-2i) Дослідження речовин, що вражають функцію нирок

У тварин, що страждають від гострого або пов'язаного із захворюванням ураження нирок (наприклад, STZ щура, ZDF щура, ZDF щура з DOCA імплантом, UUO модель ураження нирок, модель гломерулонефриту, діабет, атеросклероз), вимірювали діурез через рівні проміжки часу перед або під час безперервного лікування за допомогою тестованих речовин. Тестованих тварин лікували перорально, внутрішньошлунково (поглинання через шлунковий зонд або через їжу або питну воду), внутрішньоочеревинно, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, внутрішньом'язово, інгаляційно або підшкірно за допомогою тестованих речовин. Тестовані речовини вводили ентерально або парентерально, один раз або більше одного разу за добу, або ведення було безперервним через імплантовані підшкірно осмотичні міни-помпи (наприклад, Alzet помпи). Протягом повної тривалості тесту, визначали параметри плазми й сечі.

В-2j) Гемодинаміка в анестезованих собак

Використовували Healthy Mongrel® собак (Marshall Bioresources, Marshall Farms Inc; Clyde NY; USA) або Mongrel® собак, що страждають від серцевої недостатності обох статей і вагою 25-35 кг. Анестезію ініціювали шляхом повільного внутрішньовенного введення 25 мг/кг тіопенталу натрію (Taranal®) і 0,15 мг/кг алкуроній хлориду (Alloferin®) і підтримували протягом експерименту за допомогою безперервної інфузії 0,04 мг/кг*год. фентанілу (Фентаніл®), 0,25 мг/кг*год. дроперидолу (Дигідробензперидол®) і 15 мкг/кг/год. алкуроній хлорид (Аллоферин®). Після інтубації, тварин вентильовали за допомогою вентилятора при постійному дихальному об'ємі таким чином, що досягали концентрацію CO₂ наприкінці спокійного видиху близько 5 %. Вентиляцію здійснювали кімнатним повітрям, збагаченим приблизно 30 % кисню (нормоксія). Для вимірювання гемодинамічних параметрів, катетер, заповнений рідиною, імплантували в стегнову артерію для вимірювання кров'яного тиску. Катетер Swan-Ganz®, що має два просвіти, інтродукували за напрямом потоку через яремну вену в легеневу артерію (дистальний просвіт для вимірювання тиску в легеневій артерії, проксимальний просвіт для вимірювання центрального венозного тиску). Використовуючи температурний датчик на верхівці катетера, визначали безперервний серцевий викид (CCO). Кровоток вимірювали в різних судинних руслах, таких як коронарна артерія, сонна артерія або стегнова артерія шляхом приміщення потокових зондів (Transonic Flowprobe) у необхідні судини. Тиск у лівому шлуночку вимірювали після інтродукції мікроверхівкового катетера (Millar® Instruments) через сонну артерію в лівий шлуночок, і з нього визначали dp/dt співвідношення як критерій скорочувальної здатності. Речовини вводили внутрішньовенно через стегнову вену або інтрадуоденально у вигляді кривої кумулятивна доза/ктивність (болюсна або безперервна інфузія). Записували гемодинамічні сигнали й оцінювали за допомогою датчиків тиску/підсилювачів і PONEMAN® як програмне забезпечення збору даних.

Для індукування серцевої недостатності, пейсмейкер імплантували собакам у стерильних умовах. Після індукції анестезії з пентобарбіталом Na (15-30 мг кг⁻¹ в/в) з наступною інтубацією і подальшою вентиляцією (кімнатне повітря; Sulla 808, Dräger®, Germany), анестезію підтримували шляхом безперервної інфузії пентобарбіталу (1-5 мг кг⁻¹ год.⁻¹) і фентанілу (10-40 мкг кг⁻¹ год.⁻¹). Кабель пейсмейкера (Setrox S60®, Biotronik, Germany) імплантували за допомогою надсікання лівої яремної вени й поміщали в правий шлуночок. Кабель приєднували

до пейсмейкера (Logos®, Biotronik, Germany), який установлювали в невелику підшкірну кишеню між лопатками. Стимуляцію шлуночків починали тільки через 7 днів після хірургічного втручання, для одержання серцевої недостатності при частоті 220 ударів/хв протягом періоду 10-28 днів.

5 В-2к) Визначення антидепресивного ефекту в тесті примусового плавання щурів

Щура, яких примушували плавати у вузькій кімнаті, з якої вони не могли вибратися, адаптувалися після початкової фази підвищеної активності, шляхом прийняття характерної ригідної пози й здійснювали тільки рухи, які є абсолютно необхідними для підтримки голови над водою. Ця нерухомість може бути зменшена за допомогою різних клінічно активних антидепресантів (наприклад, Cryan JF, Markou A, Lucki I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. Trends Pharmacol. Sci. 2002; 23:238-245). Метод, використовуваний у цьому випадку, ґрунтувався на протоколі Porsolt і ін. (Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. Eur. J. Pharmacol. 1978; 47:379-91; і Porsolt RD, Brossard G, Hautbois C, Roux S. Rodent models of depression: forced swimming and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. Curr. Protoc. Neurosci. 2001; Chapter 8:Unit 8,10A, 1-10) і De Vry et al. (De Vry J, Maurel S, Schreiber R, de Beun R, Jentsch KR. Comparison of hypericum extracts with imipramine and fluoxetine in animal models of depression and alcoholism. Eur. Neuropsychopharmacology 1999; 9:461-468). У двох сеансах (тренування й тестування) з інтервалом 24 години, щури примусово плавали у вузькому циліндрі з водою, з якого вони не могли втекти. Сеанс тренування (тривалість 15 хв) здійснювали перед лікуванням із застосуванням речовини без запису поведінки для ознайомлення щурів з 5-ти хвилинним сеансом тестування через 24 години. Протягом обох сеансів, щурів індивідуально поміщали в циліндри з водою, які були оптично відділені один від одного. Після сеансу, щурів видаляли з води й умертвляли. Приблизно за 24, 5 і 1 годину перед сеансом тестування, щурів лікували за допомогою тестованої речовини або розчину носія; перше введення здійснювали відразу після тренувального сеансу. З введення речовин перед сеансом тестування приводило до більш стабільних фармакологічних результатів у порівнянні з однократним введенням. Сеанси тестування записували в електронному виді, використовуючи спостереження відеокамерою й, після збереження, аналізували офлайн, використовуючи комп'ютер. Для кожної тварини, поведінку аналізували 3-4 незалежних спостерігачів, які оцінювали загальний час нерухомості в секундах протягом 5-хвилинного сеансу тестування.

Пасивну поведінку або нерухомість визначали як щур, який дрейфує у воді у вертикальній положенні й здійснює тільки незначні рухи для підтримки голови над водою або для підтримки всього тіла в збалансованому стабільному положенні. На відміну від цього, активна поведінка характеризувалася активними плавальними рухами, наприклад, вольовими рухами передніх або задніх лап та/або хвоста, піднімання або пірнання.

Для кожної тварини й лікованої групи, розраховували середнє значення тривалості нерухомості, певне спостерігачами. Відмінності в тривалості нерухомості між групами досліджували статистично за допомогою ANOVA або підходящого непараметричного критерію з $p < 0,05$ як рівень вірогідності.

40 В-2л) Радіотелеметричне вимірювання кров'яного тиску й частоти серцевих скорочень у щурів у свідомості

Застосовували комерційно доступну телеметричну систему від Data Sciences International DSI, USA, для оцінки щурів у свідомості, як описано нижче. Система складалася з 3 основних компонентів: (1) імплантовані передавачі (Physiotel® телеметричний передавач), (2) приймачі (Physiotel® приймач), які зв'язані через мультиплексор (DSI Data Exchange Matrix) з (3) комп'ютером для збору даних. Телеметрична система надавала можливість безперервно записувати кров'яний тиск, частоту серцевих скорочень і руху тіла тварин у свідомості в їх звичайному середовищі проживання.

Дослідження проводили на дорослих самках щурів Wistar з вагою тіла >200 г. Після імплантації передавача, експериментальних тварин поміщали окремо в клітки типу III Makrolon®. Вони мали вільний доступ до стандартного харчування й воді. Режим день /ніч у тестованій лабораторії встановлювали шляхом зміни освітлення кімнати.

Імплантація передавача:

Використовували телеметричні передавачі (PA-C40, DSI) хірургічно імплантували в асептичних умовах експериментальним тваринам принаймні за 14 днів до початку першого експериментального використання.

Для імплантації, тварин натще анестезували за допомогою ізофлурану (Isoflo®, Abbott, ініціація 5 %, підтримка 2 %) і збривали й дезінфікували більшу площу їх живота. Після розкриття черевної порожнини за білою лінією, заповнений рідиною вимірювальний катетер

вставляли в спадну аорту в черепному напрямку вище біфуркації й фіксували за допомогою тканинного клею (Vetbond™, 3M). Корпус передавача фіксували внутрішньоочеревинно до м'язів черевної стінки, і рану зашивали пошарово. Після операції вводили антибіотик (Ursocyclin® 10 %, 60 мг/кг п/ш, 0,06 мл/100 г ваги тіла, Serumwerk Bernburg AG, Germany) для профілактики інфекцій і знеболююче (Rimadyl®, 4 мг/кг s.c., Pfizer, Germany).

Речовини й розчини:

Якщо спеціально не вказано інакше, досліджувані речовини вводили перорально групі тварин у кожному випадку (n=6). Відповідно до об'єму, що вводиться, 2 мл/кг ваги тіла, тестовані речовини розчиняли в підходящих сумішах розчинників. Групу тварин, лікованих розчинником (плацебо/наповнювач = діетиленгліколь монооетиловий ефір, Transcutol®, 2 мл/кг перорально), використовували як контроль.

Процедура тестування:

Телеметрична вимірювальна система сконфігурована для 24 тварин.

Кожен з оснащених приладами щурів, що живуть у системі, одержував окрему прийомну антену (RPC-1 Приймач, DSI). Імплантовані передавачі активували зовнішньо через інстальований електромагнітний перемикач і включали на передачу протягом попереднього циклу експерименту. сигнали, що випускаються, виявляли онлайн за допомогою системи збору даних (Dataquest™ A.R.T. для Windows, DSI) і обробляли відповідним чином.

У стандартній процедурі, вимірювали наступні параметри протягом 10-ти секундних періодів у кожному випадку: (1) систолічний кров'яний тиск (SBP), (2) діастолічний кров'яний тиск (DBP), (3) середній артеріальний тиск (MAP) і (4) частоту серцевих скорочень (HR) і (5) активність (ACT). Ці параметри вимірювали протягом 24 годин після введення.

Проведення вимірювання повторювали під контролем комп'ютера з 5-ти хвилинними інтервалами. Отримані вихідні дані у вигляді абсолютних значень коректували на діаграмі з вимірюванням у даний момент атмосферним тиском (контрольний монітор атмосферного тиску, APR-1, DSI).

Оцінка:

Після закінчення експерименту, отримані індивідуальні дані сортували, використовуючи програмне забезпечення для аналізу даних (Dataquest™ A.R.T. 4,1 Analysis). За холосте значення приймали середнє значення попереднього циклу (тобто перед введенням речовин) (4 абсолютних значення) і його порівнювали з абсолютним значенням вимірювання, одержуючи відхилення в %. Дані згладжували відносно попередньо встановленого періоду шляхом визначення середніх значення (15-ти хвилинне середнє значення).

Джерела інформації:

K. Witte, K. Hu, J. Swiatek, C. Müssig, G. Ertl and B. Lemmer, Experimental heart failure in rats: effects on cardiovascular circadian rhythms and on myocardial β -adrenergic signaling, Cardiovasc. Res. 47 (2): 203-405, 2000.

Результати:

Результати, представлені на фігурах 2-5, для сполуки із Прикладу 8 у порівнянні з антагоністом рецептора адренорецептор α_2C від Orion (ORM-12741), який був тестований для лікування хвороби Альцгеймера й синдрому Рейно.

Приклад 8 не виявив гемодинамічних впливів (кров'яний тиск, частота серцевих скорочень) аж до пероральної дози 1 мг/кг; зі спостережуваним незначним транзиторним підвищенням частоти серцевих скорочень для доз 3 і 10 мг/кг. На відміну від цього, порівняльна речовина ORM-12741, антагоніст AR α_2c рецептора від Orion, виявила додаткове зменшення кров'яного тиску при 10 мг/кг.

Пояснення фігур:

Фігура 1: B-2h) Дослідження речовин, що впливають на загоєння ран (виразкова модель). Ранева площа, що залишилася, в % у порівнянні із тваринами, лікованими плацебо на dbdb мишах. Середнє значення \pm СКВ (n=10).

Фігура 2: B-2l) Частота серцевих скорочень в % відхилення залежно від часу [год.] після підшкірного введення, Приклад 8.

Фігура 3: B-2l) Середній артеріальний тиск в % відхилення залежно від часу [год.] після підшкірного введення, Приклад 8.

Фігура 4: B-2l) Частота серцевих скорочень в % відхилення залежно від часу [год.] після підшкірного введення, Порівняльний приклад ORM12741.

Фігура 5: B-2l) Середній артеріальний тиск в % відхилення залежно від часу [год.] після підшкірного введення, Порівняльний приклад ORM12741.

C) Ілюстративні приклади фармацевтичних композицій

Речовини відповідно до винаходу можуть бути перетворені у фармацевтичні препарати в такий спосіб:

Таблетка:

Склад:

5 100 мг сполуки із Прикладу 1, 50 мг лактози (моногідрат), 50 мг кукурудзяного крохмалю, 10 мг полівінілпіролідону (PVP 25) (від BASF, Germany) і 2 мг стеарату магнію.

Вага таблетки 212 мг. Діаметр 8 мм, радіус кривизни 12 мм.

Одержання:

10 Суміш сполуки із Прикладу 1, лактози й крохмалю гранулювали з 5 % концентрованим розчином (мас./мас.) PVP у воді. Після висушування, гранули змішували зі стеаратом магнію протягом 5 хв. Цю суміш спресовували на загальноприйнятому таблетувальному пресі (див. вище щодо формату таблетки).

Пероральна суспензія:

Склад:

15 1000 мг сполуки із Прикладу 1, 1000 мг етанолу (96 %), 400 мг Rhodigel (ксантанова камедь) (від FMC, USA) і 99 г води.

10 мл пероральної суспензії відповідало одиничній дозі 100 мг сполуки відповідно до винаходу.

Одержання:

20 Rhodigel суспендували в етанолі, і до суспензії додавали сполуку із Прикладу 1. При перемішуванні додавали воду. Суміш перемішували приблизно протягом 6 год., поки не завершувалося набрякання Rhodigel.

Розчин для внутрішньовенного введення:

Склад:

25 1 мг сполуки із Прикладу 1, 15 г поліетиленгліколю 400 і 250 г води для ін'єкцій.

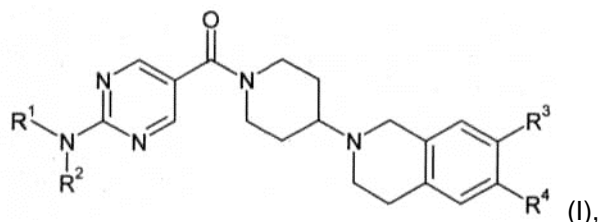
Одержання:

30 Сполуку із Прикладу 1 розчиняли разом з поліетиленгліколем 400 шляхом перемішування у воді. Розчин стерилізували шляхом фільтрації (діаметр пор 0,22 мкм) і диспергували в асептичних умовах у стерилізовані нагріванням стерильні флакони. Флакони запечатували за допомогою інфузійних пробок і затиснених ковпачків.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)

35



у якій

R¹ являє собою C₂-C₄-алкіл,

40 де алкіл заміщений замісником, вибраним із групи, яка включає гідрокси й метокси, і

R² являє собою водень, або

R¹ і R² разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидин, піролідин, морфолін або 1,1-діоксидотіоморфолін,

45 де азетидин, піролідин, морфолін або 1,1-діоксидотіоморфолін можуть бути заміщений 1-2 замісниками, незалежно вибирають із групи, яка включає гідроксикарбоніл і метил, або

R¹ і R² разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидин,

де азетидин може мати два замісники, які, разом з атомом вуглецю азетидину, до якого вони спільно приєднані, утворюють оксетан,

50 R³ являє собою водень, і

R⁴ являє собою водень, і

її солі, її сольвати й сольвати її солей.

2. Сполука формули (I) відповідно до пункту 1, у якій

R¹ і R² разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидин,

де азетидин має два замісники, які, разом з атомом вуглецю азетидину, до якого вони спільно приєднані, утворюють оксетан,

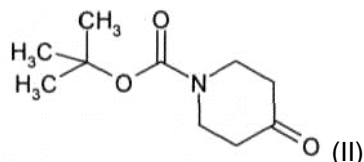
R^3 являє собою водень, і

R^4 являє собою водень, і

5 її солі, її сольвати й сольвати її солей.

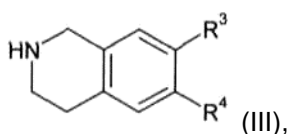
3. Спосіб одержання сполуки формули (I) або однієї з її солей, її сольватів або сольватів її солей відповідно до пункту 1, де

[A] сполуку формули (II)



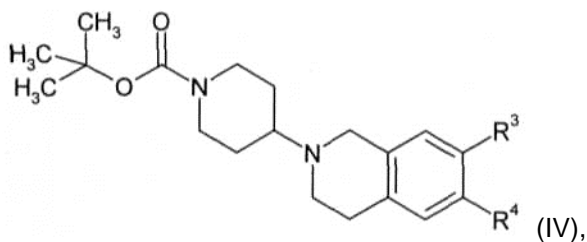
10

піддають реакції зі сполукою формули (III)



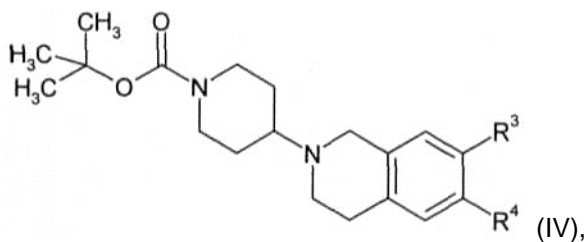
15

у якій R^3 і R^4 мають значення, вказані в пункті 1, у присутності відновника, одержуючи сполуку формули (IV)



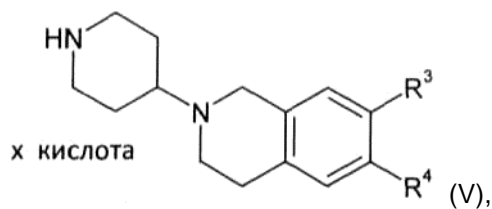
20

у якій R^3 і R^4 мають значення, вказані в пункті 1, або [B] сполуку формули (IV)



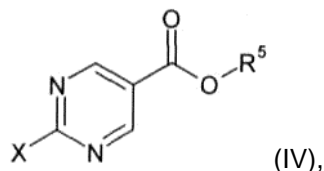
25

у якій R^3 і R^4 мають значення, вказані в пункті 1, піддають реакції в присутності кислоти, одержуючи сполуку формули (V)

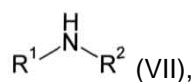


30

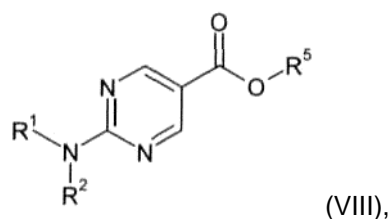
у якій R^3 і R^4 мають значення, вказані в пункті 1, або [C] сполуку формули (VI)



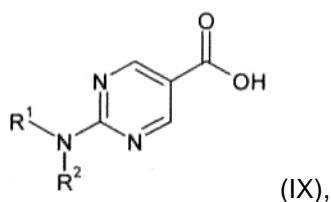
- у якій
 X являє собою галоген, переважно фтор, хлор або бром, або сульфонілметан і
 5 R⁵ являє собою C₁-C₄-алкіл, переважно метил або етил,
 піддають реакції в присутності основи зі сполукою формули (VII)



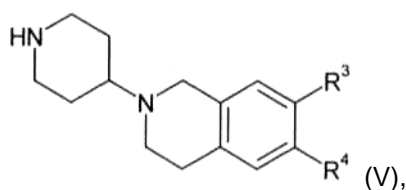
- 10 у якій R¹ і R² мають значення, представлені в пункті 1, одержуючи сполуку формули (VIII)



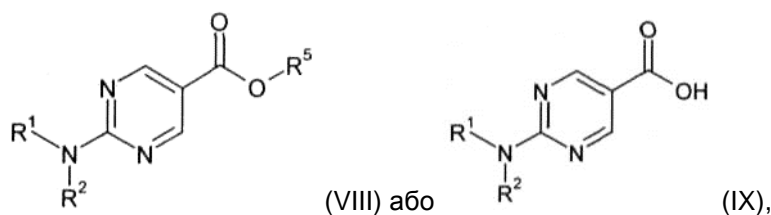
- 15 у якій R¹ і R² мають значення, представлені в пункті 1, і R⁵ має значення, як визначено вище,
 або
 [D] сполуку формули (IX)



- 20 у якій R¹ і R² мають значення, представлені в пункті 1, піддають реакції зі сполукою формули (V)



- 25 у якій R³ і R⁴ мають значення, вказані в пункті 1, у присутності дегідратуючого засобу одержуючи
 сполуку формули (I).
 4. Сполука формули (VIII) або (IX)



- 30 у якій
 R¹ і R² разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидин,

де азетидин має два замісники, які, разом з атомом вуглецю азетидину, до якого вони спільно приєднані, утворюють оксетан, і R^5 являє собою C_1 - C_4 -алкіл, переважно метил або етил, і її солі, її сольвати й сольвати її солей.

5 5. Застосування сполуки формули (I), як визначено в пункті 1 або 2, для лікування та/або запобігання захворювань.

6. Застосування за п. 5 для лікування та/або профілактики первинних і вторинних форм діабетичних мікроангіопатій, діабетичного загоєння ран, діабетичних виразок на кінцівках, особливо сприяння загоєння ран діабетичних виразок стоп, діабетичної ретинопатії, діабетичної нефропатії, діабетичної еректильної дисфункції, діабетичної серцевої недостатності, діабетичних коронарних мікросудинних розладів серцевої діяльності, периферичних і кардіальних судинних порушень, тромбоемболічних порушень і ішемій, порушень периферичного кровообігу, феномена Рейно, CREST-синдрому, мікроциркуляторних порушень, переміжної кульгавості, і периферичних і автономних нейропатій.

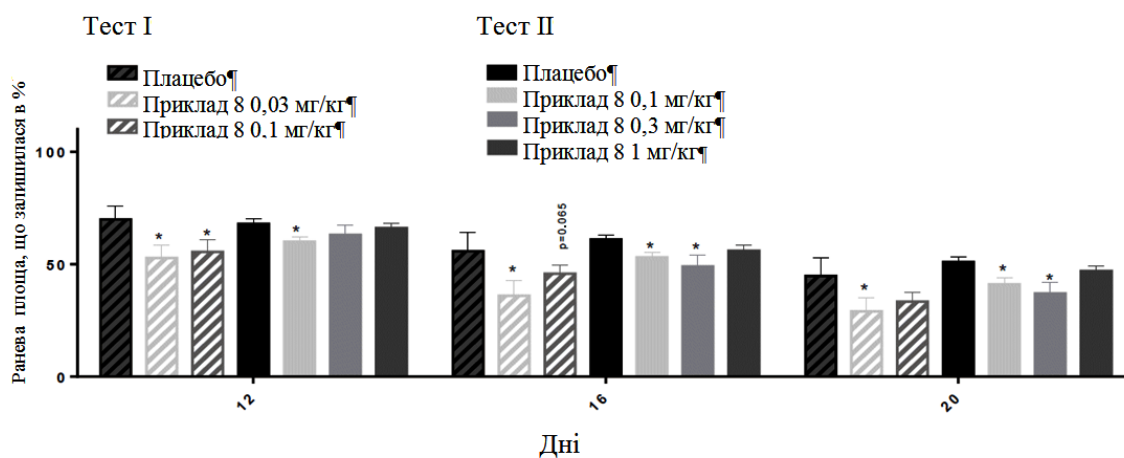
15 7. Лікарський засіб, що містить сполуку формули (I), як визначено в пункті 1 або 2, у комбінації з одним або декількома інертними нетоксичними фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами.

8. Лікарський засіб, що містить сполуку формули (I), як визначено в пункті 1 або 2, у комбінації з одним або декількома додатковими активними сполуками, вибраними із групи, яка включає активні сполуки, що модулюють ліпідний метаболізм, протидіабетичні засоби, гіпотензивні засоби, речовину, яка знижує тонус симпатичної нервової системи, поліпшуючі перфузію та/або антитромботичні засоби й також антиоксиданти, антагоністи рецептора альдостерону й мінералокортикоїдів, антагоністи рецептора вазопресину, органічні нітрати і донори NO, агоністи IP рецептора, позитивні інотропні сполуки, сенсibiliзатори кальцію, ACE інгібітори, сполуки, що модулюють ЦГМФ і ЦАМФ, натрійуретичні пептиди, NO-незалежні стимулятори гуанілатциклази, NO-незалежні активатори гуанілатциклази, інгібітори нейтрофіл-еластази людини, сполуки, які інгібують каскад передачі сигналів, сполуки, які модулюють енергетичний метаболізм серця, антагоністи рецептора хемокіну, інгібітори р38 кінази, NPY агоністи, агоністи орексину, анорексигенні засоби, PAF-АН інгібітори, протизапальні засоби, анальгезивні засоби, антидепресивні засоби й інші психотропні засоби.

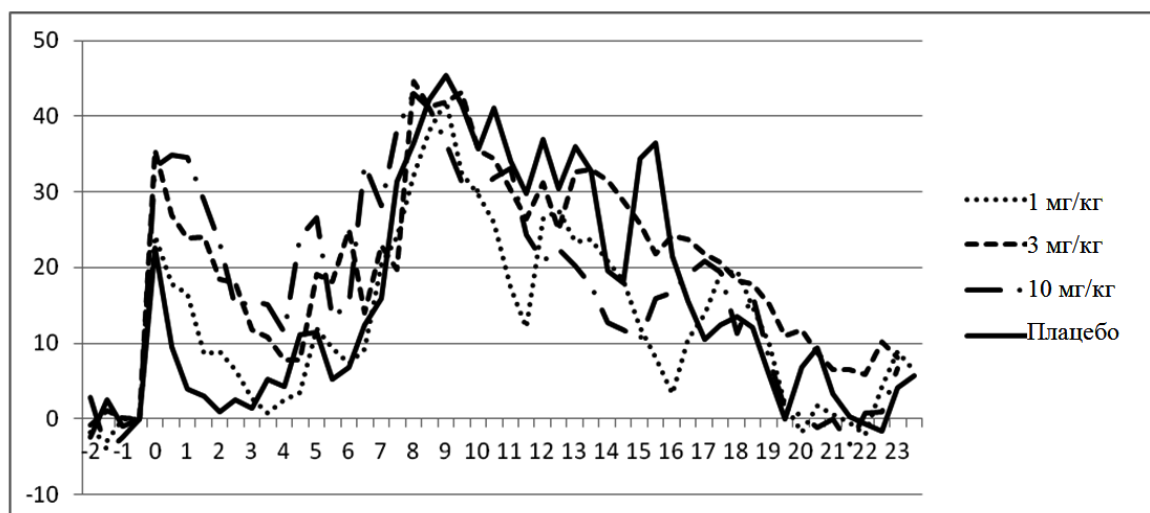
9. Застосування лікарського засобу відповідно до пункту 7 або 8 для лікування та/або профілактики первинних і вторинних форм діабетичних мікроангіопатій, діабетичного загоєння ран, діабетичних виразок на кінцівках, особливо сприяння загоєння ран діабетичних виразок стоп, діабетичної ретинопатії, діабетичної нефропатії, діабетичної еректильної дисфункції, діабетичної серцевої недостатності, діабетичних коронарних мікросудинних розладів серцевої діяльності, периферичних і кардіальних судинних порушень, тромбоемболічних порушень і ішемій, порушень периферичного кровообігу, феномена Рейно, CREST-синдрому, мікроциркуляторних порушень, переміжної кульгавості, і периферичних і автономних нейропатій.

10. Спосіб лікування та/або профілактики первинних і вторинних форм діабетичних мікроангіопатій, діабетичного загоєння ран, діабетичних виразок на кінцівках, особливо сприяння загоєння ран діабетичних виразок стоп, діабетичної ретинопатії, діабетичної нефропатії, діабетичної еректильної дисфункції, діабетичної серцевої недостатності, діабетичних коронарних мікросудинних розладів серцевої діяльності, периферичних і кардіальних судинних порушень, тромбоемболічних порушень і ішемій, порушень периферичного кровообігу, феномена Рейно, CREST-синдрому, мікроциркуляторних порушень, переміжної кульгавості, і периферичних і автономних нейропатій у людей і тварин шляхом введення ефективною кількістю принаймні однієї сполуки формули (I), як визначено в пункті 1 або 2, або лікарського засобу, як визначено в пункті 7 або 8.

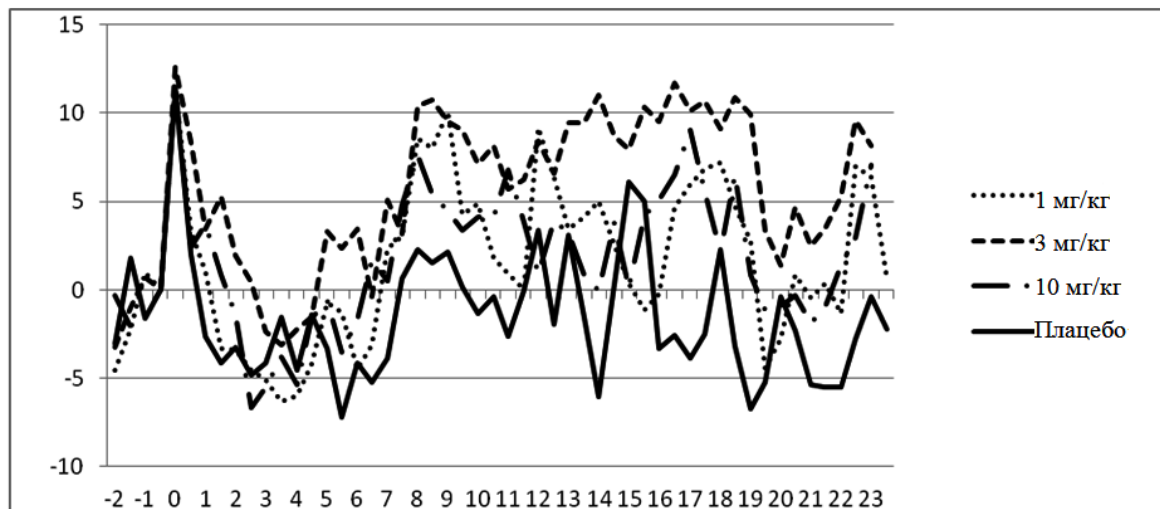
Фігура 1: В-2h) Дослідження речовин, які впливають на загоєння ран (виразкова модель), сполука з Прикладу 8. Ранева площа, що залишилася, в % в порівнянні з тваринами, лікованими плацебо на dbdb мишах. Середнє значення \pm СКО (n=10).



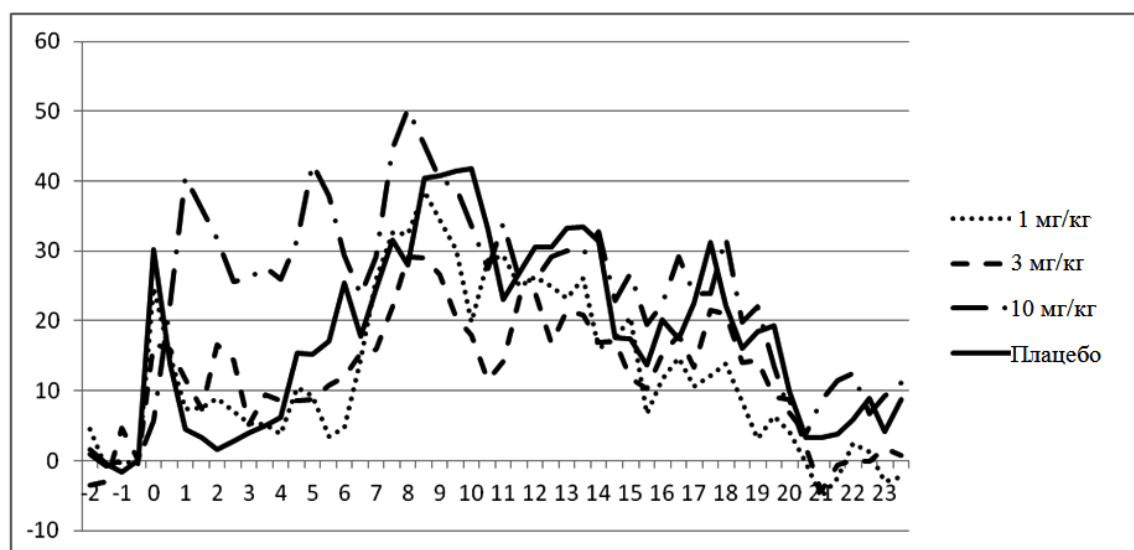
Фігура 2: В-2l) Частота серцевих скорочень в % відхилення залежно від часу [год] після підшкірного введення, сполука з Прикладу 8



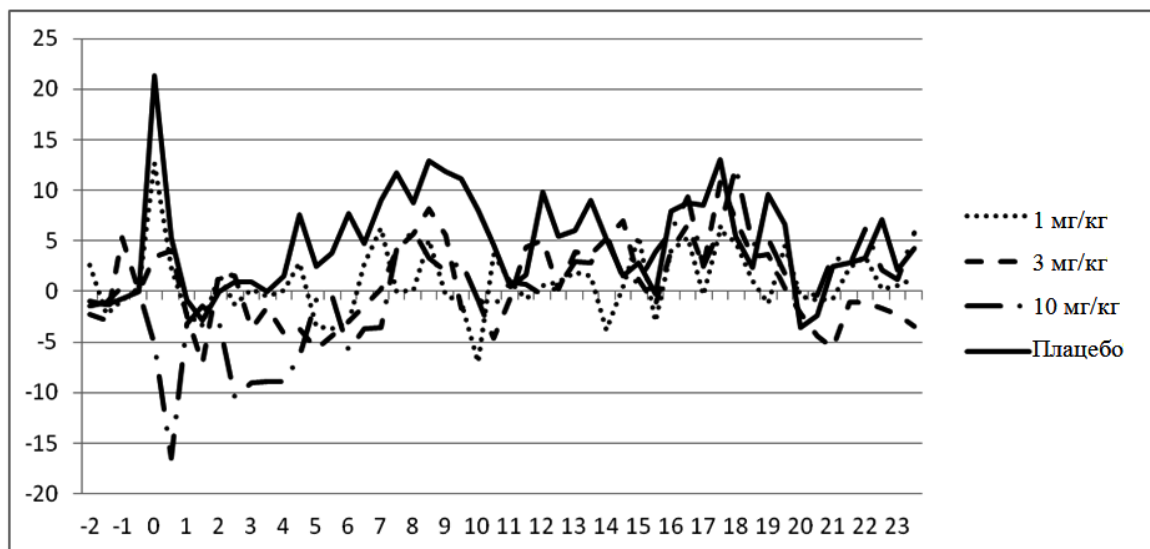
Фігура 3: В-2l) Середній артеріальний тиск в % відхилення залежно від часу [год] після підшкірного введення, сполука з Прикладу 8



Фігура 4: В-2l) Частота серцевих скорочень в % відхилення залежно від часу [год] після підшкірного введення, Порівняльний Приклад ORM12741



Фігура 5: В-2l) Середній артеріальний тиск в % відхилення залежно від часу [год] після підшкірного введення, Порівняльний Приклад ORM12741



Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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