

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) 016286

(13) B1

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2012.03.30**

**(51)** Int. Cl. C07D 235/26 (2006.01)  
C07D 405/12 (2006.01)  
A61K 31/4184 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)

**(21)** Номер заявки  
**200801001**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2006.09.27**

**(54) СОЕДИНЕНИЯ, КОТОРЫЕ ОБЛАДАЮТ АКТИВНОСТЬЮ ПО ОТНОШЕНИЮ К РЕЦЕПТОРАМ M<sub>1</sub>, И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ**

**(31)** 0519950.0; 0602040.8

**(56)** WO-A-9613262

**(32)** 2005.09.30; 2006.02.01

US-A-3161645

**(33)** GB

WO-A2-2004089942

**(43)** 2008.08.29

**(86)** PCT/GB2006/003590

**(87)** WO 2007/036715 2007.04.05

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
ГЛЭКСО ГРУП ЛИМИТЕД (GB)

**(72)** Изобретатель:

Бадзик Брайан (US), Купер Дэвид  
Гуин, Форбз Иан Томсон, Гарсия  
Винченцо (GB), Цзинь Цзянь, Ши  
Дунчuanь (US), Смит Пол Уильям,  
Уолкер Грэхам (GB)

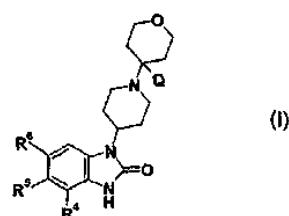
**(74)** Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

016286

B1

**(57)** Изобретение относится к соединениям, которые обладают активностью по отношению к рецептору M<sub>1</sub>, и их применением в медицине. Предлагаются соединения формулы (I) и их соли и сольваты, где R<sup>4</sup> означает фтор; R<sup>5</sup> выбран из водорода, галогена, цианогруппы, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкила, замещенного одним или несколькими атомами фтора, C<sub>1-6</sub>алкооксигруппы и C<sub>1-6</sub>алкооксигруппы, замещенной одним или несколькими атомами фтора; R<sup>6</sup> выбран из галогена, цианогруппы, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкила, замещенного одним или несколькими атомами фтора, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, замещенного одним или несколькими атомами фтора, C<sub>1-6</sub>алкооксигруппы и C<sub>1-6</sub>алкооксигруппы, замещенной одним или несколькими атомами фтора; Q означает водород или C<sub>1-6</sub>алкил. Предполагается, что соединения применимы для терапии, например для лечения психотических расстройств и нарушения когнитивной функции.



B1

016286

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и их применению для терапии, в частности, в качестве антипсихотических средств.

Мускариновые ацетилхолиновые рецепторы являются членами надсемейства сопряженных с G-белком рецепторов, которые опосредуют действия нейромедиатора ацетилхолина как в центральной, так и периферической нервной системе. Клонированы пять подтипов мускариновых рецепторов, M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>. Мускариновый рецептор M<sub>1</sub> главным образом экспрессируется в коре головного мозга и гиппокампе, хотя он также экспрессируется на периферии, например в железах наружной секреции.

Мускариновые рецепторы в центральной нервной системе, особенно M<sub>1</sub>, играют важную роль в опосредовании высших когнитивных процессов. Заболевания, связанные с расстройством когнитивной функции, такие как болезнь Альцгеймера, сопровождаются гибелью холинергических нейронов в базальных отделах переднего мозга. Кроме того, в моделях на животных блокада или повреждение центральных холинергических путей приводит к тяжелой когнитивной недостаточности.

Холинергическая заместительная терапия в основном была основана на применении ингибиторов ацетилхолинэстеразы, чтобы предотвратить распад эндогенного ацетилхолина. Такие соединения проявляли эффективность против клинически выраженного снижения когнитивной функции, но вызывали побочные эффекты в результате стимуляции периферических мускариновых рецепторов, включая нарушенную моторику желудочно-кишечного тракта и тошноту.

Допаминовая гипотеза шизофрении свидетельствует, что избыточная допаминергическая стимуляция ответственна за позитивные симптомы заболевания, поэтому антагонисты допаминовых рецепторов применимы для уменьшения психотических симптомов. Однако обычные антагонисты допаминовых рецепторов могут вызывать экстрапирамидальные побочные эффекты (EPS) у пациентов, включая трепмор и позднюю дискинезию.

Предпринимались попытки найти агонисты рецептора M<sub>1</sub> для симптоматического лечения снижения когнитивной функции. Недавно несколькими группами показано, что агонисты мускариновых рецепторов имеют профиль, подобный профилю атипичных антипсихотических средств, в рамках парадигмы доклинических исследований. Мускариновый агонист, ксаномелин, отменяет ряд индуцируемых допамином поведенческих реакций, включая индуцированную амфетамином локомоторную активность у крыс, индуцированное апоморфином лазание у мышей, стимулируемое агонистом допамина вращательное поведение у крыс с поражениями в результате одностороннего введения 6-OH-DA и индуцированное амфетамином моторное возбуждение у обезьян (без склонности к EPS). Также показано, что он ингибирует возбуждение допаминовых клеток A10, но не A9, и условно-рефлекторное избегание индуцирует экспрессию c-fos в префронтальной области коры головного мозга и nucleus accumbens, но не в полосатом теле у крыс. Все полученные данные свидетельствуют о профиле, подобном профилю атипичных антипсихотических средств.

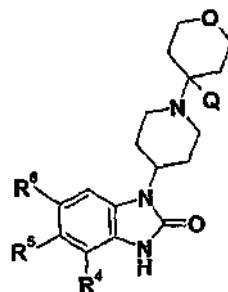
Также показано, что ксаномелин снижает психотические симптомы, такие как мнительность, галлюцинации и бред у пациентов с болезнью Альцгеймера. Однако относительно неизбирательная природа соединения приводит к ограничивающим дозу периферическим холинергическим побочным эффектам.

Избирательные агонисты рецептора M<sub>1</sub> могут быть применимы для ослабления позитивных и когнитивных симптомов психотических расстройств, таких как шизофрения, шизоаффективные расстройства, шизофреноподобные заболевания, психотическая депрессия, мания, острая мания, параноидные и бредовые расстройства и нарушение когнитивной функции, включая расстройства памяти, такие как болезнь Альцгеймера, без периферических холинергических побочных эффектов, преимущественно опосредованных рецепторами M<sub>2</sub> и M<sub>3</sub>.

Агонисты рецептора M<sub>1</sub> также могут быть подходящими для комбинирования с другими типичными и атипичными антипсихотическими средствами и другими активными компонентами, такими как стабилизаторы настроения, антидепрессанты, анксиолитические средства, лекарственные средства против экстрапирамидальных побочных эффектов и усилители когнитивной функции, чтобы обеспечить улучшенное лечение психотических расстройств.

Авторы открыли новую группу соединений, которые применимы для лечения психотических расстройств.

Поэтому в первом аспекте изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли или сольвату



где  $R^4$  означает фтор;

$R^5$  выбран из водорода, галогена, цианогруппы, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкила, замещенного одним или несколькими атомами фтора, C<sub>1-6</sub>алкоксигруппы и C<sub>1-6</sub>алкоксигруппы, замещенной одним или несколькими атомами фтора;

$R^6$  выбран из галогена, цианогруппы, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкила, замещенного одним или несколькими атомами фтора, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, замещенного одним или несколькими атомами фтора, C<sub>1-6</sub>алкоксигруппы и C<sub>1-6</sub>алкоксигруппы, замещенной одним или несколькими атомами фтора;

Q означает водород или C<sub>1-6</sub>алкил.

В используемом в данном описании смысле термин "алкил" относится к неразветвленным или разветвленным углеводородным цепям, содержащим указанное количество атомов углерода. Например, C<sub>1-6</sub>алкил означает неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий по меньшей мере 1 и не больше 6 атомов углерода. C<sub>1-3</sub>алкил означает неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий по меньшей мере 1 и не больше 3 атомов углерода. Примеры "алкила" в используемом в данном описании смысле включают без ограничения метил, этил, н-пропил, н-бутил, н-пентил, н-гексил, изобутил, изопропил, трет-бутил и 1,1-диметилпропил.

В используемом в данном описании смысле термин "алкоксигруппа" относится к неразветвленной или разветвленной алкоксигруппе, содержащей указанное количество атомов углерода. Например, C<sub>1-6</sub>алкоксигруппа означает неразветвленную или разветвленную алкоксигруппу, содержащую по меньшей мере 1 и не больше 6 атомов углерода. Примеры "алкоксигруппы" в используемом в данном описании смысле включают без ограничения метокси-, этокси-, пропокси-, проп-2-окси-, бутокси-, бут-2-окси-, 2-метилпроп-1-окси-, 2-метилпроп-2-окси-, пентокси- или гексилоксигруппу.

В используемом в данном описании смысле термин "циклоалкил" относится к неароматическому углеводородному циклу, содержащему указанное количество атомов углерода. Например, C<sub>3-6</sub>циклоалкил означает неароматический цикл, содержащий по меньшей мере три и не более шести атомов углерода в цикле. Примеры "циклоалкила" в используемом в данном описании смысле включают без ограничения циклопропил, цикlobутил, цикlopентил и циклогексил.

В используемом в данном описании смысле термин "галоген" (или сокращенная форма "гало") относится к элементу фтору (который может быть сокращенно указан как "фтор"), элементу хлору (который может быть сокращенно указан как "хлор"), элементу брому (который может быть сокращенно указан как "бром") и элементу йоду (который может быть сокращенно указан как "йод"). Примерами галогенов являются фтор, хлор и бром.

В используемом в данном описании смысле термин "сольват" относится к комплексу с разной степенью, образованному растворенным веществом (в данном изобретении соединением формулы (I) или его солью) и растворителем. Такие растворители в целях изобретения не могут препятствовать биологической активности растворенного вещества. Примеры подходящих растворителей включают воду, метанол, этиanol и уксусную кислоту. Если в качестве растворителя используют воду, то сольват может быть назван гидратом.

В используемом в данном описании смысле термин "замещенный" относится к замещению названным заместителем или заместителями, при этом допускается многократная степень замещения, если не оговорено особо. Например, может быть 1, 2, 3 или 4 заместителя на данной замещенной группе. Например, если  $R^6$  означает C<sub>1-6</sub>алкильную группу, то она может быть замещена 1, 2, 3 или 4 группами фтора; и если  $R^6$  означает C<sub>1-6</sub>алкоксигруппу, то она может быть замещена 1, 2, 3 или 4 группами фтора. Например,  $R^6$  может представлять собой C<sub>1-6</sub>алкильную группу, замещенную 3 группами фтора; и  $R^6$  может представлять собой C<sub>1-6</sub>алкоксигруппу, замещенную 3 группами фтора.

В одном варианте  $R^5$  выбран из водорода, галогена, цианогруппы, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкила, замещенного одним, двумя или тремя атомами фтора, C<sub>1-6</sub>алкоксигруппы и C<sub>1-6</sub>алкоксигруппы, замещенной одним, двумя или тремя атомами фтора.

В одном варианте  $R^5$  выбран из водорода, хлора, брома, фтора, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним или несколькими атомами фтора, и C<sub>1-4</sub>алкоксигруппы.

В одном варианте R<sup>5</sup> выбран из водорода, хлора, брома, фтора, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним, двумя или тремя атомами фтора, и C<sub>1-4</sub>алкоксигруппы.

В одном варианте R<sup>5</sup> выбран из водорода, хлора, брома, фтора, метила, этила, метоксигруппы и трифторметила.

В одном варианте R<sup>5</sup> означает водород или фтор.

В одном варианте R<sup>6</sup> выбран из галогена, цианогруппы, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкила, замещенного одним, двумя или тремя атомами фтора, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, замещенного одним, двумя или тремя атомами фтора, C<sub>1-6</sub>алкоксигруппы и C<sub>1-6</sub>алкоксигруппы, замещенной одним, двумя или тремя атомами фтора.

В одном варианте осуществления изобретения R<sup>6</sup> выбран из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкила, замещенного одним или несколькими атомами фтора, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, замещенного одним или несколькими атомами фтора, C<sub>1-6</sub>алкоксигруппы и C<sub>1-6</sub>алкоксигруппы, замещенной одним или несколькими атомами фтора.

В другом варианте осуществления изобретения R<sup>6</sup> выбран из хлора, брома, фтора, метила, этила, изопропила, метоксигруппы, трифторметоксигруппы и трифторметила, например хлора, фтора, метила, метоксигруппы, трифторметоксигруппы и трифторметила.

В следующем варианте осуществления изобретения R<sup>6</sup> выбран из хлора, метила и метоксигруппы.

В одном варианте R<sup>6</sup> выбран из хлора, брома, фтора, метила, этила, изопропила, циклопропила, метоксигруппы, трифторметоксигруппы и трифторметила.

В другом варианте R<sup>6</sup> означает хлор, фтор, метил, циклопропил, метоксигруппу, трифторметоксигруппу или трифторметил.

В одном варианте R<sup>6</sup> выбран из метила, фтора, хлора, метоксигруппы и циклопропила.

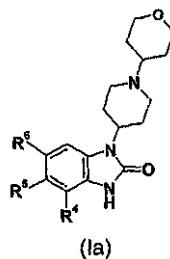
В одном варианте осуществления изобретения Q выбран из водорода и C<sub>1-3</sub>алкила.

В следующем варианте Q выбран из водорода, метила, этила и пропила.

В одном варианте Q означает водород или метил.

В одном варианте Q означает водород.

В другом варианте осуществления изобретения предлагается соединение формулы (Ia)

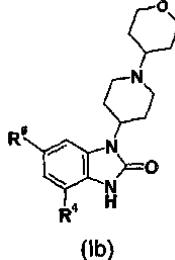


где R<sup>4</sup> означает фтор;

R<sup>5</sup> выбран из водорода, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкила, замещенного одним или несколькими атомами фтора, C<sub>1-6</sub>алкоксигруппы и C<sub>1-6</sub>алкоксигруппы, замещенной одним или несколькими атомами фтора;

R<sup>6</sup> выбран из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкила, замещенного одним или несколькими атомами фтора, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, замещенного одним или несколькими атомами фтора, C<sub>1-6</sub>алкоксигруппы и C<sub>1-6</sub>алкоксигруппы, замещенной одним или несколькими атомами фтора, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

В другом варианте изобретение относится к соединению формулы (Ib)



где R<sup>4</sup> означает фтор и

R<sup>6</sup> выбран из водорода, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкила, замещенного одним или несколькими атомами фтора, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, замещенного одним или несколькими атомами фтора, C<sub>1-6</sub>алкоксигруппы и C<sub>1-6</sub>алкоксигруппы, замещенной одним или несколькими атомами фтора, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

Все признаки и варианты, которые имеют место в случае формулы (I), применимы к соединениям формулы (Ia) и (Ib) с необходимыми изменениями. В дальнейшем все ссылки на соединения формулы (I) включают соединения формулы (Ia) и соединения формулы (Ib).

Будет понятно, что для применения в медицине соли формулы (I) должны быть фармацевтически приемлемыми. Подходящие соли будут известны специалистам в данной области и включают, например, соли кислоты, например натриевые, калиевые, кальциевые, магниевые и тетраалкиламмониевые соли и т.п., или одно- или двухосновные соли, образованные с неорганическими кислотами, например хлористо-водородной, бромисто-водородной, серной, азотной, сульфаминовой или фосфорной кислотой; и органическими кислотами, например янтарной, малеиновой, яблочной, миндальной, уксусной, изэтиновой, фумаровой, глутаминовой, молочной, лимонной, винной, бензойной, лактобионовой, бензолсульфоновой, п-толуолсульфоновой, метансульфоновой, этансульфоновой или нафталинсульфоновой кислотой. Примеры солей, кроме того, включают трифтогорацетатные соли и соли муравьиной кислоты. Другие фармацевтически неприемлемые соли, например оксалаты, могут быть использованы, например, при выделении соединений формулы (I) и входят в объем настоящего изобретения.

Некоторые соединения согласно настоящему изобретению могут быть подвергнуты кристаллизации или перекристаллизации из растворителей, таких как водные и органические растворители. В таких случаях могут быть образованы сольваты. В объем настоящего изобретения включены стехиометрические сольваты, включая гидраты, а также соединения, содержащие различные количества воды, которые могут быть получены такими способами, как лиофилизация.

Некоторые соединения формулы (I) могут образовывать кислотно-аддитивные соли менее чем с одним (например, 0,5 экв. двухосновной кислоты) или одним или несколькими эквивалентами кислоты. В объем настоящего изобретения включены все их возможные стехиометрические и нестехиометрические формы.

Некоторые соединения формулы (I) могут существовать в стереоизомерных формах (например, они могут содержать один или несколько асимметрических атомов углерода). Отдельные стереоизомеры (энантиомеры и диастереомеры) и смеси стереоизомеров входят в объем настоящего изобретения. Настоящее изобретение также охватывает отдельные изомеры соединений, представленных формулой (I), в виде смесей с их изомерами, в которых один или несколько хиральных центров инвертированы. Подобным образом, понятно, что соединения формулы (I) могут существовать в других таутомерных формах, отличных от той, которая показана в формуле, и такие формы также включены в объем настоящего изобретения.

В объем настоящего изобретения включены все фармацевтически приемлемые производные соединений формулы (I).

В используемом в данном описании смысле термин "фармацевтически приемлемое производное" означает любую фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство, например сложный эфир соединения формулы (I), которое при введении реципиенту способно давать (прямо или опосредованно) соединение формулы (I) или его активный метаболит или остаток. Такие производные известны специалистам в данной области, и в данном случае не требуется чрезмерное экспериментирование. Тем не менее следует привести ссылку на руководство Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5<sup>th</sup> Edition, Vol. 1: Principles and Practice, которое включено в данное описание в виде ссылки в объеме описания таких производных.

Специалистам в данной области будет понятно, что некоторые защищенные производные соединений формулы (I), которые могут быть образованы до конечной стадии удаления защиты, могут не обладать фармакологической активностью как таковые, но в некоторых случаях могут быть введены перорально или парентерально и затем метаболизируются в организме с образованием соединений согласно изобретению, которые являются фармакологически активными. Поэтому такие производные могут быть описаны как "пролекарства". Кроме того, некоторые соединения согласно изобретению могут действовать как пролекарства других соединений согласно изобретению. Все защищенные производные и пролекарства соединений согласно изобретению включены в объем изобретения. Примеры подходящих защитных групп для соединений согласно настоящему изобретению описаны в Drugs of Today, Volume 19, Number 9, 1983, p. 499-538, в Topics in Chemistry, Chapter 31, p. 306-316 и в "Design of Prodrugs" by H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Chapter 1 (описания указанных документов включены в данное описание в виде ссылки). Кроме того, специалистам в данной области будет понятно, что некоторые остатки, известные специалистам в данной области как "проостатки", которые, например, описаны в H. Bundgaard "Design of Prodrugs" (описание данного документа включено в данное описание в виде ссылки), могут быть помещены на соответствующие функциональные группы, когда такие функциональные группы присутствуют в соединениях согласно изобретению. Подходящие пролекарства для соединений согласно изобретению включают сложные эфиры, сложные карбонатные эфиры, полуэфиры, сложные фосфатные эфиры, нитроэфиры, сложные сульфатные эфиры, сульфоксиды, амиды, карбаматы, азосоединения, фосфамиды, гликозиды, простые эфиры, ацетали и кетали.

Конкретные соединения согласно изобретению включают соединения, которые специально проиллюстрированы в разделе "Примеры" и названы далее, включая без ограничения:

4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;  
6-хлор-4-фтор-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;  
4-фтор-6-метокси-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;

4,5-дифтор-6-метил-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;

6-циклогексил-4-фтор-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;

4,5-дифтор-6-метил-1-[1-(4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он

и их соли и сольваты, например гидрохлоридная соль, трифторацетатная соль или формиатная соль любого из указанных выше соединений.

Конкретные примеры солей согласно настоящему изобретению включают:

гидрохлорид 4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она;

моноцитрат 4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она;

метансульфонат 4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она;

гидрохлорид 6-хлор-4-фтор-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она;

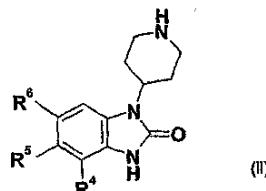
гидрохлорид 4-фтор-6-метокси-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она;

гидрохлорид 4,5-дифтор-6-метил-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она;

гидрохлорид 6-циклогексил-4-фтор-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она и

гидрохлорид 4,5-дифтор-6-метил-1-[1-(4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она.

В следующем варианте изобретение относится к общему способу (A1) получения соединений формулы (I), в которых Q=H, где указанный способ включает связывание соединения формулы (II)



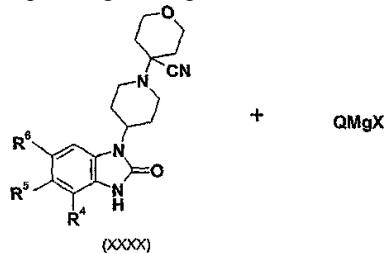
с соединением формулы (III)



где R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> имеют значения, определенные ранее.

Реакцию осуществляют в условиях, подходящих для восстановительного алкилирования. Реакцию восстановительного алкилирования обычно осуществляют с использованием триацетоксиборогидрида натрия в дихлорэтане, необязательно в присутствии триэтиламина и необязательно в присутствии тетраизопропоксида титана. Альтернативно можно использовать цианоборогидрид натрия в качестве восстанавливающего реагента в растворителях, таких как метанол или этанол, или восстановительное алкилирование можно осуществить в условиях каталитического гидрирования с использованием палладиевого катализатора. В следующем варианте соединения (II) и (III) могут быть конденсированы вdehydрирующих условиях, например с использованием молекулярных сит или сульфата магния, и полученный в результате имин или енамин может быть восстановлен с использованием, например, борогидрида натрия или каталитическим гидрированием.

В том случае, когда  $Q=C_{1-6}$ алкил, требуется модификация общего способа (A1). Таким образом, в общем способе (A2) соединение формулы (II) может быть подвергнуто взаимодействию с соединением формулы (III) в присутствии источника цианида, например цианида калия или цианогидрина ацетона, с образованием промежуточного цианосоединения (XXXX), которое может быть подвергнуто взаимодействию с алкильным реагентом  $QMgX$  с образованием соединений формулы (I)



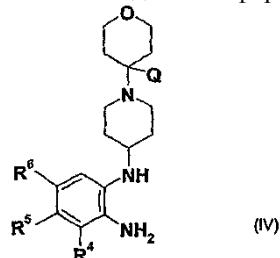
где  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  имеют значения, определенные ранее;

$Q$  означает водород или  $C_{1-6}$ алкил;

$X$  означает хлор, бром или йод.

Реакцию осуществляют, используя условия, подобные условиям, описанным в литературе (Arch. Pharm. (Weinheim), 1987, 320 (4), 348-361). Компоненты пиперидин и кетон обрабатывают цианидом калия в воде при pH 3 или подвергают взаимодействию с цианогидрином ацетона в диметилацетамиде при повышенной температуре с образованием аддукта (XXXX). Взаимодействие аддукта (XXXX) с алкильным реагентом Гриньера  $QMgX$  в эфире или тетрагидрофуране дает соединения формулы (I).

В следующем варианте изобретение относится к общему способу (B) получения соединений формулы (I), указанный способ включает связывание соединения формулы (IV)



с соединением формулы (V)



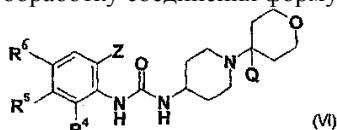
где  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  имеют значения, определенные ранее;

$Q$  означает водород или  $C_{1-6}$ алкил;

$X$  и  $Y$  означают уходящие группы.  $X$  и  $Y$  могут быть одинаковыми или разными, и примерами таких групп являются  $Cl$ ,  $PhO$ ,  $EtO$ , имидазол. Когда обе группы  $X$  и  $Y$  являются  $Cl$ , например фосген, такой реагент может быть образован *in situ*, например, из дифосгена или трифосгена.

Приведенную выше реакцию осуществляют, используя стандартную методику, например взаимодействие диамина (IV) с реагентом (V) в инертном растворителе, например дихлорметане или толуоле или диметилформамиде, необязательно в присутствии основания, такого как триэтиламин или карбонат калия, и необязательно с нагреванием.

В следующем варианте изобретение относится к общему способу (C) получения соединений формулы (I), указанный способ включает обработку соединения формулы (VI)



катализатором на основе палладия или меди (VII), чтобы осуществить внутримолекулярную циклизацию,

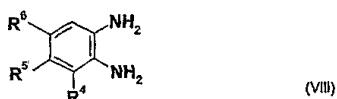
где  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  имеют значения, определенные ранее;

$Q$  означает водород или  $C_{1-6}$ алкил;

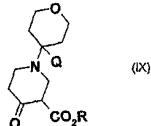
$Z$  означает уходящую группу, такую как бром, йод, хлор или трифторметансульфонат.

Реакцию циклизации можно осуществить, используя разные палладиевые или медные реагенты, которые описаны в литературе (JACS, 2003, 125, 6653, Tet. Lett., 2004, 45, 8535 или JACS, 2002, 124, 7421).

В следующем варианте изобретение относится к общему способу (D) получения соединений формулы (I), который включает связывание соединения формулы (VIII)



с соединением формулы (IX)



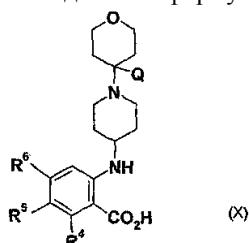
где  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  имеют значения, определенные ранее;

$Q$  означает водород или  $C_{1-6}$ -алкил;

$R$  означает  $C_{1-5}$ -алкильную группу.

Указанную реакцию конденсации и циклизации можно осуществить в условиях реакции, подобных условиям, описанным в литературе для аналогичного способа (US 3161645) (например, нагревание в инертном растворителе, таком как ксилен), с последующим восстановлением двойной связи пиперидина с использованием, например, каталитического гидрирования с помощью палладия или никеля Ренея.

В следующем варианте изобретение относится к общему способу (E) получения соединений формулы (I), который включает взаимодействие соединения формулы (X)



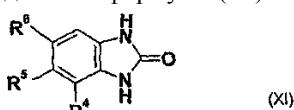
с дифенилfosфорилазидом или другим реагентом/комбинацией реагентов, чтобы осуществить перегруппировку Курциуса соединения (X), с последующей внутримолекулярной циклизацией,

где  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  имеют значения, определенные ранее;

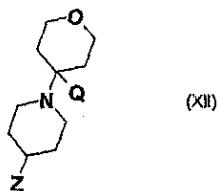
$Q$  означает водород или  $C_{1-6}$ -алкил.

Перегруппировку Курциуса обычно осуществляют смешиванием двух реагентов в инертном растворителе, таком как толуол, необязательно с нагреванием.

В следующем аспекте изобретение относится к общему способу (F) получения соединений формулы (I), который включает связывание соединения формулы (XI)



с соединением формулы (XII)



где  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  имеют значения, определенные ранее;

$Q$  означает водород или  $C_{1-6}$ -алкил;

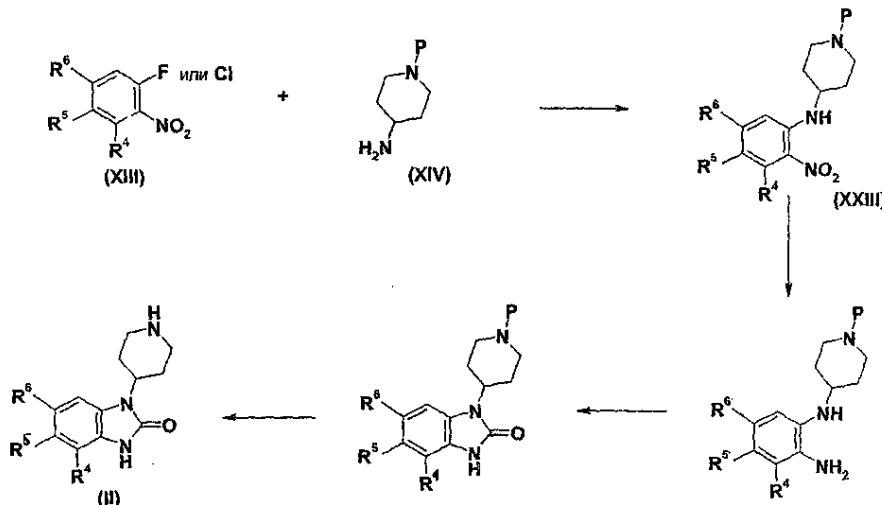
$Z$  означает гидроксигруппу или уходящую группу, такую как хлор, бром или йод, или алкил/арилсульфонат.

Реакцию алкилирования ( $Z=$ уходящая группа) можно осуществить в условиях классической реакции алкилирования или реакции Мицунобу ( $Z=OH$ ). Используя классические условия алкилирования, промежуточный бензимидазолон (XI) может быть подвергнут депротонированию с использованием основания, такого как гидрид натрия, в инертном растворителе, таком как диметилформамид, и затем обработан алкилирующим реагентом (XII), необязательно с нагреванием. Реакцию Мицунобу с (XII)  $Z=OH$  можно осуществить, используя стандартные условия, например трифенилфосфин и диэтилазодикарбоксилат в инертном растворителе, таком как дихлорметан или тетрагидрофуран, при комнатной температуре.

Соединения формулы (II) в общем известны в литературе или могут быть получены разными способами, например, такими как приведены ниже.

(а) Замещение промежуточного ортофтор- или ортохлорнитробензола (XIII) амином (XIV), где R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> имеют значения, определенные ранее, и P означает защитную группу азота, например Вос, ацетил, трифторацетил, этоксикарбонил, бензилоксикарбонил, с получением (XXIII), с последующим восстановлением нитрогруппы, циклизацией с использованием фосгена или эквивалента фосгена и удалением защиты азота пиперидина с использованием стандартных условий, описанных в литературе (схема 1).

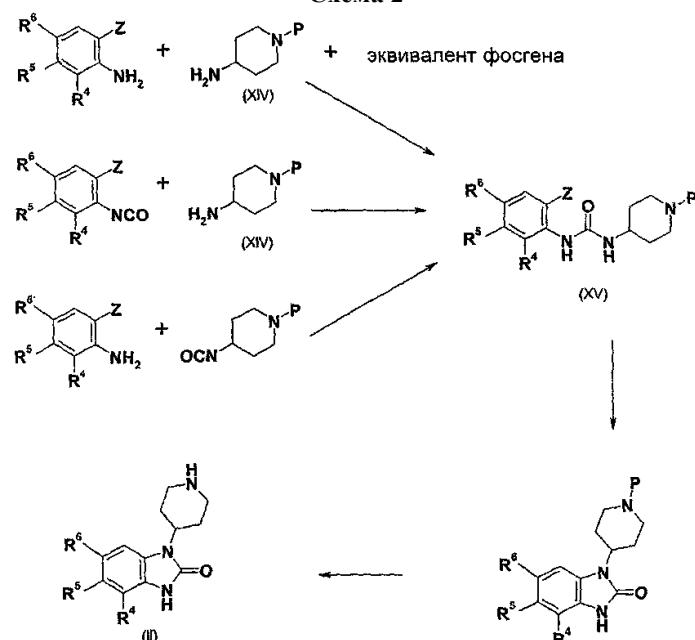
Схема 1



Соединения формулы (XIII) коммерчески доступны или могут быть получены стандартным способом. Соединение (XIV), в котором P=Вос, является коммерчески доступным.

(б) Катализируемая металлом циклизация промежуточного соединения (XV) с последующим удалением защиты азота пиперидина, где R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> имеют значения, определенные ранее, P означает защитную группу азота, например Вос, ацетил, трифторацетил, бензилоксикарбонил, и Z означает уходящую группу, такую как бром, йод, хлор или трифторметансульфонат. Условия реакции для циклизации Бухвальда суммированы в способе С. Мочевина (XV) может быть получена с использованием любого классического способа образования мочевины, как показано на схеме 2. Исходные вещества для данного способа коммерчески доступны или могут быть получены с использованием стандартной методики.

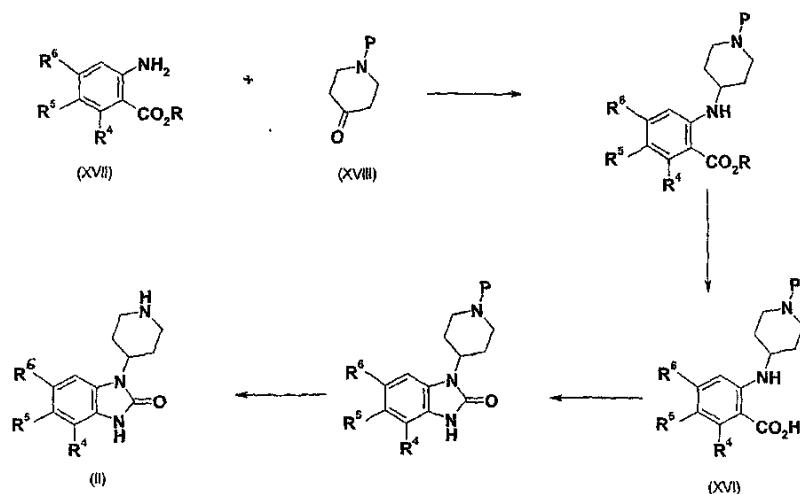
Схема 2



(с) Перегруппировка Курциуса промежуточного продукта (XVI), где R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> имеют значения, определенные ранее, P означает защитную группу азота, например Вос, ацетил, трифторацетил, бензилоксикарбонил, и R означает H или C<sub>1-5</sub>алкильную группу, например метил или этил, с последующей внутримолекулярной циклизацией и удалением защиты азота пиперидина (схема 3). Исходные вещества, антракениловая кислота или сложный эфир (XVII) коммерчески доступны или могут быть получены стандартным способом. Исходное вещество пиперидон (R=Вос или бензил) является коммерчески доступным.

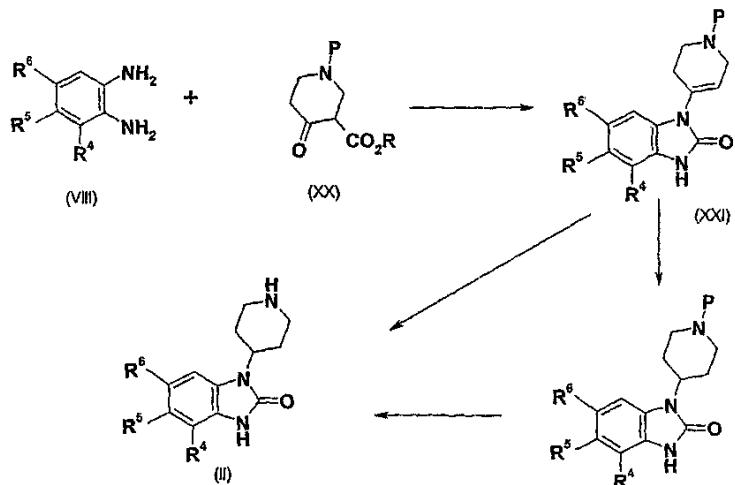
Перегруппировка Курциуса может быть осуществлена с использованием условий, описанных в способе Е.

Схема 3



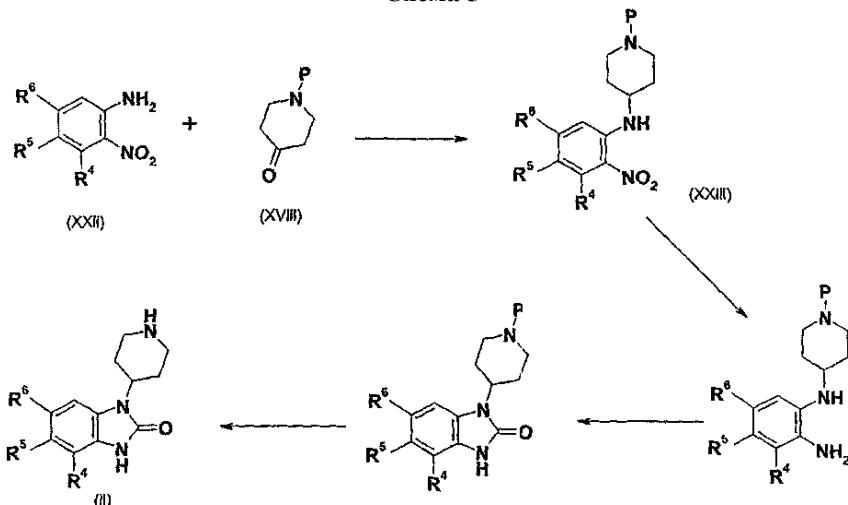
(d) Конденсация ортофенилендиамина (VIII) с 3-алкоксикарбонил-4-пиперидоном (XX), где R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> имеют значения, определенные ранее, Р означает защитную группу азота, например Вос, ацетил, трифторацетил, бензилоксикарбонил, и R означает C<sub>1-5</sub>алкильную группу (схема 4), посредством нагревания в инертном растворителе при повышенной температуре с получением промежуточного тетрагидропиридинина (XXI). Гидрирование двойной связи и удаление защиты азота пиперидина можно осуществить раздельно или одновременно, в зависимости от конкретной природы защитной группы Р, получая требуемый продукт (II). Соединения формулы (VIII) являются коммерчески доступными или могут быть получены стандартным способом. Соединения формулы (XX) коммерчески доступны или могут быть получены стандартным способом.

Схема 4



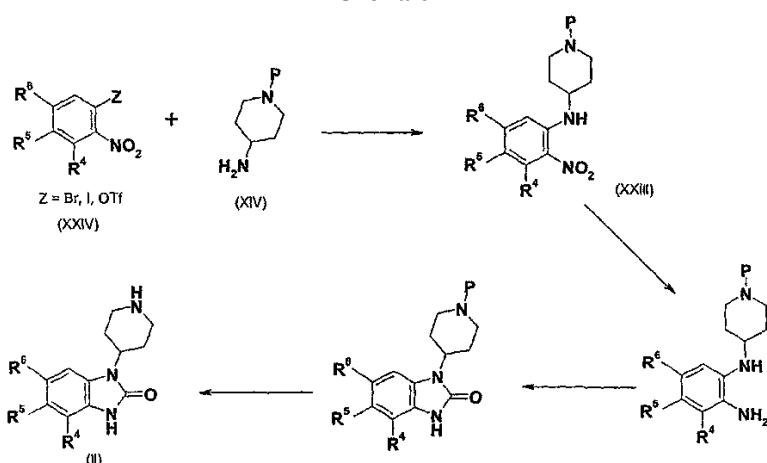
(e) Восстановительное алкилирование ортонитроанилина (XXII) с использованием N-защищенного 4-пиперидона (XVIII), где R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> имеют значения, определенные ранее, и Р означает защитную группу азота, например Вос, ацетил, трифторацетил, бензилоксикарбонил, используя, например, триацетоксиборогидрид натрия, с получением промежуточного продукта (XXIII). Восстановление нитрогруппы с последующей циклизацией и удалением защиты, как описано ранее, дает требуемый продукт (II) (схема 5). Соединения формул (XXII) и (XVIII) коммерчески доступны или могут быть получены стандартным способом.

Схема 5



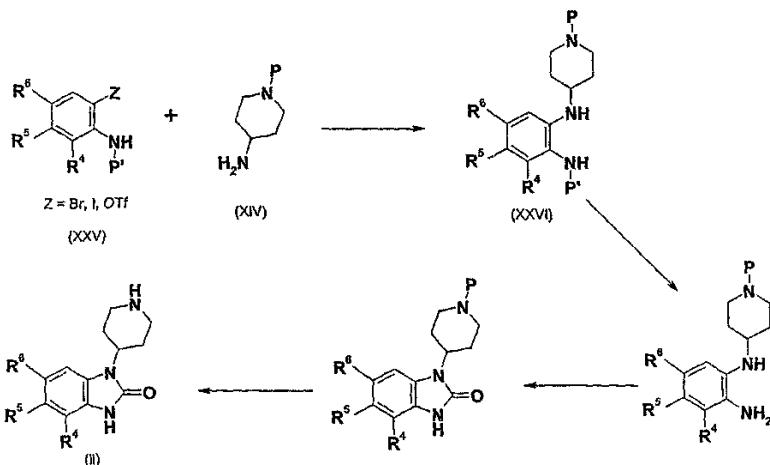
(f) Катализируемое металлом взаимодействие между амином (XIV) и соответствующим образом замещенным соединением нитробензола (XXIV), где  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  имеют значения, определенные ранее, Р означает защитную группу азота, например Вос, ацетил, трифторацетил, бензилоксикарбонил, и Z означает уходящую группу, такую как бром, йод, хлор или трифторметансульфонат (схема 6). Указанным способом получают промежуточные продукты формулы (XXIII), и последующие реакции подобны реакции, указанной на схеме 5. Соединения формулы (XXIV) являются коммерчески доступными или могут быть получены известным способом. Соединение (XIV), в котором Р=Вос, является коммерчески доступным.

Схема 6



(g) Катализируемое металлом взаимодействие между амином (XIV) и защищенным анилином (XXV), где  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  имеют значения, определенные ранее, Р означает защитную группу азота, например Вос, ацетил, трифторацетил, бензилоксикарбонил, и Z означает уходящую группу, такую как бром, йод, хлор или трифторметансульфонат, с получением промежуточного продукта (XXVI) (схема 7). Удаление защиты анилина с последующей последовательностью реакций, такой же, как на схеме 6, дает требуемый промежуточный продукт (II). Соединения формулы (XXV) являются коммерчески доступными или могут быть получены известным способом, например галогенированием в орто-положении по отношению к группе анилина. Соединение (XIV), в котором Р=Вос, является коммерчески доступным.

Схема 7

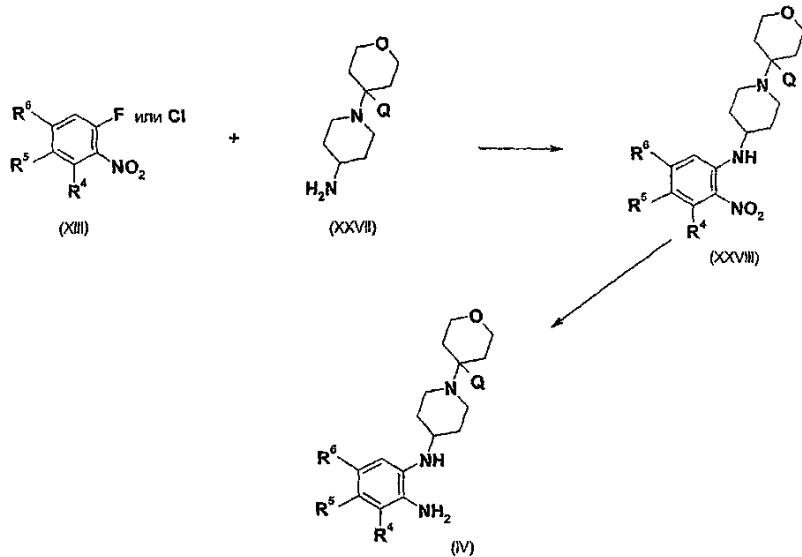


Соединение формулы (III) является коммерчески доступным.

Соединения формулы (IV) могут быть получены разными способами, например, такими как приведены ниже.

(h) Замещение промежуточного ортофтор- или ортохлорнитробензола (XIII) амином (XXVII) с получением соединения (XXVIII), где R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> имеют значения, определенные ранее, и Q означает водород или C<sub>1-6</sub>алкил, с последующим восстановлением нитрогруппы с использованием стандартных условий, например гидрирования с применением палладия или никеля Ренея (схема 8). Соединения формулы (XIII) коммерчески доступны или могут быть получены стандартным способом.

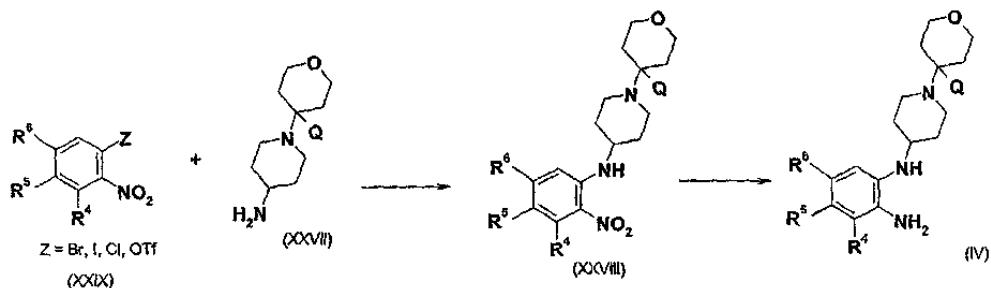
Схема 8



(i) Катализируемое металлом взаимодействие амина (XXVII) с ортозамещенным нитробензолом (XXIX) с получением соединения (XXVIII), где R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> имеют значения, определенные ранее (схема 9), и Q означает водород или C<sub>1-6</sub>алкил, с последующими реакциями, такими же, как реакции, показанные на схеме 8.

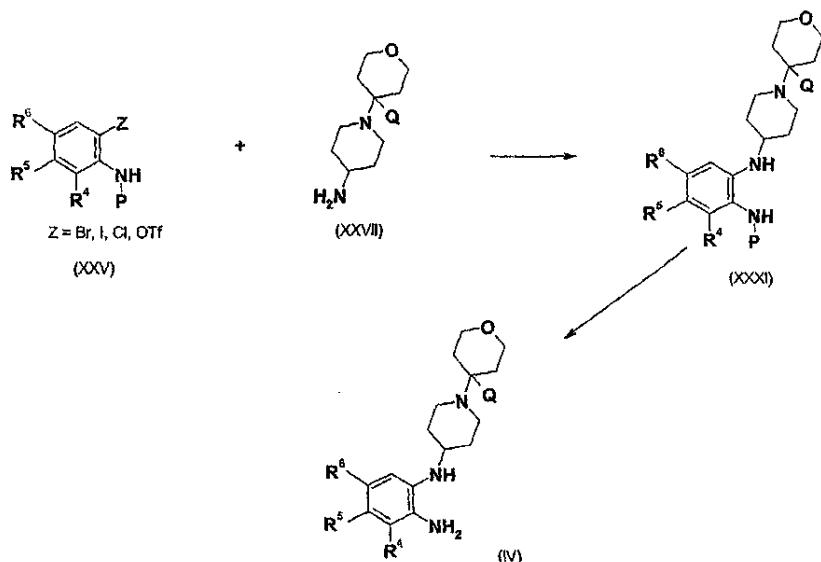
Соединения формулы (XXIX) коммерчески доступны или могут быть получены стандартным способом.

Схема 9



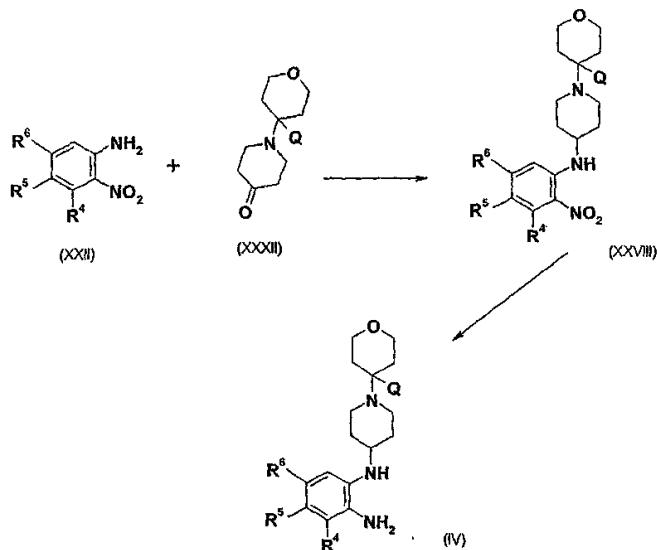
(j) Катализируемое металлом взаимодействие амина (XXVII) с защищенным производным анилина (XXV), где R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> имеют значения, определенные ранее, Q означает водород или C<sub>1-6</sub>алкил и P означает защитную группу азота, такую как ацетил, трифторацетил, Вос, фталимид, с получением соединения (XXXI) (схема 10) с последующим удалением защиты группы анилина. Соединения формулы (XXV) коммерчески доступны или могут быть получены стандартным способом.

Схема 10



(k) Восстановительное алкилирование ортонитроанилина (XXII) с использованием пиперидона (XXXII) и, например, триацетоксиборогидрида натрия в дихлорэтане с получением промежуточного продукта (XXVIII), где R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> имеют значения, определенные ранее, и Q означает водород или C<sub>1-6</sub>алкил, с использованием, например, триацетоксиборогидрида натрия в дихлорэтане с получением промежуточного продукта (XXVIII) (схема 11). Восстановление нитрогруппы с использованием, например, палладия на угле или никеля Ренея дает требуемый промежуточный продукт (IV).

Схема 11



Соединения формулы (V) являются коммерчески доступными, например карбонилдиimidазол, фосген, раствор фосгена в толуоле, дифосген, трифосген, фенилхлорформиат, диэтилкарбонат.

Соединения формулы (VI) могут быть получены разными способами, например образование мочевины можно осуществить, как показано на схеме 12 посредством:

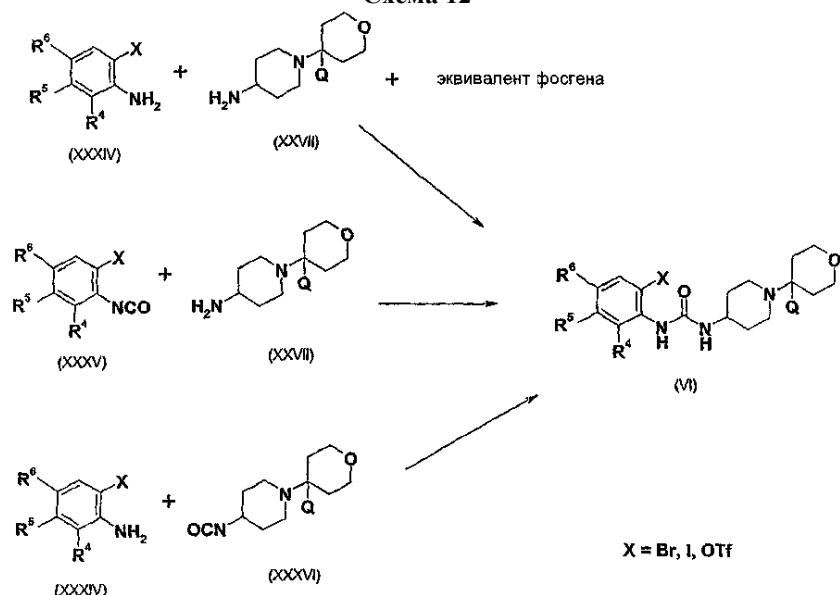
объединения двух аминов (XXXIV) и (XXVII) с фосгеном или эквивалентом фосгена в стандартных условиях. Эквиваленты фосгена включают карбонилдиimidазол, дифосген, трифосген, фенилхлорформиат;

взаимодействия амина (XXVII) с изоцианатом (XXXV);

взаимодействия амина (XXXIV) с изоцианатом (XXXVI).

Оба изоцианата (XXXV) и (XXXVI) могут быть получены из соответствующих аминов с использованием стандартного для образования изоцианата способа, где R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> имеют значения, определенные ранее, и Q означает водород или C<sub>1-6</sub>алкил.

Схема 12



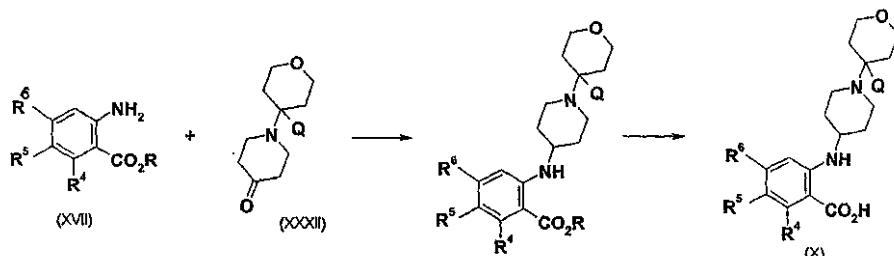
Палладиевые и медные катализаторы (VII) являются коммерчески доступными или могут быть получены, как описано в литературе (см. ссылки в описании способа C).

Соединения формулы (VIII) являются коммерчески доступными или могут быть получены известными в литературе способами, например восстановлением предшественника моно- или динитробензола.

Соединения формулы (IX) могут быть получены восстановительным алкилированием 3-алкоксикарбонил-4-пиперидона тетрагидропиран-4-оном.

Соединения формулы (X), где R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> имеют значения, определенные ранее, и Q означает водород или C<sub>1-6</sub>алкил, могут быть получены, как показано на схеме 13. После восстановительного алкилирования антрапилюловой кислоты или сложного эфира (XVII) кетоном (XXXII) в подходящем случае проводят гидролиз сложноэфирной группы.

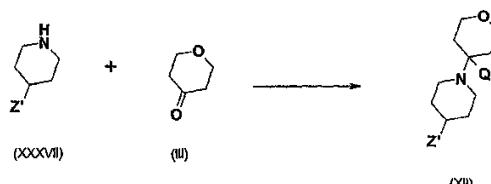
Схема 13



Соединения формулы (XI) являются коммерчески доступными или могут быть получены известными в литературе способами.

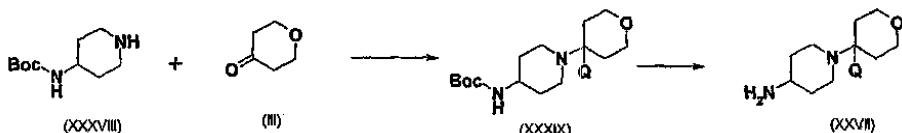
Соединения формулы (XII) могут быть получены, как показано на схеме 14, восстановительным алкилированием (XXXVII), где Z' означает Z или группу, которая может быть превращена в Z, кетоном (III), и Q=H. Превращение гидроксигруппы Z' в Z=хлор или бром можно осуществить с использованием стандартной методики, например обработкой тионилхлоридом или трифенилfosфином/четырехбромистым углеродом.

Схема 14



Соединение (XXVII), где Q=H, может быть получено, как показано на схеме 15. Восстановительное алкилирование коммерчески доступного амина (XXXVIII) тетрагидропиран-4-оном (III) с использованием, например, триацетоксиборогидрида натрия в дихлорэтане дает промежуточный продукт (XXXIX), защиту которого удаляют с использованием HCl в этаноле или трифтормукусной кислоты, получая первичный амин (XXVII).

Схема 15



Предполагается, что соединения формулы (I) применимы для лечения психотических расстройств или нарушения когнитивной функции.

Термины, описывающие показания для применения согласно изобретению, классифицированы в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим болезням в 4-й редакции, опубликованном Американской психиатрической ассоциацией (DSM-IV) и/или в Международной классификации болезней в 10-й редакции (ICD-10). Различные подтипы расстройств, упоминаемых в данном описании, рассматриваются как часть настоящего изобретения. Числа в скобках после указанных ниже заболеваний относятся к классификационному коду в DSM-IV.

В контексте настоящего изобретения термин "психотическое расстройство" включает шизофрению, включая подтипы шизофрении параноидного типа (295.30), дезорганизованного типа (295.10), кататонического типа (295.20), недифференцированного типа (295.90) и остаточного типа (295.60); шизофреноподобное расстройство (295.40); шизоаффективное расстройство (295.70), включая подтипы биполярного типа и депрессивного типа; бредовое расстройство (297.1), включая подтипы эротоманиакального типа, тип величия, тип ревности, типа преследования, соматического типа, смешанного типа и неспецифического типа; кратковременное психотическое расстройство (298.8); совместное психотическое расстройство (297.3); психотическое расстройство вследствие общего состояния здоровья, включая подтипы с бредом и с галлюцинациями; индуцированное психоактивными веществами психотическое расстройство, включая подтипы с бредом (293.81) и с галлюцинациями (293.82); неуточненное психотическое расстройство (298.9);

депрессию и расстройства настроения, включая приступ глубокой депрессии, маниакальный приступ, смешанный приступ и гипоманиакальный приступ; депрессивные расстройства, включая глубокое депрессивное расстройство, дистимическое расстройство (300.4), депрессивное расстройство, не классифицированное иным образом (311); биполярные расстройства, включая биполярное расстройство I типа, биполярное расстройство II типа (рецидивирующая глубокая депрессия с гипоманиакальными приступами) (296.89), циклотимическое расстройство (301.13) и биполярное расстройство, не классифицированное иным образом (296.80); другие расстройства настроения, включая расстройство настроения вследствие общего состояния здоровья (293.83), которое включает подтипы с признаками депрессии, с приступами, подобными глубокой депрессии, с признаками мании и со смешанными признаками, индуцированное психоактивными веществами расстройство настроения (включая подтипы с признаками депрессии, с признаками мании и со смешанными признаками) и неуточненное расстройство настроения (296.90);

тревожные расстройства, включая социальное тревожное расстройство, острое тревожное состояние с реакцией паники, агорафобию, паническое расстройство, агорафобию без панического расстройства в анамнезе (300.22), специфичные фобии (300.29), включая подтипы фобии типа боязни животных, типа боязни природной среды, типа боязни крови-инъекции-травмы, типа боязни ситуации и другие типы, социальную фобию (300.23), обсессивно-компульсивное расстройство (300.3), посттравматическое стрессовое расстройство (309.81), острое стрессовое расстройство (308.3), генерализованное тревожное расстройство (300.02), тревожное расстройство вследствие общего состояния здоровья (293.84), индуцированное психоактивными веществами тревожное расстройство и неуточненное тревожное расстройство (300.00);

связанные с психоактивными веществами расстройства, включая расстройства в результате употребления психоактивных веществ, такие как наркотическая зависимость, пристрастие к наркотикам и злоупотребление наркотиками; индуцированные наркотиками расстройства, такие как наркотическая интоксикация, отказ от наркотиков, индуцированное наркотиками бредовое состояние, индуцированная наркотиками персистирующая деменция, индуцированная наркотиками стойкая амнезия, индуцированное наркотиками психотическое расстройство, индуцированное наркотиками расстройство настроения, индуцированное наркотиками тревожное расстройство, индуцированная наркотиками половая дисфункция, индуцированное наркотиками расстройство сна и хроническое галлюциногенное расстройство восприятия (обратные вспышки); связанные с употреблением алкоголя расстройства, такие как алкогольная зависимость (303.90), злоупотребление алкоголем (305.00), алкогольная интоксикация (303.00), абстинентный алкогольный синдром (291.81), вызванный алкогольной интоксикацией бред, вызванный отменой алкоголя бред, индуцированная алкоголем персистирующая деменция, индуцированная алкоголем амнезия, индуцированное алкоголем психотическое расстройство, индуцированное алкоголем расстройство настроения, индуцированное алкоголем тревожное расстройство, индуцированная алкоголем половая дисфункция, индуцированное алкоголем расстройство сна и связанное с алкоголем неуточненное расстройство (291.9); связанные с употреблением амфетамина (или амфетамин-подобных веществ) рас-

стройства, такие как зависимость от амфетамина (304.40), злоупотребление амфетамином (305.70), интоксикация амфетамином (292.89), синдром отмены амфетамина (292.0), вызванный амфетаминной интоксикацией бред, индуцированное амфетамином психотическое расстройство, индуцированное амфетамином расстройство настроения, индуцированное амфетамином тревожное расстройство, индуцированная амфетамином половая дисфункция, индуцированное амфетамином расстройство сна и связанное с амфетамином неуточненное расстройство (292.9); связанные с кофеином расстройства, такие как кофеиновая интоксикация (305.90), индуцированное кофеином тревожное расстройство, индуцированное кофеином расстройство сна и связанное с кофеином неуточненное расстройство (292.9); связанные с марихуаной расстройства, такие как зависимость от марихуаны (304.30), злоупотребление марихуаной (305.20), интоксикация марихуаной (292.89), бред, вызванный интоксикацией марихуаной, индуцированное марихуаной психотическое расстройство, индуцированное марихуаной тревожное расстройство и связанное с марихуаной неуточненное расстройство (292.9); связанные с кокаином расстройства, такие как кокаиновая зависимость (304.20), злоупотребление кокаином (305.60), кокаиновая интоксикация (292.89), синдром отмены кокаина (292.0), бред, вызванный кокаиновой интоксикацией, индуцированное кокаином психотическое расстройство, индуцированное кокаином расстройство настроения, индуцированное кокаином тревожное расстройство, индуцированная кокаином половая дисфункция, индуцированное кокаином расстройство сна и связанное с кокаином неуточненное расстройство (292.9); связанные с галлюциногенами расстройства, такие как галлюциногенная зависимость (304.50), злоупотребление галлюциногенами (305.30), галлюциногенная интоксикация (292.89), хроническое галлюциногенное расстройство восприятия (обратные вспышки) (292.89), бред, вызванный интоксикацией галлюциногенами, индуцированное галлюциногенами психотическое расстройство, индуцированное галлюциногенами расстройство настроения, индуцированное галлюциногенами тревожное расстройство и связанное с галлюциногенами неуточненное расстройство (292.9); расстройства, связанные с вдыхаемыми летучими веществами, такие как зависимость от вдыхаемых летучих веществ (304.60), злоупотребление вдыхаемыми летучими веществами (305.90), интоксикация вдыхаемыми летучими веществами (292.89), бред, вызванный вдыхаемыми летучими веществами, индуцированная вдыхаемыми летучими веществами стойкая деменция, индуцированное вдыхаемыми летучими веществами психотическое расстройство, индуцированное вдыхаемыми летучими веществами расстройство настроения, индуцированное вдыхаемыми летучими веществами неуточненное расстройство (292.9); связанные с никотином расстройства, такие как никотиновая зависимость (305.1), синдром отказа от никотина (292.0) и связанное с никотином неуточненное расстройство (292.9); связанные с приемом опиоидов расстройства, такие как опиоидная зависимость (304.00), злоупотребление опиоидами (305.50), опиоидная интоксикация (292.89), синдром отмены опиоидов (292.0), бред, вызванный интоксикацией опиоидами, индуцированное опиоидами психотическое расстройство, индуцированное опиоидами расстройство настроения, индуцированная опиоидами половая дисфункция, индуцированное опиоидами расстройство сна и связанное с опиоидами неуточненное расстройство (292.9); связанные с приемом фенциклидина (или средства, подобного фенциклидину) расстройства, такие как зависимость от фенциклидина (304.60), злоупотребление фенциклидином (305.90), интоксикация фенциклидином (292.89), бред, вызванный интоксикацией фенциклидином, индуцированное фенциклидином психотическое расстройство, индуцированное фенциклидином расстройство настроения, индуцированное фенциклидином тревожное расстройство и связанное с фенциклидином неуточненное расстройство (292.9); расстройства, связанные с приемом седативных, гипнотических или анксиолитических средств, такие как зависимость от седативных, гипнотических или анксиолитических средств (304.10), злоупотребление седативными, гипнотическими или анксиолитическими средствами (305.40), интоксикация седативными, гипнотическими или анксиолитическими средствами (292.89), синдром отмены седативных, гипнотических или анксиолитических средств (292.0), бред, вызванный интоксикацией седативными, гипнотическими или анксиолитическими средствами, бред, вызванный отменой седативных, гипнотических или анксиолитических средств, стойкая деменция, вызванная седативными, гипнотическими или анксиолитическими средствами, стойкая амнезия, вызванная седативными, гипнотическими или анксиолитическими средствами, психотическое расстройство, индуцированное седативными, гипнотическими или анксиолитическими средствами, расстройство настроения, индуцированное седативными, гипнотическими или анксиолитическими средствами, тревожное расстройство, индуцированное седативными, гипнотическими или анксиолитическими средствами, половая дисфункция, индуцированная седативными, гипнотическими или анксиолитическими средствами, расстройство сна, индуцированное седативными, гипнотическими или анксиолитическими средствами, и связанное с седативными, гипнотическими или анксиолитическими средствами неуточненное расстройство (292.9); расстройство, связанное с приемом нескольких веществ, такое как зависимость от нескольких веществ (304.80); и другие (или неизвестные) расстройства, связанные с приемом веществ, таких как анаболические стероиды, нитратные ингалируемые вещества и закись азота;

расстройства сна, включая первичные расстройства сна, такие как диссомнии, такие как первичная бессонница (307.42), первичная повышенная сонливость (307.44), нарколепсия (347), связанные с дыханием расстройства сна (780.59), расстройство сна, связанное с циркадными ритмами (307.45), и неуточненная диссомния (307.47); первичные расстройства сна, такие как парасомнии, такие как расстройство с кошмарными сновидениями (307.47), расстройство с ночными ужасами (307.46), хождение во сне (307.46) и неуточненная парасомния (307.47); расстройства сна, связанные с другим психическим расстройством, таким как бессонница, связанная с другим психическим расстройством (307.42), и повышенная сонливость, связанная с другим психическим расстройством (307.44); расстройство сна вследствие общего состояния здоровья и индуцированное психоактивными веществами расстройство сна, включая подтипы типа бессонницы, типа повышенной сонливости, типа парасомни и смешанного типа;

расстройства пищевого поведения, такие как первая анорексия (307.1), включая подтипы ограничивающего типа и типа компульсивного переедания/очищения; нейрогенная булимия (307.51), включая подтипы типа очищения и типа без очищения; ожирение; компульсивное переедание и неуточненное расстройство пищевого поведения (307.50);

аутизм (299.00); расстройство с дефицитом внимания/гиперактивное расстройство, включая подтипы расстройства с дефицитом внимания/гиперактивного расстройства комбинированного типа (314.01), расстройство с дефицитом внимания/гиперактивное расстройство преимущественно невнимательного типа (314.00), расстройство с дефицитом внимания/гиперактивное расстройство гиперактивного импульсивного типа (314.01) и неуточненное расстройство с дефицитом внимания/гиперактивное расстройство (314.9); гиперкинетическое расстройство; расстройства с нарушением поведения, такие как кондуктивное расстройство, включая подтипы детского типа (321.81), подросткового типа (312.82) и неустановленного возраста (312.89), вызывающее оппозиционное расстройство (313.81) и неуточненное расстройство с нарушением поведения и тикозные расстройства, такие как расстройство Туретта (307.23);

расстройства личности, включая подтипы параноидного расстройства личности (301.0), шизоидное расстройство личности (301.20), расстройство личности при шизофрении (301.22), расстройство личности с антисоциальным поведением (301.7), пограничное расстройство личности (301.83), истероидное расстройство личности (301.50), синдром нарциссизма (301.81), избегающее расстройство личности (301.82), зависимое расстройство личности (301.6), обсессивно-компульсивное расстройство личности (301.4) и неуточненное расстройство личности (301.9); и

половые дисфункции, включая расстройства сексуального влечения, такие как гипоактивное сексуальное влечение (302.71), и расстройство, связанное с сексуальным отвращением (302.79); расстройства, связанные с сексуальным возбуждением, такие как расстройство женского сексуального возбуждения (302.72) и эректильное расстройство у мужчин (302.72); расстройства, связанные с оргазмом, такие как расстройство оргазма у женщин (302.73), расстройство оргазма у мужчин (302.74) и преждевременная эякуляция (302.75); сексуальное болевое расстройство, такое как диспареуния (302.76) и вагинизм (306.51); неуточненная половая дисфункция (302.70); парафилии, такие как эксгибиционизм (302.4), фетишизм (302.81), фроттеризм (302.89), педофилия (302.2), сексуальный мазохизм (302.83), сексуальный садизм (302.84), трансвеститный фетишизм (302.3), вуайеризм (302.82) и неуточненная парафilia (302.9); расстройства половой идентичности, такие как расстройство половой идентичности у детей (302.6) и расстройство половой идентичности у подростков или взрослых людей (302.85); неуточненное половое расстройство (302.9).

Также предполагается, что соединения формулы (I) применимы для усиления когнитивной способности, включая как лечение нарушения когнитивной функции как таковой, так и лечение нарушения когнитивной функции при других заболеваниях, таких как шизофрения, биполярное расстройство, депрессия, другие психиатрические расстройства и психотические состояния, связанные с нарушением когнитивной функции.

В контексте настоящего изобретения термин "нарушение когнитивной функции" включает, например, нарушение когнитивных функций, включая внимание, ориентирование, расстройства обучения, памяти (т.е. расстройства памяти, амнезию, амнестические расстройства, синдром преходящей глобальной амнезии и связанное с возрастом нарушение памяти) и речевой функции; нарушение когнитивной функции в результате инсульта, болезни Альцгеймера, болезни Хантингтона, болезни Пика, связанной со СПИДом деменции или других состояний деменции, таких как многоинфарктная деменция, алкогольное слабоумие, связанная с гипотиреоидизмом деменция и деменция, связанная с другими дегенеративными расстройствами, такими как атрофия мозжечка и боковой амиотрофический склероз; другие острые или подострые состояния, которые могут вызывать снижение когнитивной функции, такие как травма с бредом или депрессией (состояния псевдодеменции), травма головы, связанное с возрастом снижение когнитивной функции, инсульт, нейродегенерация, индуцированные лекарственными средствами состояния, нейротоксичные средства, умеренное когнитивное нарушение, связанное с возрастом когнитивное нарушение, связанное с аутизмом когнитивное нарушение, синдром Дауна, когнитивная недостаточность, связанная с психозом и связанные с лечением после электрошока когнитивные расстройства; и дискинетические расстройства, такие как болезнь Паркинсона, индуцированный нейролептиками паркинсонизм и поздние дискинезии.

Терапию согласно настоящему изобретению также можно применять для улучшения памяти и/или когнитивных способностей у здоровых людей, у которых нет недостаточности когнитивных способностей и/или памяти.

Поэтому в следующем аспекте изобретение относится к соединению формулы (I), которое описано выше, или к его соли или сольвату для применения в терапии.

В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли или сольвату для применения при лечении состояния, при котором требуется агонизм мускаринового рецептора  $M_1$ .

В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы (I), которое описано выше, или его соли или сольвату для применения при лечении психотического расстройства. Изобретение также относится к соединению формулы (I), которое описано выше, или его соли или сольвату для применения при лечении нарушения когнитивной функции.

В другом аспекте изобретение относится к применению соединения формулы (I), которое описано выше, или его соли или сольвата в производстве лекарственного средства для лечения состояния, при котором требуется агонизм мускаринового рецептора  $M_1$ .

В другом аспекте изобретение относится к применению соединения формулы (I), которое описано выше, или его соли или сольвата в производстве лекарственного средства для лечения психотического расстройства. Изобретение также относится к применению соединения формулы (I), которое описано выше, или его соли или сольвата в производстве лекарственного средства для лечения нарушения когнитивной функции.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения состояния, при котором требуется агонизм мускаринового рецептора  $M_1$ , который включает введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (I), которое описано выше, или его соли или сольвата.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения психотического расстройства, который включает введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (I), которое описано выше, или его соли или сольвата. Изобретение также относится к способу лечения нарушения когнитивной функции, который включает введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (I), которое описано выше, или его соли или сольвата.

Соединения формулы (I) и их соли и сольваты также могут быть подходящими для комбинирования с другими активными средствами, такими как типичные и атипичные антипсихотические средства, стабилизаторы настроения, антидепрессанты, анксиолитические средства, лекарственные средства против экстрапирамидальных побочных эффектов и усилители когнитивной функции, чтобы обеспечить улучшенное лечение психотических расстройств.

Комбинированную терапию согласно изобретению проводят, например, по принципу использования дополнительного терапевтического введения. Под дополнительным введением подразумеваются непосредственно следующие друг за другом или перекрывающиеся введения каждого из компонентов в форме отдельных фармацевтических композиций или устройств. Указанную схему терапевтического введения двух или более терапевтических средств специалисты в данной области и в данном описании в общем называют дополняющими друг друга терапевтическими введениями; такая схема также известна как дополнительное терапевтическое введение. Любая или все схемы введения, при которых пациент получает отдельные, но непосредственно следующие друг за другом или перекрывающиеся терапевтические введения соединения формулы (I) или его соли или сольвата и по меньшей мере одного антипсихотического средства, стабилизатора настроения, антидепрессанта, анксиолитического средства, лекарственного средства против экстрапирамидальных побочных эффектов или усилителя когнитивной функции, входят в объем настоящего изобретения. В одном варианте дополнительного терапевтического введения, которое описано в данной публикации, состояние пациента обычно стабилизируют терапевтическим введением одного или нескольких соединений в течение определенного периода времени, и затем он получает введение другого компонента. Соединение формулы (I) или его соль или сольват могут быть введены в виде дополнительного терапевтического лечения пациентам, которым проводят введение по меньшей мере одного антипсихотического средства, стабилизатора настроения, антидепрессанта, анксиолитического средства, лекарственного средства против экстрапирамидальных побочных эффектов или усилителя когнитивной функции, но в объем изобретения также включено дополнительное терапевтическое введение по меньшей мере одного антипсихотического средства, стабилизатора настроения, антидепрессанта, анксиолитического средства, лекарственного средства против экстрапирамидальных побочных эффектов или усилителя когнитивной функции пациентам, которым проводят введение соединений формулы (I) или их солей или сольватов.

Комбинированную терапию согласно изобретению также можно вводить одновременно. Под одновременным введением подразумевают схему лечения, при которой отдельные компоненты вводят вместе, либо в форме одной фармацевтической композиции или устройства, содержащих или включающих оба компонента, либо в виде отдельных композиций или устройств, каждое из которых содержит один из компонентов, вводимых одновременно. Такие комбинации отдельных компонентов для одновременного комбинированного введения могут быть в форме состоящего из отдельных частей набора.

Поэтому в следующем аспекте изобретение относится к способу лечения психотического расстройства посредством дополнительного терапевтического введения соединений формулы (I) или их солей или сольватов пациенту, получающему терапевтическое введение по меньшей мере одного антипсихотического средства. В следующем аспекте изобретение относится к применению соединений формулы (I) или их солей или сольватов в производстве лекарственного средства для дополнительного терапевтического введения при лечении психотического расстройства у пациента, получающего терапевтическое введение по меньшей мере одного антипсихотического средства. Изобретение, кроме того, относится к соединениям формулы (I) или их солям или сольватам для применения для дополнительного терапевтического введения при лечении психотического расстройства у пациента, получающего терапевтическое введение по меньшей мере одного антипсихотического средства.

В следующем аспекте изобретение относится к способу лечения психотического расстройства посредством дополнительного терапевтического введения по меньшей мере одного антипсихотического средства пациенту, получающему терапевтическое введение соединений формулы (I) или их солей или сольватов. В следующем аспекте изобретение относится к применению по меньшей мере одного антипсихотического средства для производства лекарственного средства для дополнительного терапевтического введения при лечении психотического расстройства у пациента, получающего терапевтическое введение соединений формулы (I) или их солей или сольватов. Изобретение, кроме того, относится по меньшей мере к одному антипсихотическому средству для дополнительного терапевтического введения при лечении психотического расстройства у пациента, получающего терапевтическое введение соединений формулы (I) или их солей или сольватов.

В следующем аспекте изобретение относится к способу лечения психотического расстройства посредством одновременного терапевтического введения соединений формулы (I) или их солей или сольватов в сочетании по меньшей мере с одним антипсихотическим средством. Изобретение, кроме того, относится к применению комбинации соединений формулы (I) или их солей или сольватов и по меньшей мере одного антипсихотического средства в производстве лекарственного средства для одновременного терапевтического введения при лечении психотического расстройства. Изобретение, кроме того, относится к применению соединений формулы (I) или их солей в производстве лекарственного средства для одновременного терапевтического введения по меньшей мере с одним антипсихотическим средством при лечении психотического расстройства. Изобретение, кроме того, относится к применению по меньшей мере одного антипсихотического средства в производстве лекарственного средства для одновременного терапевтического введения с соединениями формулы (I) или их солями при лечении психотического расстройства.

В следующем аспекте изобретение относится к состоящему из частей набора для применения при лечении психотического расстройства, содержащему первую дозированную форму, содержащую соединения формулы (I) или их соли или сольваты, и одну или несколько дополнительных дозированных форм, каждая из которых содержит антипсихотическое средство для одновременного терапевтического введения.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения психотического расстройства посредством дополнительного терапевтического введения соединения согласно настоящему изобретению пациенту, получающему терапевтическое введение активного ингредиента, выбранного из группы, состоящей из стабилизатора настроения, антидепрессанта, анксиолитического средства, лекарственного средства против экстрапирамидальных побочных эффектов и усилителя когнитивной функции.

В следующем аспекте изобретение относится к применению соединения согласно настоящему изобретению в производстве лекарственного средства для дополнительного терапевтического введения для лечения психотического расстройства у пациента, получающего терапевтическое введение активного ингредиента, выбранного из группы, состоящей из стабилизатора настроения, антидепрессанта, анксиолитического средства, лекарственного средства против экстрапирамидальных побочных эффектов и усилителя когнитивной функции.

Изобретение также относится к применению соединения согласно настоящему изобретению для дополнительного терапевтического введения для лечения психотического расстройства у пациента, получающего терапевтическое введение активного ингредиента, выбранного из группы, состоящей из стабилизатора настроения, антидепрессанта, анксиолитического средства, лекарственного средства против экстрапирамидальных побочных эффектов и усилителя когнитивной функции.



В следующем аспекте изобретение относится к состоящему из частей набору для применения при лечении психотического расстройства, состоящему из первой дозированной формы, содержащей соединение согласно настоящему изобретению и одной или нескольких дополнительных дозированных форм, каждая из которых содержит активный ингредиент, выбранный из группы, состоящей из стабилизатора настроения, антидепрессанта, анксиолитического средства, лекарственного средства против экстрапирамидальных побочных эффектов и усилителя когнитивной функции для одновременного терапевтического введения.

Примеры антипсихотических лекарственных средств, которые могут быть применимы в настоящем изобретении, включают без ограничения:

- блокаторы натриевых каналов;
- смешанные антагонисты рецепторов 5HT/допамина;
- позитивные модуляторы mGluR5;
- антагонисты D3; антагонисты 5HT6;
- модуляторы никотиновых рецепторов альфа-7;
- ингибиторы переносчиков глицина GlyT1;
- частичные агонисты D2/антагонисты D3/антагонисты H3;
- модуляторы AMPA;
- антагонисты NK3, такие как осанетант и талнетант;
- атипичные антипсихотические средства, например клозапин, оланzapин, рисперидон, кветиапин, арипипразол, зипрасидон и амисульприд;
- бутирофеноны, такие как галоперидол, пимозид и дроперидол;
- фенотиазины, такие как хлорпромазин, тиоридазин, мезоридазин, трифлуоперазин, перфеназин, флуфеназин, трифлупромазин, прохлорперазин и ацетофеназин;
- тиоксанты, такие как тиотиксен и хлорпротиксен;
- тиенобензодиазепины; дibenзодиазепины; бензоксазолы; дibenзотиазепины; имидазолидиноны; бензизотиазолипиразины;
- триазин, такой как ламотригин; дibenзоксазепины, такие как локсапин;
- дигидроиндолоны, такие как молиндон; арипипразол; и
- их производные, которые обладают антипсихотической активностью.

Примеры торговых марок и поставщиков выбранных антипсихотических лекарственных средств, которые могут быть подходящими для применения в настоящем изобретении, включают:

- клозапин (доступный под торговой маркой CLOZARIL®, от Mylan, Zenith Goldline, UDL, Novartis);
- оланzapин (доступный под торговой маркой ZYPREXA®, от Lilly);
- зипрасидон (доступный под торговой маркой GEODON®, от Pfizer);
- рисперидон (доступный под торговой маркой RISPERDAL®, от Janssen);
- фумарат кветиапина (доступный под торговой маркой SEROQUEL®, от AstraZeneca);
- сертиндол (доступный под торговой маркой SERLECT®);
- амисульприд (доступный под торговой маркой SOLION®, от Sanofi-Synthelabo);
- галоперидол (доступный под торговой маркой HALDOL®, от Ortho-McNeil);
- деканоат галоперидола (доступный под торговой маркой HALDOL-decanoate®);
- лактат галоперидола (доступный под торговой маркой HALDOL® и INTENSOL®);
- хлорпромазин (доступный под торговой маркой THORAZINE®, от SmithKline Beecham (GSK));
- флуфеназин (доступный под торговой маркой PROLIXIN®, от Apothecon, Copley, Schering, Teva, и American Pharmaceutical Partners, Pasadena);
- деканоат флуфеназина (доступный под торговой маркой PROLIXIN-decanoate®);
- энантат флуфеназина (доступный под торговой маркой PROLIXIN®);
- гидрохлорид флуфеназина (доступный под торговой маркой PROLIXIN®);
- тиотиксен (доступный под торговой маркой NAVANE®, от Pfizer);
- гидрохлорид тиотиксена (доступный под торговой маркой NAVANE®);
- трифлуоперазин дигидрохлорид 10-[3-(4-метил-1-пиперазинил)пропил]-2-(трифторметил)фенстиазина (доступный под торговой маркой STELAZINE®, от SmithKline Beckman);
- перфеназин (доступный под торговой маркой TRILAFON®, от Schering);
- перфеназин и гидрохлорид амитриптилина (доступный под торговой маркой ETRAFON TRILAFON®);
- тиоридазин (доступный под торговой маркой MELLARIL®, от Novartis, Roxane, HiTech, Teva и Alpharma);
- молиндон (доступный под торговой маркой MOBAN®, от Endo);
- гидрохлорид молиндана (доступный под торговой маркой MOBAN®);
- локсапин (доступный под торговой маркой LOXITANE®, от Watson);
- гидрохлорид локсапина (доступный под торговой маркой LOXITANE®) и

сукцинат локсапина (доступный под торговой маркой LOXITANE®).

Кроме того, можно использовать бенперидол (Glanimon®), перазин (Taxilan®) или мелперон (Eunegran®).

Другие подходящие антипсихотические лекарственные средства включают промазин (доступный под торговой маркой SPARINE®), трифлурпромазин (доступный под торговой маркой VESPRIN®), хлорпротиксен (доступный под торговой маркой TARACTAN®), дроперидол (доступный под торговой маркой INAPSINE®), ацетофеназин (доступный под торговой маркой TINDAL®), прохлорперазин (доступный под торговой маркой COMPATINE®), метотримепразин (доступный под торговой маркой NOZINAN®), пипотиазин (доступный под торговой маркой PIPOTRIL®), илоперидон, пимозид и флу-пентиксол.

Антипсихотические лекарственные средства, перечисленные выше под торговыми марками, также могут быть получены от других поставщиков под другой торговой маркой.

В одном дополнительном аспекте изобретения подходящие антипсихотические средства включают оланзапин, рисперидон, кветиапин, арипипразол, галоперидол, клозапин, зипрасидон, талнетант и осанетант.

Стабилизаторы настроения, которые могут быть использованы для терапии согласно настоящему изобретению, включают препараты лития, вальпроат натрия/вальпроевую кислоту/дивалпроекс, карбамазепин, ламотригин, габапентин, топирамат, окскарбазепин и тиагабин.

Антидепрессантные лекарственные средства, которые могут быть использованы для терапии согласно настоящему изобретению, включают антагонисты серотонина, антагонисты CRF-1, ингибитор Cox-2/двойные антагонисты SSRI; тройные ингибиторы обратного захвата допамина/норадреналина/серотонина; антагонисты NK1; двойные антагонисты NK1 и NK2; двойные антагонисты NK1/SSRI; антагонисты NK2; агонисты серотонина (такие как рауволсцин, йохимбин и метоклопрамид); ингибиторы обратного захвата серотонина (такие как циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, флуоксамин, фемоксетин, индалпин, зимелдин, пароксетин и сертралин); двойные ингибиторы обратного захвата серотонина/норадреналина (такие как венлафаксин, ребоксетин, дулоксетин и милнаципран); ингибиторы обратного захвата норадреналина (такие как ребоксетин); трициклические антидепрессанты (такие как амитриптилин, кломипрамин, имипрамин, мапротилин, нортриптилин и тримипрамин); ингибиторы моноаминооксидазы (такие как изокарбоксазид, моклобемид, фенелзин и транилципромин); антагонисты 5HT3 (такие как, например, онансетрон и гранисетрон) и др. (такие как бупропион, аминптин, радафаксин, миансерин, мirtазапин, нефазодон и тразодон).

Анксиолитические средства, которые можно использовать для терапии согласно настоящему изобретению, включают антагонисты V1b, антагонисты 5HT7 и бензодиазепины, такие как алпразолам и лоразепам.

Лекарственные средства против экстрапирамидальных побочных эффектов, которые можно использовать для терапии согласно настоящему изобретению, включают антихолинергические средства (такие как бензтропин, бипериден, проциклидин и тригексифенидил), антигистамины (такие как дифенгидрамин) и допаминергические средства (такие как амантадин).

Усилители когнитивной функции, которые можно использовать для терапии согласно настоящему изобретению, включают, например, ингибиторы холинэстеразы (такие как такрин, донепезил, ривастигмин и галантамин), антагонисты Н3 и агонисты мускаринового рецептора M<sub>1</sub> (такие как цевимелин).

В одном варианте активным ингредиентом для применения в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению является атипичное антипсихотическое средство, например клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, арипипразол, зипрасидон или амисулприд.

В одном варианте активным ингредиентом для применения в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению является типичное антипсихотическое средство, например хлорпромазин, тиоридазин, мезоридазин, флуфеназин, перфеназин, прохлорперазин, трифлуоперазин, тиотиксин, галоперидол, трифлурпромазин, пимозид, дроперидол, хлорпротиксен, молиндон или локсапин.

В другом варианте активным ингредиентом для применения в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению является стабилизатор настроения, например препарат лития, вальпроат натрия/вальпроевая кислота/дивалпроекс, карбамазепин, ламотригин, габапентин, топирамат, окскарбазепин и тиагабин.

В другом варианте активным ингредиентом для применения в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению является антидепрессант, например агонист серотонина (такой как рауволсцин, йохимбин или метоклопрамид); ингибитор обратного захвата серотонина (такой как циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, флуоксамин, фемоксетин, индалпин, зимелдин, пароксетин или сертралин); двойной ингибитор обратного захвата серотонина/норадреналина (такой как венлафаксин, ребоксетин, дулоксетин или милнаципран); ингибиторы обратного захвата норадреналина (такие как ребоксетин); трициклические антидепрессанты (такие как амитриптилин, кломипрамин, имипрамин, мапротилин, нортриптилин или тримипрамин); ингибитор моноаминооксидазы (такой как изокарбоксазид, моклобемид, фенелзин или транилципромин) или другие средства (такие как бупропион, аминптин, радафаксин, миансерин,

миртазапин, нефазодон или тразодон).

В другом варианте активным ингредиентом для применения в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению является анксиолитическое средство, например бензодиазепин, такой как алпразолам или лоразепам.

Для применения в медицине соединения согласно настоящему изобретению обычно вводят в виде стандартной фармацевтической композиции. Поэтому настоящее изобретение в следующем аспекте относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), которое описано выше, или его соль или сольват и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтическая композиция может быть использована для лечения любого состояния, описанного в данной публикации.

Соединения формулы (I) могут быть введены любым обычным способом, например посредством перорального, парентерального (например, внутривенного), буккального, подъязычного, назального, ректального или трансдермального введения, и фармацевтические композиции соответственно адаптированы для такого введения.

Соединения формулы (I), которые описаны выше, и их соли или сольваты, которые являются активными при пероральном введении, могут быть приготовлены в виде жидкостей или твердых веществ, например сиропов, суспензий или эмульсий, таблеток, капсул и лепешек.

Жидкий препарат, как правило, будет состоять из суспензии или раствора соединения или соли или сольвата в подходящем жидкокомпоненте(ях), например в водном растворителе, таком как вода, этанол или глицерин, или в неводном растворителе, таком как полиэтиленгликоль или масло. Препарат также может содержать супенсирующий агент, консервант, корригент или краситель.

Композиция в форме таблетки может быть получена с использованием любого подходящего фармацевтического носителя(ей), обычно используемого для получения твердых препаратов. Примеры таких носителей включают стеарат магния, крахмал, лактозу, сахарозу и целлюлозу.

Композиция в форме капсулы может быть получена с использованием обычных способов инкарпуляирования. Например, гранулы, содержащие активный ингредиент, могут быть получены с использованием стандартных носителей и затем ими заполняют твердые желатиновые капсулы; альтернативно, может быть получена дисперсия или суспензия с использованием любого подходящего фармацевтического носителя(ей), например водных камедей, целлюлоз, силикатов или масел, и затем дисперсией или суспензией заполняют мягкую желатиновую капсулу.

Типичные парентеральные композиции состоят из раствора или суспензии соединения или соли или сольвата в стерильном водном носителе или парентерально приемлемом масле, например полиэтиленгликоле, поливинилпирролидоне, лецитине, арахисовом масле или кунжутном масле. Альтернативно, раствор можно подвергнуть лиофилизации и затем перерастворить подходящим растворителем непосредственно перед введением.

Композиции для назального введения обычно могут быть приготовлены в виде аэрозолей, капель, гелей и порошков. Аэрозольные препараты обычно содержат раствор или мелкодисперсную суспензию активного вещества в фармацевтически приемлемом водном или неводном растворителе и обычно поставляются в количестве, соответствующем однократной дозе или многократным дозам, в стерильной форме в герметичной емкости, которая может иметь форму картриджа или заправки для применения в распыляющем устройстве. Альтернативно, герметично закрытая емкость может представлять собой одно распыляющее устройство, такое как назальный ингалятор для однократной дозы или аэрозольный дозатор, снабженный дозирующим клапаном, который предназначен для высвобождения по одной дозе, пока содержимое емкости не будет израсходовано. Когда дозированная форма содержит аэрозольный дозатор, он будет содержать пропеллент, который может представлять собой сжатый газ, такой как сжатый воздух, или органический пропеллент, такой как фторхлоруглеводород. Аэрозольные дозированные формы также могут быть в виде насоса-распылителя.

Композиции, подходящие для буккального или подъязычного введения, включают таблетки, лепешки и пастилки, в которых активный ингредиент готовят в виде композиции с носителем, таким как сахар и аравийская камедь, трагакантовая камедь или желатин и глицерин.

Композиции для ректального введения обычно имеют форму суппозиториев, содержащих обычную основу для суппозиториев, такую как масло какао.

Композиции, подходящие для трансдермального введения, включают мази, гели и пластыри. Композиция может быть в виде стандартной лекарственной дозы, такой как таблетка, капсула или ампула.

Каждая стандартная доза для перорального введения содержит, например, от 1 до 250 мг (а для парентерального введения содержит, например, от 0,1 до 25 мг) соединения формулы (I) или его соли в расчете на свободное основание.

Соединения согласно изобретению, как правило, могут быть введены по схеме ежедневного введения дозы (для взрослого пациента), составляющей, например, в случае пероральной дозы от 1 до 500 мг, например от 10 до 400 мг, например от 10 до 250 мг или, в случае внутривенной, подкожной или внутримышечной дозы, от 0,1 до 100 мг, например от 0,1 до 50 мг, например от 1 до 25 мг соединения формулы (I) или его соли в расчете на свободное основание, при этом соединение вводят 1-4 раза в сутки. Соответственно соединения можно вводить непрерывно на протяжении периода терапии, например, в течение

недели или более.

Компонент или компоненты антипсихотического средства, используемые для дополнительной терапии согласно настоящему изобретению, в соответствующем случае также могут быть введены в форме основания или кислоты или, в подходящем случае, в форме соли или другого производного. Все сольваты и все альтернативные физические формы антипсихотического средства или средств или их солей или производных, которые описаны в данной публикации, включая без ограничения альтернативные кристаллические формы, аморфные формы и полиморфы, также входят в объем настоящего изобретения. В случае антипсихотического средства или средств формы и производные представляют собой, например, такие формы и производные, которые одобрены для терапевтического введения в виде монотерапии, включая указанные выше, но все ссылки на антипсихотические средства в данном описании включают все их соли или другие производные и все их сольваты и альтернативные физические формы.

В случае дополнительного терапевтического введения согласно изобретению соединения формулы (I) или соли или сольваты и антипсихотическое средство или средства или их соли, производные или сольваты могут быть введены в чистой форме, но каждый из компонентов будет, например, приготовлен в виде любой фармацевтически приемлемой и эффективной композиции, которая обеспечивает эффективные уровни соответствующего компонента в организме. Специалист в данной области может выбрать наиболее подходящие фармацевтические композиции для каждого компонента, и композиции могут быть в одной и той же форме или в разных формах для каждого компонента. Подходящие препараты включают без ограничения таблетки, капсулы, порошки, гранулы, лепешки, суппозитории, порошки для растворения или жидкие препараты, такие как пероральные или стерильные парентеральные растворы или суспензии.

В случае одновременного введения в виде комбинированной композиции соединений формулы (I) и антипсихотического средства или средств согласно изобретению соединения формулы (I) или их соли или сольваты и антипсихотическое средство или средства и их соли, производные или сольваты могут быть введены вместе в чистой форме, но объединенные компоненты будут, например, приготовлены в виде любой подходящей фармацевтически приемлемой и эффективной композиции, которая обеспечивает эффективные уровни каждого из компонентов в организме. Специалист в данной области может выбрать наиболее подходящие фармацевтические композиции для объединенных компонентов. Подходящие препараты включают без ограничения таблетки, подъязычные таблетки, буккальные композиции, капсулы, порошки, гранулы, лепешки, суппозитории, растворяющиеся порошки или жидкие препараты, такие как пероральные или стерильные парентеральные растворы или суспензии.

Чтобы обеспечить постоянство дополнительного введения композиции каждого из компонентов или комбинации компонентов имеют, например, стандартную лекарственную форму.

Термин "лечение" включает профилактику в тех случаях, когда возможно для соответствующего состояния(ий).

Способы биологического тестирования.

FLIPR-эксперименты на рецепторе M<sub>1</sub> для определения активности агониста/антагониста.

Соединения согласно изобретению характеризуют в функциональном анализе для определения их способности активировать внутриклеточный путь кальция в клетках CHO со стабильной экспрессией мускариновых рецепторов человека с использованием методики FLIPR (считывающее устройство для флуориметрической визуализации планшетов). Коротко, клетки CHO-M<sub>1</sub> высевали (20000/лунку) и давали возможность расти в течение ночи при 37°C. Среду удаляли и добавляли 30 мкл буфера для загрузки, содержащего краситель для определения кальция FLIPR 3 (Molecular Devices Co., Sunnyvale, CA) согласно инструкциям производителя. После инкубации при 37°C в течение 45-60 мин добавляли по 10 мкл буфера для анализа, содержащего тестируемые соединения, в каждую лунку планшета на приборе FLIPR. Регистрировали оцениваемый по кальцию ответ, чтобы определить агонизм. Затем планшеты инкубировали еще в течение 10-15 мин, затем добавляли 10 мкл буфера для анализа, содержащего ацетилхолин, в качестве агониста. Затем снова регистрировали оцениваемый по кальцию ответ, чтобы определить антагонизм соединения по отношению к ацетилхолину. Получали кривые зависимости "концентрация-ответ" как в случае агонизма, так и в случае антагонизма по отношению к рецепторам M<sub>1</sub> для каждого соединения. Результаты вносили в программу для анализа данных ActivityBase (ID Business Solution Inc., Parsippany, NJ), где кривые анализировали нелинейной подгонкой кривых и вычисляли получаемое соотношение pEC<sub>50</sub>/pIC<sub>50</sub>.

FLIPR-эксперименты на рецепторе M<sub>1</sub> для определения собственной агонистической активности.

Чтобы определить собственные активности соединений агонистов M<sub>1</sub>, соединения согласно изобретению характеризовали в FLIPR-экспериментах, проводимых на клетках U2OS с временной экспрессией мускариновых рецепторов M<sub>1</sub> человека. Коротко, клетки U2OS трансдуцировали вирусом M<sub>1</sub> BacMam (#) в суспензии 2×10<sup>5</sup> клеток/мл при соотношении вирусы/клетки 0,1% (об./об.). Отношение вирусов к клеткам определяли в отдельных экспериментах посредством функционального титрования до наиболее подходящего значения для измерения собственной активности частичных агонистов. После смешивания с вирусами в суспензии клетки высевали (10000/лунку) и давали возможность расти в течение ночи при

37°C. На следующий день осуществляли FLIPR-эксперименты, используя такой же протокол, как и протокол, описанный выше для клеток CHO-M<sub>1</sub>. Результаты вносили в программу для анализа данных ActivityBase, где кривые анализировали нелинейной подгонкой кривых и вычисляли полученные значения pEC<sub>50</sub>. Собственные активности агонистических соединений рассчитывали в виде процента от максимального ответа FLIPR, индуцированного ацетилхолином, добавляемым в качестве контроля на тех же планшетах, и значения выражали в виде дроби от 0 до 1.

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

Приведенные в качестве примеров соединения имеют значение pEC<sub>50</sub>>6,0 в случае мускаринового рецептора M<sub>1</sub> и собственную активность >0,5.

FLIPR-эксперименты на рецепторе M<sub>2-5</sub>, чтобы определить избирательность по отношению к подтипу рецептора.

Чтобы определить избирательность соединений согласно изобретению по отношению к другим подтипам мускариновых рецепторов, соединения характеризовали в FLIPR-экспериментах на клетках CHO со стабильной экспрессией мускариновых рецепторов человека, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> или M<sub>5</sub>. В случае рецепторов M<sub>2</sub> и M<sub>4</sub> химерный G-белок Gq15 также коэкспрессировался для сопряжения рецепторов путем передачи сигнала кальция. Коротко, клетки высевали (20000/лунку) и давали им возможность расти в течение ночи при 37°C. На следующий день проводили FLIPR-эксперимент, используя такой же протокол, как протокол, описанный выше для клеток CHO-M<sub>1</sub>. Результаты вносили в программу для анализа данных ActivityBase, где кривые анализировали нелинейной подгонкой кривых и вычисляли полученные значения pEC<sub>50</sub>/pIC<sub>50</sub>.

Приведенные в качестве примеров соединения являются избирательными по отношению к рецептору M<sub>1</sub> по сравнению с рецепторами M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> и M<sub>5</sub>, типичная избирательность (отношение значений pEC<sub>50</sub>) является ≥10-кратной и в некоторых случаях ≥100-кратной.

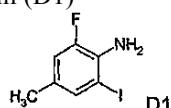
Изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими не ограничивающими примерами.

MDAP относится к контролируемой по массе автоматизированной очистке с использованием обращенно-фазовой хроматографии на неподвижной фазе C18, элюируемой смесью ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота.

SCX относится к ионообменной смоле с функциональными группами сульфоновой кислоты, поставляемой Varian.

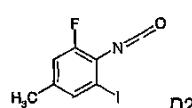
Все реакции либо были осуществлены в атмосфере аргона, либо могут быть осуществлены в атмосфере аргона, если не оговорено особо (например, реакции гидрирования).

Описание 1. 2-Фтор-6-йод-4-метиланилин (D1)



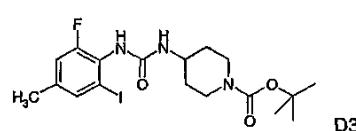
Раствор 2-фтор-4-метиланилина (1,0 г, 8 ммоль) (приобретенного из Avocado, Lancaster или Aldrich) в ледяной уксусной кислоте (10 мл) обрабатывали тригидратом ацетата натрия (2,2 г, 16 ммоль), затемmonoхлоридом йода (1,3 г). Через 30 мин при комнатной температуре добавляли водный раствор бикарбоната натрия/сульфита натрия и диэтиловый эфир и органическую фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>), упаривали и подвергали хроматографии на диокside кремния, элюируя 0-30% этилацетатом в гексане, получая указанное в заголовке соединение, 370 мг.

Описание 2. 1-Фтор-3-йод-2-изоцианато-5-метилбензол (D2)



Смесь 2-фтор-6-йод-4-метиланилина (D1) (370 мг, 1,5 ммоль), трифосгена (150 мг, 0,05 ммоль) и диоксана (3 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч 15 мин, затем охлаждали и упаривали, получая неочищенное указанное в заголовке соединение.

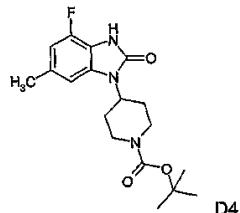
Описание 3. 1,1-Диметилэтил-4-({[(2-фтор-6-йод-4-метилфенил)амино]карбонил}амино)-1-пиперидинкарбоксилат (D3)



Смесь неочищенного 1-фтор-3-йод-2-изоцианато-5-метилбензола из описания D2, 4-амино-1-N-Вос-пиперидина (200 мг, 1 ммоль) и дихлорметана (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем непосредственно очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% метанолом

в дихлорметане. Последующая очистка с использованием MDAP (контролируемая по массе автоматизированная очистка) давала указанное в заголовке соединение, 300 мг.

Описание 4. 1,1-Диметилэтил-4-(4-фтор-6-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-1-ил)-1-пиперидинкарбоксилат (D4)

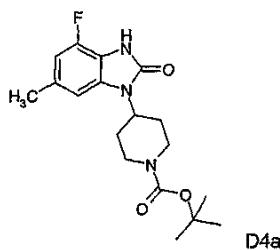


В атмосфере аргона смесь 1,4-диоксана (3 мл), дихлорида 1,1'-бис-(дифенилfosфино)ферроцен палладия (10% моль, 0,0623 ммоль, ~50 мг), Na<sup>t</sup>BuO (2 экв., 1,26 ммоль, 121 мг) обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин при комнатной температуре и добавляли 1,1-диметилэтил-4-([(2-фтор-6-йод-4-метилфенил)амино]карбонил}амино)-1-пиперидинкарбоксилат (D3) (1 экв., 0,623 ммоль, 300 мг) при комнатной температуре и смесь кипятили с обратным холодильником при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, вливали в NH<sub>4</sub>Cl (насыщенный раствор) и полученный водный раствор многократно экстрагировали этилацетатом; органические фазы объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель выпаривали, получая неочищенное соединение (250 мг), которое очищали с использованием MDAP, получая указанное в заголовке соединение, 30 мг, 11%.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ: 1,44 (9Н, с), 1,68 (2Н, д уширенный), 2,20 (2Н, дddd), 2,32 (3Н, с), 2,85 (2Н, с уширенный), 4,05 (2Н, м уширенный), 4,30 (1Н, м уширенный), 6,72 (1Н, д), 6,90 (1Н, с), 11,3 (1Н, с уширенный).

Описание 4а. Способ получения в увеличенном масштабе.

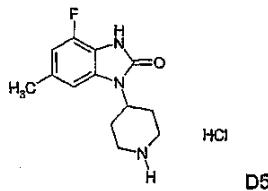
1,1-Диметилэтил-4-(4-фтор-6-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-1-ил)-1-пиперидинкарбоксилат (D4a)



В атмосфере аргона бис-(3,5,3',5'-диметоксибензилиденациетон)палладий (0) (6% моль, 1,1 ммоль, 0,9 г), 1,1'-бис-(дифенилfosфино)ферроцен (6 мол.%, 0,61 г), Na<sup>t</sup>BuO (2 экв., 36 ммоль, ~3,5 г) растворяли в 1,4-диоксане (40 мл) и систему продували аргоном. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и при комнатной температуре добавляли 1,1-диметилэтил-4-([(2-бром-6-фтор-4-метилфенил)амино]карбонил}амино)-1-пиперидинкарбоксилат (D32) (7,7 г, 17,9 ммоль) и смесь нагревали до 80°C в течение 1,5 ч и затем до 100°C еще в течение 2 ч; затем смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и полученную органическую fazу промывали водой и насыщенным раствором соли. Органическую fazу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель выпаривали, получая сырой продукт, который очищали хроматографией (этилацетат/n-гексан), получая указанное в заголовке соединение, 4,3 г, 70%, бледно-серое твердое вещество.

M<sup>+</sup>-H=348.

Описание 5. Гидрохлорид 4-фтор-6-метил-1-(4-пиперидинил)-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она (D5)

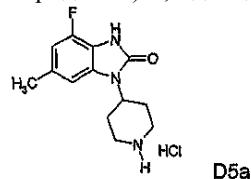


1,1-Диметилэтил-4-(4-фтор-6-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-1-ил)-1-пиперидинкарбоксилат D4 (0,072 ммоль, 25 мг) растворяли в дихлорметане (5 мл) и обрабатывали HCl (3 мл 4 М раствора в 1,4-диоксане) при комнатной температуре; смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривали, получая указанное в заголовке соединение, моногидрохлоридную соль.

M<sup>+</sup>+H=250.

Описание 5а. Способ получения в увеличенном масштабе.

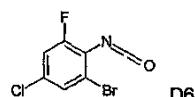
Гидрохлорид 4-фтор-6-метил-1-(4-пиперидинил)-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она (D5а)



1,1-Диметилэтил-4-(4-фтор-6-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-1-ил)-1-пиперидинкарбоксилат (~12,3 ммоль, 4,3 г) (D4а) растворяли в смеси дихлорметан/метанол (50 мл/20 мл) и обрабатывали HCl (10 экв., 0,123 моль, ~30 мл 4 М раствора в 1,4-диоксане) при комнатной температуре; смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривали и полученное твердое вещество растирали в диэтиловом эфире, получая указанное в заголовке соединение (3,5 г, примерно 12,3 ммоль коричневого твердого вещества) в виде моногидрохлоридной соли.

$M^+ + H = 250$ .

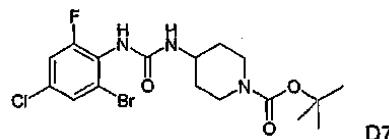
Описание 6. 1-Бром-5-хлор-3-фтор-2-изоцианатобензол (D6)



2-Бром-4-хлор-6-фторанилин (5 ммоль, 1,125 г), бис-(трихлорметил)карбонат (1,7 ммоль, 0,50 г) и 1,4-диоксан (10 мл) смешивали вместе и смесь нагревали до 100°C в течение 15 мин; затем смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали, получая смесь продуктов (2,2 г), содержащую указанное в заголовке соединение.

$M^+ + MeO = 283$  (ЖХ-МС в метаноле).

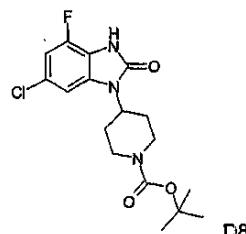
Описание 7. 1,1-Диметилэтил-4-({[(2-бром-4-хлор-6-фторфенил)амино]карбонил}амино)-1-пиперидинкарбоксилат (D7)



1-Бром-5-хлор-3-фтор-2-изоцианатобензол (D6) (4,4 ммоль, 1,1 г) и 1,1-диметилэтил-4амино-1-пиперидинкарбоксилат (1 экв., 4,4 ммоль, 0,88 г) смешивали вместе. К смеси добавляли дихлорметан (5 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли ТГФ (5 мкл) при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем растворитель выпаривали и полученный сырой продукт очищали хроматографией, получая указанное в заголовке соединение, 0,6 г, 30%.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ: 1,26 (2H, м), 1,39 (9H, с), 1,77 (2H, дд), 2,86 (2H, с уширенный), 3,60 (1H, м), 4,03 (2H, д), 6,48 (1H, д), 7,59 (1H, дд), 7,65 (1H, т), 7,78 (1H, с).

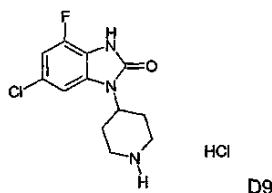
Описание 8. 1,1-Диметилэтил-4-(6-хлор-4-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-1-ил)-1-пиперидинкарбоксилат (D8)



В атмосфере аргона 1,1-диметилэтил-4-({[(2-бром-4-хлор-6-фторфенил)амино]карбонил}амино)-1-пиперидинкарбоксилат (D7) (1,09 ммоль, 0,493 г), 1,4-диоксан (4,4 мл), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,05 экв., 0,054 ммоль, 50 мг), BINAP (0,055 экв., 0,059 ммоль, 37 мг), Na<sup>+</sup>BuO (1,5 экв., 1,63 ммоль, 157 мг) смешивали вместе и нагревали до 80°C в атмосфере аргона в течение 4 дней. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой и полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом. Растворитель выпаривали и сырой продукт очищали с помощью MDAP. Фракции собирали и растворитель выпаривали, получая указанное в заголовке соединение, 15 мг, 3%.

$M^+ - H = 368$ .

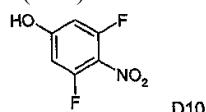
Описание 9. Гидрохлорид 6-хлор-4-фтор-1-(4-пиперидинил)-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она (D9)



1,1-Диметилэтил-4-(6-хлор-4-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-1-ил)-1-пиперидинкарбоксилат (D8) (0,203 ммоль, 75 мг) и HCl (233 мкл 4 М раствора в 1,4-диоксане) смешивали вместе и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривали, получая указанное в заголовке соединение, моногидрохлоридную соль, полное превращение.

$M^+ + H = 270$ .

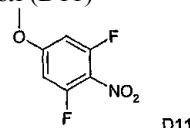
Описание 10. 4-Нитро-3,5-дифторфенол (D10)



Раствор 3,5-дифторфенола (1,3 г, 10 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C обрабатывали азотной кислотой (70%, 0,7 мл, 10 ммоль). Охлаждающую баню убирали и после 30 мин при комнатной температуре раствор промывали водой, затем сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 20-50% этилацетатом в гексане, получая указанное в заголовке соединение, 440 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ: 6,7 (2H, д) и 11,8 (1H, ушир.с).

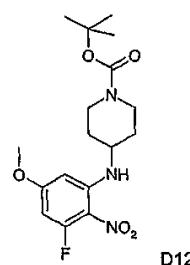
Описание 11. 4-Нитро-3,5-дифторанизол (D11)



Смесь 4-нитро-3,5-дифторфенола (D10) (440 мг, 2,5 ммоль), карбоната калия (600 мг, 4,6 ммоль), йодметана (1 мл) и диметилформамида (5 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем добавляли этилацетат и воду и раствор промывали водой, затем сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали, получая указанное в заголовке соединение, бледно-коричневое масло, 370 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ: 3,9 (3H, с) и 7,1 (2H, д).

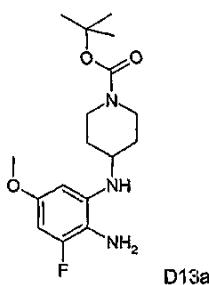
Описание 12. 1,1-Диметилэтил-4-[{(2-нитро-3-фтор-5-метоксифенил)амино]пиперидинкарбоксилат (D12)



4-Нитро-3,5-дифторанизол (D11) (370 мг, 2 ммоль) растворяли в безводном диметилформамиде (3 мл) и диизопропилэтиламине (0,4 мл) и при комнатной температуре добавляли 1,1-диметилэтил-4-амино-1-пиперидинкарбоксилат (400 мг, 2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду и этилацетат. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали и остаток кристаллизовали из диэтилового эфира, получая указанное в заголовке соединение, 380 мг.

$M^- + H = 368$ .

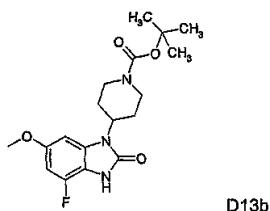
Описание 13a. 1,1-Диметилэтил-4-[(2-амино-3-фтор-5-метоксифенил)амино]-1-пиперидинкарбоксилат (D13a)



1,1-Диметилэтил-4-[(2-амино-3-фтор-5-метоксифенил)амино]пиперидинкарбоксилат (D12) (380 мг, 1 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл) и добавляли никель Ренея (50% водная суспензия, 1 мл) при комнатной температуре; смесь нагревали до 40°C и по каплям добавляли моногидрат гидразина (0,5 мл). Спустя еще 30 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и растворитель выпаривали. Продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 20-50% этилацетатом в гексане, получая указанное в заголовке соединение, 250 мг.

$M^+ - H = 340$ .

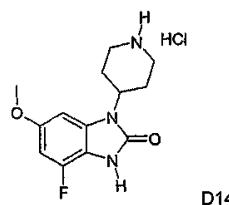
Описание 13b. 1,1-Диметилэтил-4-(4-фтор-6-метокси-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-1-ил)-1-пиперидинкарбоксилат (D13b)



Смесь 1,1-диметилэтил-4-[(2-амино-3-фтор-5-метоксифенил)амино]-1-пиперидинкарбоксилата (D13a) (230 мг, 0,7 ммоль), карбонилдиимида (150 мг, 1,0 ммоль) и тетрагидрофурана (6 мл) нагревали в течение 1 ч при 50°C, затем распределяли между дихлорметаном и водой. Органический слой очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% метанолом в дихлорметане, содержащем 0,2 М аммиак, получая указанное в заголовке соединение в виде белых кристаллов, 47%, 120 мг.

$M^+ - H = 364$ .

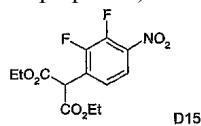
Описание 14. Гидрохлорид 4-фтор-6-метокси-1-(4-пиперидинил)-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она (D14)



1,1-Диметилэтил-4-(4-фтор-6-метокси)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-1-ил)-1-пиперидинкарбоксилат (D13b) (120 мг, 0,33 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл) и дихлорметане (1 мл) и обрабатывали HCl (4 М в 1,4-диоксане, 1 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем упаривали, получая указанное в заголовке соединение, 100 мг.

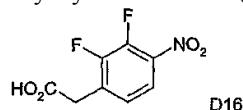
$M^+ - H = 266$ .

Описание 15. Диэтил-2-(2,3-дифтор-4-нитрофенил)малонат (D15)



К диэтилмалонату (5,1 г, 32 ммоль) в N-метилпирролидоне (50 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (1,6 г×60% в масле), затем 2,3,4-трифторнитробензол (5,4 г, 31 ммоль) в дополнительном количестве N-метилпирролидона (10 мл) при 20°C. После 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь вливали в водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Сушка ( $MgSO_4$ ), упаривание и хроматография 10% образца продукта (20 г диоксида кремния, 0-25% этилацетат в гексане) давали 0,5 г смеси 1:1 указанного в заголовке соединения и диэтил-2-(2,3-дифтор-4-нитрофенил)малоната, которую непосредственно использовали для получения D16.

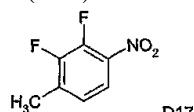
<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ: 1,2 (6H, м), 4,2 (4H, м), 5,45 и 5,6 (1H, 2c), 7,5 и 7,8 (1H, 2m), 8,1 (1H, м).  
Описание 16. 2,3-Дифтор-4-нитрофенилуксусная кислота (D16)



Смесь диэтил-2-(2,3-дифтор-4-нитрофенил)малоната и диэтил-2-(2,3-дифтор-6-нитрофенил)малоната из D15 (0,5 г) нагревали с 11 М хлористо-водородной кислотой (5 мл) с обратным холодильником в течение ночи, затем упаривали, получая 320 мг указанного в заголовке соединения (бледно-желтое твердое вещество) в виде смеси 1:1 с 2,3-дифтор-6-нитрофенилуксусной кислотой.

M<sup>-</sup>CO<sub>2</sub>H=172.

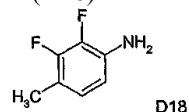
Описание 17. 2,3-Дифтор-4-нитротолуол (D17)



Смесь 2,3-дифтор-4-нитрофенилуксусной кислоты и 2,3-дифтор-6-нитрофенилуксусной кислоты из D16 (13,5 г) растворяли в диметилформамиде (100 мл) и добавляли карбонат калия (8,5 г). После перемешивания при 50°C в течение 30 мин охлажденный раствор распределяли между водным раствором хлористо-водородной кислоты и гексана. Сушка (MgSO<sub>4</sub>), упаривание и хроматография (0-5% этилацетат в гексане, колонка с 70 г диоксида кремния) давали 3,2 г смеси 3:1 указанного в заголовке соединения и 2,3-дифтор-6-нитротолуола.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ: 2,4 и 2,5 (3H, м), 7,3 и 7,6 (1H, 2m), 7,9 (1H, м).

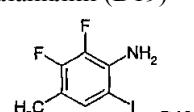
Описание 18. 2,3-Дифтор-4-метиланилин (D18)



Смесь 2,3-дифтор-4-аминотолуола и 2,3-дифтор-6-нитротолуола из D17 (3,2 г, 18 ммоль) растворяли в этаноле (50 мл) и добавляли никель Ренея (5 мл×50% водная суспензия). Смесь нагревали до 40°C и порциями в течение 30 мин добавляли гидрат гидразина (3,7 мл, 74 ммоль). После выдерживания еще в течение 1 ч при 40°C смесь охлаждали, фильтровали и упаривали и остаток распределяли между дихлорметаном и водой при pH 9. Сушка (MgSO<sub>4</sub>), упаривание и хроматография (0-25% этилацетат в гексане) давали 240 мг указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ: 2,5 (3H, м), 5,2 (2H, ушир.с), 6,4 (1H, м), 6,7 (1H, м).

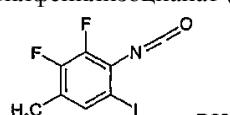
Описание 19. 2,3-Дифтор-6-йод-4-метиланилин (D19)



Раствор 2,3-дифтор-4-метиланилина (D19) (240 мг, 1,7 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (2 мл) обрабатывали тригидратом ацетата натрия (440 мг, 3,2 ммоль), затемmonoхлоридом йода (300 мг, 1,8 ммоль). После 30-минутного периода времени при комнатной температуре добавляли водный раствор бикарбоната натрия/сульфита натрия и диэтиловый эфир и органическую fazу сушили (MgSO<sub>4</sub>) и упаривали, получая указанное в заголовке соединение, темно-красная смола (72%), 330 мг.

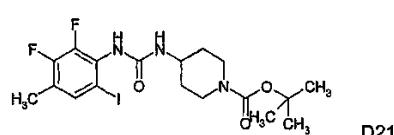
<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ: 2,1 (3H, с), 5,2 (2H, ушир.с), 7,3 (1H, д).

Описание 20. 2,3-Дифтор-6-йод-4-метилфенилизоцианат (D20)



Смесь 2,3-дифтор-6-йод-4-метиланилина D19 (330 мг, 1,2 ммоль), трифосгена (150 мг, 0,5 ммоль) и диоксана (5 мл) нагревали при 100°C в течение 15 мин, затем охлаждали и упаривали, получая неочищенное указанное в заголовке соединение, непосредственно используемое на следующей стадии.

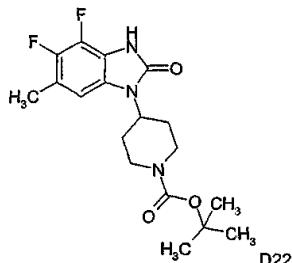
Описание 21. 1,1-Диметилэтан-4-({[(2,3-дифтор-6-йод-4-метилфенил)амино]карбонил}амино)-1-пиперидинкарбонилат (D21)



Смесь неочищенного 2,3-дифтор-6-йод-4-метилфенилизоцианата из D20, 4-амино-1-N-Вос-пиперидина (480 мг) и дихлорметана (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем упаривали и непосредственно очищали хроматографией на силикагеле, 20 г, элюируя 10-50% этил-ацетатом в гексане, получая указанное в заголовке соединение, 300 мг.

$M^+H=494$ .

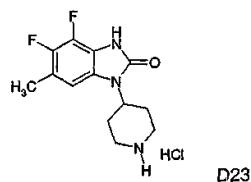
Описание 22. 1,1-Диметилэтил-4-(4,5-дифтор-6-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-1-ил)-1-пиперидинкарбоксилат (D22)



1,2-Диметилэтил-4-({[(2,3-дифтор-6-йод-4-метилфенил)амино]карбонил}амино)-1-пиперидинкарбоксилат D21 растворяли в 1 мл диоксана. В атмосфере аргона смесь 1,4-диоксана (3 мл),  $Pd_2dba_3$  (35 мг, 0,4 ммоль),  $Na^+BuO$  (120 мг, 1,20 ммоль) и 1,1'-бис-(дифенилfosфино)ферроцена (21 мг, 0,4 ммоль) перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре и затем добавляли 1,1-диметилэтил-4-({[(2,3-дифтор-6-йод-4-метилфенил)амино]карбонил}амино)-1-пиперидинкарбоксилат D21 (300 мг) и смесь нагревали при  $80^\circ C$  в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили  $NH_4Cl$  (насыщенный раствор) и экстрагировали этилацетатом. Сушка ( $MgSO_4$ ), упаривание и кристаллизация из диэтилового эфира давали 150 мг указанного в заголовке соединения.

$M^+H=366$ .

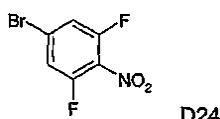
Описание 23. Гидрохлорид 4,5-дифтор-6-метил-1-(4-пиперидинил)-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она (D23)



1,1-Диметилэтил-4-(4,5-дифтор-6-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-1-ил)-1-пиперидинкарбоксилат D22 (150 мг, 0,4 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и обрабатывали  $HCl$  в 1,4-диоксане (1 мл×4 М) при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем растворитель упаривали, получая указанное в заголовке соединение, 120 мг.

$M^+H=268$ .

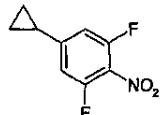
Описание 24. 5-Бром-1,3-дифтор-2-нитробензол (D24)



К суспензии тетрагидрата пербората натрия (1,78 ммоль, 0,27 г) в 10 мл уксусной кислоты, перемешиваемой при  $65^\circ C$ , в течение 1 ч по каплям добавляли раствор (4-бром-2,6-дифторфенил)амина (1,78 ммоль, 0,42 г, 1 экв.) в 5 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь нагревали при  $65^\circ C$  в течение 3 дней. Снова добавляли тетрагидрат пербората натрия (2 экв., 3,56 ммоль, 0,54 г). Через 3 ч снова добавляли тетрагидрат пербората натрия (1 экв., 1,78 ммоль, 0,27 г). Снова добавляли дополнительное количество тетрагидрата пербората натрия (3 экв., 5,34 ммоль, 0,81 г). Затем реакционную смесь оставляли в течение ночи при  $70^\circ C$  с обратным холодильником и в атмосфере аргона. Затем раствор охлаждали до комнатной температуры и вливали в лед и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы промывали водой и насыщенным раствором соли. Органическую фазу сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и органический растворитель удаляли при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали хроматографией на диокside кремния (этилацетат - 4%, н-гексан - 96%), получая указанное в заголовке соединение, 0,29 г, 68%.

$^1H$  ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц)  $\delta$ : 7,964 (2H, д).

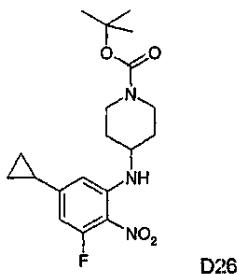
## Описание 25. 5-Циклопропил-1,3-дифтор-2-нитробензол (D25)



5-Бром-1,3-дифтор-2-нитробензол (D24, 560 мг, 2,35 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (1 экв., 2,35 ммоль, 0,2 г), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3 экв., 7,1 ммоль, 1,50 г), NaBr (1 экв., 2,35 ммоль, 0,24 г) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (280 мг) добавляли к 3 мл безводного толуола и смесь нагревали микроволновым излучением при 160°C в течение 40 мин. Затем смесь вливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель выпаривали, получая 660 мг коричневого сырого продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (5-20% диэтиловый эфир - 40-60° петролейный эфир), получая указанное в заголовке соединение в виде желтого масла, 300 мг, 64%.

<sup>1</sup>H ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 400 МГц) δ: 1,37 (2H, м), 1,60 (2H, м), 2,55 (1H, м), 7,71 (2H, д).

## Описание 26. 1,1-Диметилэтил-4-[(5циклопропил-3-фтор-2-нитрофенил)амино]-1-пиперидинкарбоксилат (D26)

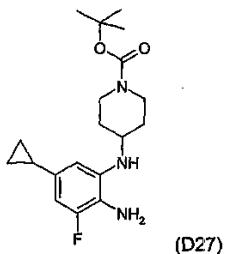


D26

К раствору 1,1-диметилэтил-4-амино-1-пиперидинкарбоксилата (1 экв., 1,51 ммоль, 302 мг) в безводном диметилформамиде (10 мл) добавляли дизопропилэтиламин (1 экв., 1,51 ммоль, 0,26 мл) и 5-циклопропил-1,3-дифтор-2-нитробензол (D25, 1 экв., 1,51 ммоль, 300 мг) при комнатной температуре и смесь перемешивали в атмосфере аргона при 120°C в течение ночи. Затем неочищенную смесь охлаждали до комнатной температуры и вливали в воду (10 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (3×100 мл) и органические слои объединяли и поочередно промывали водой и насыщенным раствором соли (5×100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель выпаривали, получая неочищенное соединение, которое очищали хроматографией (30% этилацетат/н-гексан 60%), получая указанное в заголовке соединение, 300 г, 0,79 ммоль, 52%.

M<sup>+</sup>-H=378.

## Описание 27. 1,1-Диметилэтил-4-[(2-амино-5-циклопропил-3-фторфенил)амино]-1-пиперидинкарбоксилат (D27)

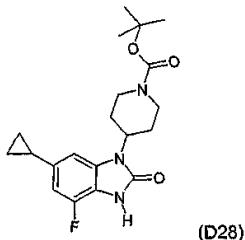


(D27)

1,1-Диметилэтил-4-[(5-циклопропил-3-фтор-2-нитрофенил)амино]-1-пиперидинкарбоксилат (D26, 0,8 ммоль, 300 мг) растворяли в MeOH (15 мл) и восстанавливали в устройстве THALIS H-CUBE (приобретенном из Asynt), используя палладиевый картридж. Способ давал 280 мг указанного в заголовке соединения, полное превращение.

M<sup>+</sup>-COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>=250.

## Описание 28. 1,1-Диметилэтил-4-(6-циклопропил-4-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-1-ил)-1-пиперидинкарбоксилат (D28)

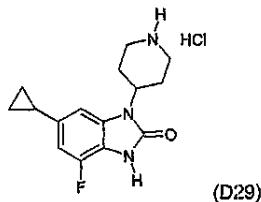


(D28)

1,1-Диметилэтил-4-[(2-амино-5-циклогексил-3-фторфенил)амино]-1-пиперидинкарбоксилат (D27, 0,80 ммоль, 280 мг) растворяли в 4 мл тетрагидрофурана и при комнатной температуре добавляли CDI (1,1'-оксометандиил)-бис-1Н-имидазол (2,5 экв., 2,0 ммоль, 0,33 г) и смесь перемешивали при 50°C в течение ночи в атмосфере аргона. Добавляли дополнительное количество CDI (1 экв., 0,13 г, 0,80 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником еще в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель выпаривали, получая неочищенное соединение, которое очищали хроматографией (этилацетат (50) - н-гексан (50)), получая указанное в заголовке соединение, 102 мг, 36%.

$M^+H=374$ .

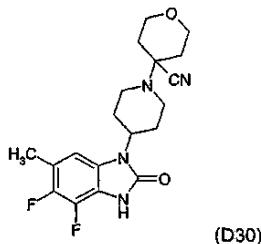
Описание 29. Гидрохлорид 6-циклогексил-4-фтор-1-(4-пиперидинил)-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она (D29)



1,1-Диметилэтил-4-(6-циклогексил-4-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-1-ил)-1-пиперидинкарбоксилат (D28, 0,28 ммоль, 107 мг) растворяли в 1 мл дихлорметана и обрабатывали HCl (1 мл 4 М раствора в 1,4-диоксане) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель выпаривали, получая указанное в заголовке соединение, 100 мг, 0,32 ммоль, полное превращение.

$M^+H=276$ .

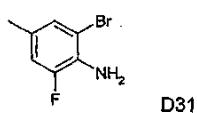
Описание 30. 4,5-Дифтор-6-метил-1-[1-(4-цианотетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он (D30)



Гидрохлорид 4,5-дифтор-6-метил-1-(4-пиперидинил)-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она (D23, 90 мг, 0,3 ммоль) превращали в свободное основание, используя SCX, и затем смешивали с тетрагидро-4Н-пиран-4-оном (100 мг, 1,2 ммоль), цианогидрином ацетона (100 мг, 1,2 ммоль), сульфатом магния (0,33 г) и диметилацетамидом (1 мл). Смесь перемешивали в медленном потоке аргона при 60°C в течение ночи, затем распределяли между водой и дихлорметаном. Сушка, упаривание и кристаллизация из диэтилового эфира давали указанное в заголовке соединение, 70 мг.

$^1H$  ЯМР (ДМСО, 400 МГц)  $\delta$ : 1,6-1,8 (4Н, м), 2,1-2,4 (8Н, м), 2,3 (3Н, д), 3,2-3,5 (4Н, м), 3,9 (1Н, д), 4,2 (1Н, м), 7,0 (1Н, м).

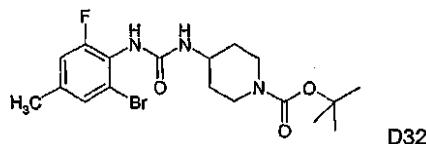
Описание 31. 2-Бром-6-фтор-4-метиланилин (D31)



Перемешиваемый раствор 4-метил-2-фторанилина (15 г, 0,12 моль) в уксусной кислоте (120 мл) при 15°C в атмосфере аргона порциями в течение 20 мин обрабатывали твердым N-бромсукцинимидом (24 г, 0,135 моль), затем давали возможность нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×300 мл). Объединенный экстракт промывали водой (2×500 мл), затем избыtkом 10% раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (400 мл). Раствор в этилацетате сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде темно-красного масла (24,0 г, 98%).

$^1H$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц)  $\delta$ : 2,22 (3Н, с), 3,95 (2Н, шир.c), 6,78 (1Н, д), 7,02 (1Н, с).

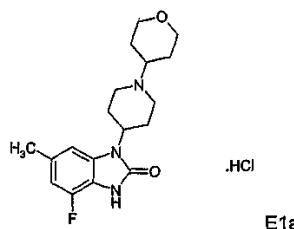
Описание 32. 1,1-Диметилэтил-4-({[(2-бром-6-фтор-4-метилфенил)амино]карбонил}амино)-1-пиперидинкарбоксилат (D32)



2-Бром-6-фтор-4-метиланилин (5,2 г, 25,5 ммоль) (D31) растворяли в 1,4-диоксане (40 мл) и при комнатной температуре добавляли бис-(трихлорметил)карбонат (9,3 ммоль, ~2,7 г) и смесь нагревали до 60°C в течение 15 мин и затем температуру доводили до 100°C еще в течение 15 мин. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и растворитель полностью выпаривали; сырой продукт перерасторяли в дихлорметане (40 мл) и очень медленно при комнатной температуре добавляли 1,1-диметилэтил-4-амино-1-пиперидинкарбоксилат (2 экв., 51 ммоль, ~10,2 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, затем растворитель полностью выпаривали и неочищенное вещество затем оставляли в вакууме в течение 10 мин; снова добавляли дихлорметан и полученную смесь фильтровали, получая твердое вещество, которое представляло собой первую партию (5,2 г) требуемого продукта; растворитель выпаривали из органического фильтрата и полученную смесь перерасторяли в дихлорметане и снова фильтровали, получая вторую партию (1 г) требуемого продукта; растворитель выпаривали из органического фильтрата и полученную смесь перерасторяли в диэтиловом эфире, снова фильтровали, промывали метанолом, затем диэтиловым эфиром, получая третью партию (1,5 г) требуемого продукта. Три партии объединяли, получая 7,7 г указанного в заголовке соединения, 70%.

$M^+ + H = 432$ .

Пример 1а. Гидрохлорид 4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она (E1a)

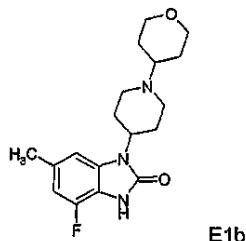


Гидрохлорид 4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она (D5) (0,072 ммоль, 21 мг) растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли триэтиламин (3 экв., 0,216 ммоль, 30 мкл), тетрагидро-4Н-пиран-4-он (7 экв., 0,5 ммоль, 47 мкл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин; при комнатной температуре добавляли триацетоксиборогидрид натрия (7 экв., 0,5 ммоль, 106 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили  $\text{NaHCO}_3$  (насыщенным раствором) и разбавляли дихлорметаном; две фазы разделяли и органический растворитель выпаривали, получая сырой продукт. Полученный сырой продукт растворяли в 1,2-дихлорэтане (3 мл) и снова добавляли триэтиламин (3 экв., 0,216 ммоль, 30 мкл), тетрагидро-4Н-пиран-4-он (7 экв., 0,5 ммоль, 47 мкл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин; затем при комнатной температуре добавляли триацетоксиборогидрид натрия (7 экв., 0,5 ммоль, 106 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили  $\text{NaHCO}_3$  (насыщенным раствором) и разбавляли дихлорметаном; две фазы разделяли и органический растворитель выпаривали, получая сырой продукт, который очищали хроматографией (метанол-NH<sub>3</sub>-дихлорметан), получая 4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он, 10 мг, 42%,  $M^+ + H = 334$ , который превращали в  $\text{HCl}$ -соль, используя 1 М  $\text{HCl}$  в диэтиловом эфире.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО, 400 МГц,  $\text{HCl}$ -соль)  $\delta$ : 1,74 (2H, м), 1,91 (2H, д), 2,03 (2H, д), 2,34 (3H, с), 2,80 (2H, кв), 3,17 (3H, м), 3,34 (2H, м), 4,00 (2H, дд), 4,56 (1H, м), 6,75 (1H, д), 7,31 (1H, с), 10,5 (1H, с уширенный), 11,35 (1H, с уширенный); остальные сигналы <sup>1</sup>H в спектре не различимы.

Пример 1б. Получение в увеличенном масштабе с использованием альтернативного способа.

4-Фтор-6-метил-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он в виде свободного основания (E1b)



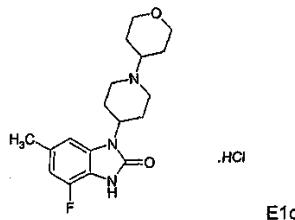
4-Фтор-6-метил-1-(4-пиперидинил)-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он (12,5 ммоль, 3,6 г) (D5a) растворяли в дихлорметане (50 мл), добавляли диизопропилэтиламин (3 экв., 37,6 ммоль, ~6,4 мл) и тетрагидро-4Н-пиран-4-он (4 экв., 50 ммоль, ~5 г) в указанном порядке при комнатной температуре; при комнатной температуре добавляли триацетоксиборогидрид натрия (3 экв., 37,6 ммоль, ~8 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (100 мл) и гасили  $\text{NaHCO}_3$  (насыщенным водным раствором); добавляли метанол, чтобы растворить твердое вещество, при этом образовывался органический слой; две фазы разделяли и водную fazу экст-

рагировали дихлорметаном ( $2\times$ ); объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и растворитель выпаривали, получая 3,8 г, 92%. Вещество растирали в диэтиловом эфире и фильтровали, получая 3,6 г указанного в заголовке соединения. Соединение растворяли в  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$  и добавляли 2 экв.  $\text{HCl}$  (1 М в  $\text{Et}_2\text{O}$ ). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, растворитель выпаривали и твердое вещество растирали в  $\text{Et}_2\text{O}$ , получая другую партию, 3,8 г, бледно-серого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО, 600 МГц, свободное основание)  $\delta$ : 1,45 (2H, м), 1,70 (4H, м), 2,25 (4H, м), 2,33 (3H, с), 2,48 (1H, м), 3,01 (2H, м), 3,33 (2H, т), 3,88 (2H, м), 4,12 (1H, м), 6,65 (1H, д), 6,88 (1H, с) и 11,3 (1H, ушир.с).

Пример 1c. Способ получения в увеличенном масштабе.

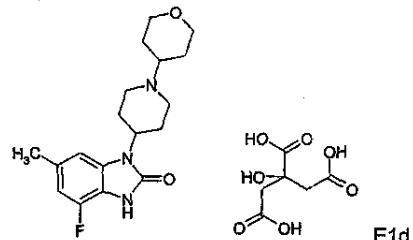
Гидрохлорид 4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она (E1c)



4-Фтор-6-метил-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он в виде свободного основания (102,73 ммоль, 34,25 г, 1 экв.) суспендировали в метаноле (10 объемов, 342 мл). По каплям в течение 20 мин добавляли 1 М  $\text{HCl}$  в диэтиловом эфире (154 мл, 1,5 экв.). Взвесь перемешивали на магнитной мешалке при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Растворители выпаривали и твердое вещество растирали в диэтиловом эфире (14,5 объема, 500 мл) в течение 20 мин. Диэтиловый эфир сливали и белое твердое вещество сушили в условиях высокого вакуума при  $40^\circ\text{C}$  в течение ночи. Выявляли остаточное количество  $\text{MeOH}$  (7% мас./мас. по данным ЯМР). Твердое вещество сушили в условиях высокого вакуума в течение ночи при  $40^\circ\text{C}$ . Твердое вещество растирали в диэтиловом эфире (14,5 объема, 500 мл), фильтровали и снова сушили в печи при  $40^\circ\text{C}$ /высоком вакууме в течение 4 ч, затем при  $60^\circ\text{C}$  в течение ночи, затем при  $80^\circ\text{C}$  в течение 2 ч, 36,1 г, 95%.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО, 600 МГц, гидрохлорид)  $\delta$ : 1,69 (2H, м), 1,89 (4H, м), 1,95 (2H, м), 2,31 (3H, с), 2,67 (2H, м), 3,17 (2H, м), 3,34 (2H, м), 3,42 (1H, м), 3,57 (2H, м), 3,98 (2H, м), 4,52 (1H, м), 6,75 (1H, д), 7,15 (1H, ушир.с), 9,95 (1H, м) и 11,36 (1H, с).

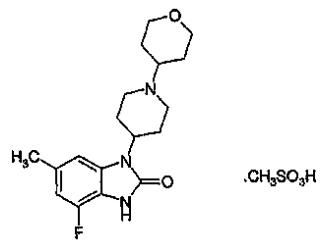
Пример 1d. Моногидрат 4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она (E1d)



4-Фтор-6-метил-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он в виде свободного основания (1,499 ммоль, 500 мг, 1 экв.) взвешивали и помещали в круглодонную колбу объемом 250 мл, добавляли лимонную кислоту (1 экв., 1,499 ммоль, 288 мг). Добавляли ацетонитрил (95 объемов, 47,5 мл) и получали белую взвесь, растворение не происходило при нагревании с использованием горячего фена. Взвесь перемешивали на магнитной мешалке при  $35^\circ\text{C}$  в течение 4 дней в атмосфере азота. Твердое вещество охлаждали и выделяли, используя вакуумную фильтрацию, и промывали ацетонитрилом (10 объемов, 5 мл). Твердое вещество (1,0 г, без сушки) соединяли с маточным раствором плюс ацетонитрил (29 объемов, 14,5 мл) и добавляли н-пропанол (22 объема, 11 мл). Взвесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Твердое вещество выделяли, используя вакуумную фильтрацию, и промывали ацетонитрилом (10 объемов, 5 мл). Белое твердое вещество сушили в вакууме при  $60^\circ\text{C}$  в течение 25 ч, 506 мг, 64%.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО, 400 МГц, цитрат)  $\delta$ : 1,60 (2H, м), 1,86 (4H, м), 2,36 (3H, с), 2,50 (2H, м), 2,56 (2H, д), 2,64 (2H, д), 2,79 (2H, м), 3,04 (1H, м), 3,32 (4H, м), 3,98 (2H, дд), 4,33 (1H, т), 6,75 (1H, д), 6,93 (1H, м), 11,27 (3H, м) и 11,29 (1H, с).

Пример 1е. Метансульфонат 4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она (Е1е)

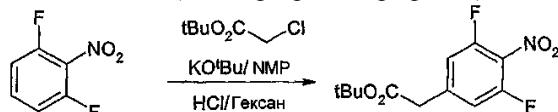


4-Фтор-6-метил-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он в виде свободного основания (1,499 ммоль, 500 мг, 1 экв.) взвешивали и помещали в круглодонную колбу объемом 250 мл, добавляли ацетонитрил (95 объемов, 47,5 мл) и н-пропанол (80 объемов, 40 мл), получая белую взвесь. В колбу пипеткой вносили метансульфоновую кислоту (1 экв., 1,499 ммоль, 97 мкл). Содержимое колбы нагревали, используя горячий фен, взвесь растворялась и образовывался белый преципитат. Преципитат перемешивали на магнитной мешалке при 35°C в течение 4 дней в атмосфере азота. После охлаждения до температуры окружающей среды твердое вещество выделяли, используя вакуумную фильтрацию, и промывали ацетонитрилом (10 объемов, 5 мл). Белое твердое вещество сушили в условиях высокого вакуума при 60°C в течение 25 ч, 561 мг, 87%, белое твердое вещество.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО, 500 МГц, метансульфонатная соль) δ: 1,69 (2H, м), 1,96 (4H, м), 2,31 (3H, с), 2,34 (3H, с), 2,64 (2H, м), 3,17 (2H, м), 3,34 (2H, м), 3,48 (1H, м), 3,62 (2H, д), 3,98 (2H, д), 4,52 (1H, м), 6,75 (1H, д), 6,96 (1H, ушир.с), 9,25 (1H, м) и 11,36 (1H, с).

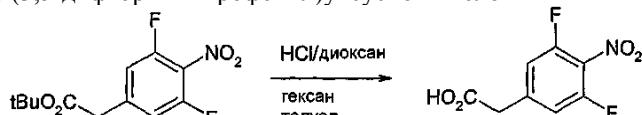
Пример 1f. Альтернативный способ получения 4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она.

Стадия 1. Получение 1,1-диметилэтил(3,5-дифтор-4-нитрофенил)ацетата



Смесь трет-бутоксида калия (248 г) в NMP (2000 мл) охлаждали в азоте до -20°C. Медленно добавляли смесь 2,6-дифторнитробензола (100 г) и трет-бутилхлорацетата (160 г) в NMP (2000 мл) при температуре от -10 до -20°C в течение 1,5 ч. Через 30 мин добавляли дополнительную порцию трет-бутоксида калия (88 г). Реакционную массу гасили в 1600 мл 2 M HCl и 1 кг дробленого льда, затем добавляли 2000 мл гексана и смесь перемешивали в течение 10 мин. Слои разделяли и водный слой экстрагировали гексаном (2×1500 мл). Объединенные гексановые слои промывали насыщенным раствором соли (2×1000 мл), затем сушили над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали и промывали 200 мл гексана. Затем раствор упаривали, получая указанное в заголовке соединение в виде коричневой жидкости (152 г).

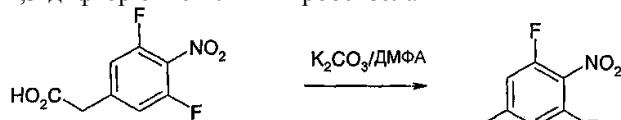
Стадия 2. Получение (3,5-дифтор-4-нитрофенил)уксусной кислоты



1,1-Диметилэтил(3,5-дифтор-4-нитрофенил)ацетат (150 г) и 4 M HCl в 1,4-диоксане (1150 мл) перемешивали в течение 18 ч примерно при 25°C. Через смесь барботировали азот, чтобы удалить избыток HCl, в течение 7 ч, затем смесь концентрировали. Толуол (300 мл) отгоняли, затем остаток перемешивали с гексаном (300 мл) в течение 10 мин. Гексан декантировали и остаток перемешивали с гексаном (150 мл) в течение 10 мин, затем гексан декантировали. Остаток перемешивали с толуолом (450 мл) в течение 2 ч при температуре около 25°C. Твердое вещество отфильтровывали и промывали смесью 1:1 толуол/гексан (300 мл), затем сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде коричневого тонкодисперсного порошка (41,5 г).

300 МГц ЯМР в ДМСО-d<sub>6</sub>. ДМСО-d<sub>5</sub> в качестве эталона, 2,5 м.д. δ (м.д.): 3,78 (2H) с; 7,44 (2H) д.

Стадия 3. Получение 1,3-дифтор-5-метил-2-нитробензола

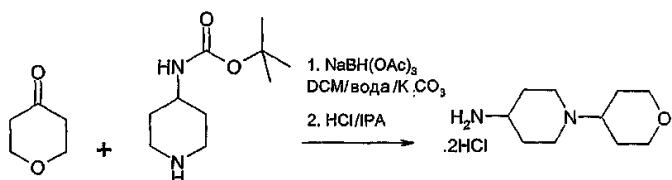


Смесь (3,5-дифтор-4-нитрофенил)уксусной кислоты (41 г), карбоната калия (24,6 г) и ДМФА (205 мл) медленно нагревали примерно до 50°C в течение 30 мин. Затем реакционную смесь охлаждали примерно до 25°C и гасили 2 M HCl (1025 мл) и гексаном (400 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Слои разделяли и водный слой экстрагировали гексаном (400 мл). Объединенные гексановые слои про-

мывали насыщенным раствором соли ( $2\times200$  мл), затем сушили над безводным сульфатом натрия и раствор концентрировали, получая указанное в заголовке соединение в виде легкоплавкого твердого вещества (26 г).

300 МГц ЯМР в  $\text{CDCl}_3$ , TMS в качестве эталона, 0,0 м.д.  $\delta$  (м.д.): 2,44 (3Н) с; 6,91 (2Н) д.

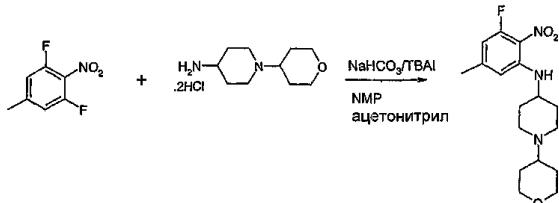
Стадия 4. Получение дигидрохлорида 1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинамина



К раствору 1,1-диметилэтил 4-пиперидинилкарбамата (50 г) добавляли тетрагидро-4Н-пиран-4-он (35,75 г) в безводном ДХМ (1000 мл), затем порциями добавляли триацетоксиборогидрид натрия (141 г) в течение 10 мин при температуре около 25°C. Смесь перемешивали в атмосфере азота примерно в течение 30 ч, затем охлаждали до 0°C. Порциями в течение 20 мин добавляли воду (107 мл), затем насыщенный водный раствор карбоната калия (178 мл) и насыщенный раствор соли (178 г в 178 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин при температуре около 25°C, затем слои разделяли и органический слой промывали насыщенным раствором соли ( $3\times214$  мл). После сушки над безводным сульфатом натрия органический слой концентрировали и остаток обрабатывали 100 мл изопропанола и снова концентрировали. Остаток медленно нагревали до температуры образования флегмы с 11% HCl в изопропаноле (200 мл) в течение 2 ч, затем охлаждали примерно до 25°C. Твердое вещество отфильтровали и взвесь промывали диэтиловым эфиром (100 мл), затем сушили в условиях высокого вакуума, получая указанный в заголовке продукт (43 г).

300 МГц ЯМР в  $\text{D}_2\text{O}$ . Сигнал HDO в качестве эталона, 4,70 м.д.  $\delta$  (м.д.): 1,72 (2Н) м, 1,88 (2Н) м, 1,99 (2Н) м, 2,29 (2Н) м, 3,08 (2Н) м, 3,40 (4Н) м, 3,65 (2Н) м, 4,02 (2Н) м.

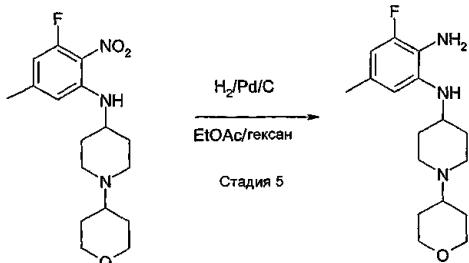
Стадия 5. Получение N-(3-фтор-5-метил-2-нитрофенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинамина



Смесь 1,3-дифтор-5-метил-2-нитробензола (1 г), дигидрохлорида 1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинамина (1,63 г), бикарбоната натрия (1,94 г) и йода тетрабутиламмония (100 мг) в NMP (15 мл) медленно нагревали примерно при 50°C в течение 3 ч. После охлаждения примерно до 25°C реакционную смесь добавляли к этилацетату (15 мл) и насыщенному раствору соли (15 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (15 мл). Объединенные этилацетатные слои затем промывали насыщенным раствором соли ( $4\times4$  мл), сушили, используя 2 г безводного сульфата натрия, затем концентрировали в вакууме. Остаток нагревали с ацетонитрилом (4 мл) примерно до 60°C, получая раствор, затем охлаждали до 0-5°C и перемешивали в течение 1 ч. Твердое вещество отфильтровывали, промывали охлажденным ацетонитрилом (2 мл), затем сушили при 40-45°C в условиях высокого вакуума, получая указанное в заголовке соединение в виде оранжевого твердого вещества (0,83 г).

300 МГц ЯМР в  $\text{CDCl}_3$ , TMS в качестве эталона, 0,0 м.д.  $\delta$  (м.д.): 1,62 (4Н) м; 1,76 (2Н) м; 2,05 (2Н) м; 2,30 (3Н) с; 2,42 (2Н) м; 2,51 (1Н) м; 2,88 (2Н) м; 3,390 (2Н) м; 3,49 (1Н) м; 4,05 (2Н) м; 6,23 (1Н) д; 6,36 (1Н) с; 7,51 (1Н) м.

Стадия 6. Получение (2-амино-3-фтор-5-метилфенил)[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]амина

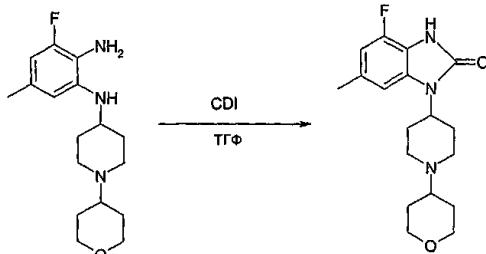


Смесь N-(3-фтор-5-метил-2-нитрофенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинамина (10 г), этилацетата (200 мл) и 10% Pd/C (1 г) перемешивали примерно при 30°C при давлении водорода в течение 9 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток перемешивали с этилаце-

татом (20 мл) и гексаном (40 мл) в течение 1 ч при комнатной температуре, затем фильтровали и твердое вещество сушили при 50°C, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (6,3 г).

300 МГц ЯМР в  $\text{CDCl}_3$ . TMS в качестве эталона, 0,0 м.д.  $\delta$  (м.д.): 1,50 (2H) м; 1,64 (2H) м; 1,76 (2H) м; 2,08 (2H) м; 2,23 (3H) с; 2,34 (2H) м; 2,50 (1H) м; 2,94 (2H) м; 3,07 (2H) ушир.с; 3,27 (1H) м; 3,38 (2H) м; 4,02 (2H) м; 6,23 (1H) с; 6,32 (1H) д.

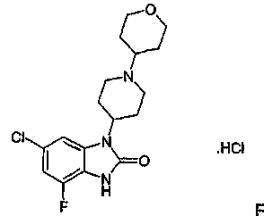
Стадия 7. Получение 4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она



Смесь (2-амино-3-фтор-5-метилфенил)[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]амина (0,5 г), N,N'-карбонилдиimidазола (0,66 г) и тетрагидрофурана (7 мл) кипятили с обратным холодильником. Через 30 мин добавляли тетрагидрофуран (3 мл) и смесь кипятили с обратным холодильником еще в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали тетрагидрофураном (10 мл), затем твердое вещество сушили при 40-45°C в условиях высокого вакуума, получая указанное в заголовке соединение (0,323 г).

300 МГц ЯМР в  $\text{CDCl}_3+\text{TFA}+1$  капля  $\text{DMSO-d}_6$ . TMS в качестве эталона, 0,0 м.д.  $\delta$  (м.д.): 2,00 (2H) м; 2,12 (2H) м; 2,22 (2H) м; 2,37 (3H) с; 2,92 (2H) м; 3,24 (2H) м; 3,60 (3H) м; 3,87 (2H) м; 4,29 (2H) м; 4,63 (1H) м; 6,81 (1H) д; 6,84 (1H) с.

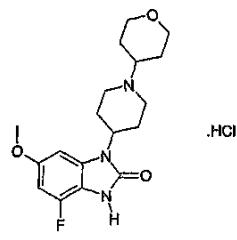
Пример 2. Гидрохлорид 6-хлор-4-фтор-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она (E2)



Гидрохлорид 6-хлор-4-фтор-1-(4-пиперидинил)-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она D9 (0,36 ммоль, 0,1 г) растворяли в дихлорметане (10 мл) и при комнатной температуре добавляли триэтиламин (3 экв., 1,08 ммоль, 80 мкл), тетрагидро-4Н-пиран-4-он (4,5 экв., 1,62 ммоль, 162 мг), триацетоксиборогидрид натрия (4,5 экв., 1,62 ммоль, 345 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. При комнатной температуре добавляли дополнительное количество тетрагидро-4Н-пиран-4-она (2 экв., 0,72 ммоль, 72 мкл) и триацетоксиборогидрида натрия (2 экв., 0,72 ммоль, 0,015 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 2 ч. Смесь гасили водой и значение pH доводили до  $\text{pH} \approx 10$ , используя гидроксид натрия (водный раствор). Органическую fazу отделяли от водной фазы (с помощью гидрофобных фильтров) и органический растворитель выпаривали, получая сырой продукт, который очищали хроматографией (метанол-NH<sub>3</sub>-дихлорметан), получая 6-хлор-4-фтор-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он, 15 мг, 11%,  $M^++H=354$  и 356, который превращали в гидрохлоридную соль, используя 1 М HCl в диэтиловом эфире.

<sup>1</sup>Н ЯМР (свободное основание) (ДМСО, 400 МГц)  $\delta$ : 1,45 (2H, м), 1,68 (4H, т), 2,29 (4H, м), 3,00 (2H, д), 3,27 (2H, т), 3,89 (2H, дд), 4,10 (1H, м уширенный), 7,08 (1H, д), 7,20 (1H, с), 11,6 (1H, с уширенный); остальные сигналы <sup>1</sup>Н в спектре не различимы.

Пример 3. Гидрохлорид 4-фтор-6-метокси-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она (E3)



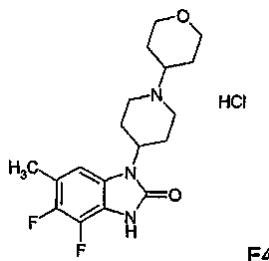
Гидрохлорид 4-фтор-6-метокси-5-1-(4-пиперидинил)-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она D14 (100 мг, 0,33 ммоль),  $\text{Ti(iPrO)}_4$  (0,3 мл, 1,0 ммоль) и тетрагидро-4Н-пиран-4-он (100 мг, 1,0 ммоль, 0,3 мл) перемешивали вместе при комнатной температуре в течение 1 ч; добавляли безводный метанол (2 мл),

затем  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (60 мг, 1 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем неочищенную смесь гасили метанолом и очищали сначала хроматографией на колонке SCX, затем хроматографией на силикагеле (метанол- $\text{NH}_3$ -дихлорметан). Превращение в гидрохлорид давало указанное в заголовке соединение, 30 мг.

$M^+=350$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (HCl-соль) ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,75 (2H, м), 1,92 (2H, м), 2,08 (2H, м), 2,81 (2H, м), 3,20 (2H, м), 3,36 (2H, м), 3,44 (1H, м), 3,82 (3H, с), 4,01 (2H, м), 4,62 (1H, м), 6,59 (1H, д,  $J=12$  Гц), 7,61 (1H, с), 10,82 (1H, ушир.с) и 11,40 (1H, с); остальные сигналы  $^1\text{H}$  в спектре не различимы.

Пример 4. Гидрохлорид 4,5-дифтор-6-метил-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она (E4)

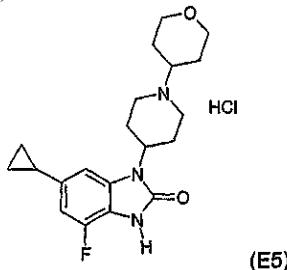


Гидрохлорид 4,5-дифтор-6-метил-1-(4-пиперидинил)-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она D23 (120 мг) растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли диизопропилэтамин (0,2 мл, 1,2 ммоль), тетрагидро-4Н-пиран-4-он (0,2 мл, 2,0 ммоль) и триацетоксиборогидрид натрия (250 мг, 1,2 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь распределяли между водой/MDC при pH 9. Сушка ( $\text{MgSO}_4$ ), упаривание и кристаллизация остатка из диэтилового эфира, промывание дихлорметаном давали указанное в заголовке соединение в виде свободного основания, которое превращали в гидрохлорид. Растирание в диэтиловом эфире давало 35 мг гидрохлоридной соли.

$M^+=352$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (HCl-соль) ( $\text{DMSO}$ )  $\delta$ : 1,7 (2H, м), 2,0 (4H, м), 2,3 (3H, д,  $J=2$  Гц), 2,8 (2H, м), 3,1 (3H, м), 4,0 (2H, ушир.д), 4,5 (1H, м), 7,3 (1H, д,  $J=5$  Гц), 10,3 (1H, ушир.с) и 11,1 (1H, ушир.с); остальные сигналы  $^1\text{H}$  в спектре не различимы.

Пример 5. Гидрохлорид 6-циклогексил-4-фтор-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она (E5)



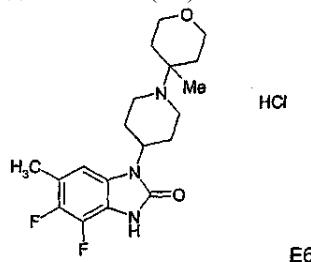
Гидрохлорид 6-циклогексил-4-фтор-1-(4-пиперидинил)-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она (D29, 0,28 ммоль, 86 мг) растворяли в 1,2-дихлорэтане (3 мл) и при комнатной температуре добавляли триэтиламин (3 экв., 0,83 ммоль, 0,086 г), тетрагидро-4Н-пиран-4-он (7 экв., 1,99 ммоль, 0,2 г) и триацетоксиборогидрид натрия (3 экв., 0,83 ммоль, 0,052 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили  $\text{NaHCO}_3$  (насыщенный раствор) и разбавляли дихлорметаном, затем две фазы разделяли, используя гидрофобный фильтр, и водную фазу снова промывали дихлорметаном. Органические фазы объединяли и растворитель выпаривали, получая сырой продукт, который очищали хроматографией (метанол- $\text{NH}_3$ -дихлорметан), получая свободное основание указанного в заголовке соединения, 100 мг, 98%.

$M^+=360$ .

Полученное вещество растворяли в метаноле (2 мл) и при комнатной температуре добавляли HCl (3 экв., 0,046 мл из 1 М раствора в диэтиловом эфире) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем растворитель выпаривали, получая указанное в заголовке соединение, 90 мг, 82%.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $d_6$ -DMSO, 400 МГц, моногидрохлорид)  $\delta$ : 0,75 (2H, м), 0,91 (2H, м), 1,76 (2H, м), 1,93 (2H, м), 2,04 (2H, д), 2,84 (2H, кв), 3,18 (4H, кв), 3,44 (1H, м), 3,59 (2H, д), 3,99 (2H, м), 4,11 (1H, м уширенный), 4,57 (1H, м), 6,63 (1H, д), 7,19 (1H, с), 10,85 (1H, с уширенный), 11,30 (1H, с).

Пример 6. Гидрохлорид 4,5-дифтор-6-метил-1-[1-(4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она (E6)



Перемешиваемый раствор 3 М бромида магния в диэтиловом эфире (0,7 мл, 2,0 ммоль) обрабатывали раствором 4,5-дифтор-6-метил-1-[1-(4-цианотетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она (D30, 70 мг, 6,2 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) в течение 2 ч при комнатной температуре, затем вливали в насыщенный водный раствор виннокислого калия-натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), упаривали и очищали хроматографией (10 г диоксида кремния, 0-10% метанол в дихлорметане с 0,2 М аммиаком), получая указанное в заголовке соединение (35 мг), выделенное в виде гидрохлоридной соли из диэтилового эфира.

$MH^+ = 366$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (HCl-соль) ( $d_6$ -ДМСО)  $\delta$ : 1,4 (3Н, с), 1,9 (4Н, м), 2,1 (2Н, м), 2,3 (3Н, д,  $J=2$  Гц), 2,8 (2Н, м), 3,2 (2Н, м), 3,9 (2Н, м), 4,6 (1Н, м), 7,5 (1Н, д,  $J=5$  Гц), 10,3 (1Н, ушир.с) и 11,6 (1Н, с); остальные протоны в спектре не различимы.

Все спектры  $^1\text{H}$ -ЯМР соответствуют показанным структурам.

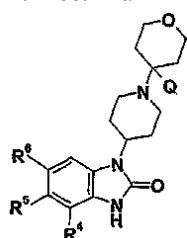
Все публикации, включая без ограничения патенты и заявки на выдачу патентов, цитированные в данном описании, включены в данное описание в виде ссылки, так же как в том случае, когда указано, что каждая отдельная публикация специально и отдельно включена в виде ссылки в полном объеме.

Заявку на выдачу изобретения, состоящую из приведенного описания и формулы изобретения, можно использовать в качестве основания для приоритета в отношении любой последующей заявки.

Формула изобретения такой последующей заявки может относиться к любому признаку или комбинации признаков, описанных в настоящей заявке. Пункты формулы изобретения могут представлять собой пункты, относящиеся к продукту, композиции, способу или применению, и могут включать в качестве примера и без ограничения один или несколько из следующих пунктов формулы изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его соль или сольват



где  $R^4$  означает фтор;

$R^5$  выбран из водорода, галогена, цианогруппы,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами фтора,  $C_{1-6}$ алкоксигруппы и  $C_{1-6}$ алкоксигруппы, замещенной одним или несколькими атомами фтора;

$R^6$  выбран из галогена, цианогруппы,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами фтора,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного одним или несколькими атомами фтора,  $C_{1-6}$ алкоксигруппы и  $C_{1-6}$ алкоксигруппы, замещенной одним или несколькими атомами фтора;

Q означает водород или  $C_{1-6}$ алкил.

2. Соединение по п.1, в котором  $R^5$  выбран из водорода, хлора, брома, фтора,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами фтора, и  $C_{1-4}$ алкоксигруппы.

3. Соединение по п.1 или 2, в котором  $R^6$  выбран из хлора, брома, фтора, метила, этила, изопропила, циклопропила, метоксигруппы, трифторметоксигруппы и трифторметила.

4. Соединение по любому из пп.1-3, в котором Q выбран из водорода и метила.

5. Соединение по п.1, которое выбрано из группы, состоящей из

4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она;

6-хлор-4-фтор-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она;

4-фтор-6-метокси-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она;

4,5-дифтор-6-метил-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она;

6-циклогексил-4-фтор-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она;

4,5-дифтор-6-метил-1-[1-(4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она и их солей и сольватов.

6. Соединение по п.1, представляющее собой 4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он.

7. Соединение по п.1, представляющее собой гидрохлорид 4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она.

8. Соединение по п.1, представляющее собой моноцитрат 4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она.

9. Соединение по п.1, представляющее собой метансульфонат 4-фтор-6-метил-1-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-она.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-9 и фармацевтически приемлемый носитель.

11. Применение соединения по любому из пп.1-9 в терапии.

12. Применение соединения по любому из пп.1-9 при лечении состояния, при котором показано введение агониста мускаринового рецептора M<sub>1</sub>.

13. Применение соединения по любому из пп.1-9 при лечении психотического расстройства или нарушения когнитивной функции.

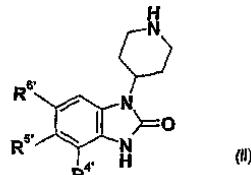
14. Применение соединения по любому из пп.1-9 для получения лекарственного средства для лечения состояния, при котором требуется агонизм мускаринового рецептора M<sub>1</sub>.

15. Применение соединения по любому из пп.1-9 для получения лекарственного средства для лечения психотического расстройства или нарушения когнитивной функции.

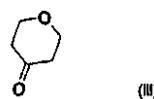
16. Способ лечения состояния, при котором показано введение агониста мускаринового рецептора M<sub>1</sub>, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп.1-9.

17. Способ лечения психотического расстройства или нарушения когнитивной функции, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп.1-9.

18. Способ получения соединения формулы (I) или его соли или сольвата по п.1, включающий взаимодействие соединения формулы (II)

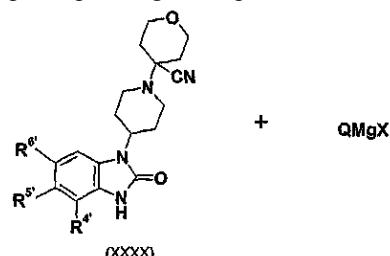


с соединением формулы (III)



где R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> имеют значения, определенные в п.1, в условиях, подходящих для восстановительного алкилирования.

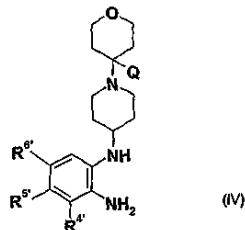
19. Способ получения соединения формулы (I) или его соли или сольвата по п.1, включающий взаимодействие соединения формулы (II) с соединением формулы (III) в присутствии источника цианида с образованием промежуточного цианосоединения (XXXX), которое может быть подвергнуто взаимодействию с алкильным реагентом Гриньяра QMgX с образованием соединений формулы (I)



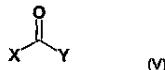
где R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> имеют значения, определенные в п.1:

Q означает C<sub>1-6</sub>алкил,  
в условиях, подходящих для реакций Гриньара.

20. Способ получения соединения формулы (I) или его соли или сольваты по п.1, включающий взаимодействие соединения формулы (IV)



с соединением формулы (V)



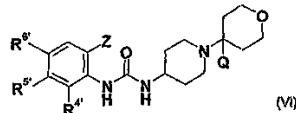
где R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> имеют значения, определенные в п.1;

Q означает водород или C<sub>1-6</sub>алкил;

X и Y означают уходящие группы,

необязательно в инертном растворителе, необязательно в присутствии основания, необязательно с нагреванием.

21. Способ получения соединения формулы (I) или его соли или сольваты по п.1, включающий обработку соединения формулы (VI)



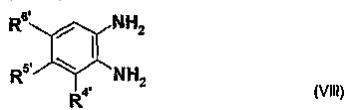
катализатором на основе палладия или меди (VII), чтобы осуществить внутримолекулярную циклизацию,

где R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> имеют значения, определенные в п.1;

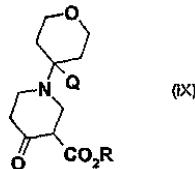
Q означает водород или C<sub>1-6</sub>алкил;

Z означает уходящую группу, такую как бром, йод, хлор или трифторметансульфонат.

22. Способ получения соединения формулы (I) или его соли или сольваты по п.1, включающий взаимодействие соединения формулы (VIII)



с соединением формулы (IX)



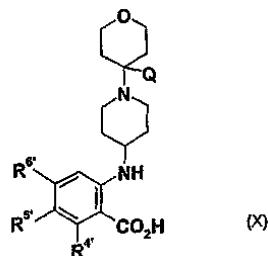
где R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> имеют значения, определенные в п.1;

Q означает водород или C<sub>1-6</sub>алкил;

R означает C<sub>1-5</sub>алкильную группу,

нагреванием в инертном растворителе с последующим восстановлением двойной связи пиперидина.

23. Способ получения соединения формулы (I) или его соли или сольваты по п.1, включающий взаимодействие соединения формулы (X)

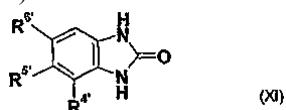


с реагентом или комбинацией реагентов, чтобы осуществить перегруппировку Курциуса соединения (X), с последующей внутримолекулярной циклизацией,

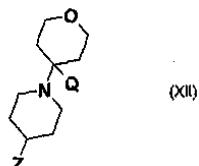
где R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> имеют значения, определенные в п.1;

Q означает водород или C<sub>1-6</sub>алкил.

24. Способ получения соединения формулы (I) или его соли или сольваты по п.1, включающий взаимодействие соединения формулы (XI)



с соединением формулы (XII)

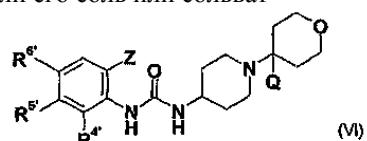


где R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> имеют значения, определенные в п.1;

Q означает водород или C<sub>1-6</sub>алкил;

Z означает гидроксигруппу или уходящую группу,  
в условиях алкилирования или реакции Мицунобу.

25. Соединение формулы (VI) или его соль или сольват



где R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> имеют значения, определенные в п.1;

Q имеет значение, которое определено в п.1;

Z означает уходящую группу.



Евразийская патентная организация, ЕАПО

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2