РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG (11) 62734 B1

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

6(51) C 07 D 487/04 C 07 D 333:00
A 61 K 31/55 C 07 D 235:00
C 07 D 495/14 C 07 D 223:00)
C 07 D 487/14 (C 07 D 487/14
C 07 D 498/04 C 07 D 235:00
C 07 D 471/04 C 07 D 223:00
C 07 D 491/147 C 07 D 209:00)
//(C 07 D 487/04 (C 07 D 498/04
C 07 D 235:00 C 07 D 267:00
C 07 D 223:00) C 07 D 235:00)
(C 07 D 495/14

(21) Регистров № 102459
(22) Заявено на 18.05.98
(24) Начало на действие
на патента от: 11.03.97

Приоритетни данни

(31) 96200755 (32) 19.03.96 (33) EP

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 6 на 30.06.99
(45) Отпечатано на 30.06.2000
(46) Публикувано в бюлетин № 6
на 30.06.2000
(56) Информационни източници:
EP 0518435
EP 0518434
WO94/13680
WO95/02600

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентопритежател(и):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
BEERSE (BE)

(72) Изобретател(и):
Frans Eduard Janssens
Joseph Elizabeth Leenaerts
Francois Maria Sommen
Dominique Louis Nestor Ghrislaine Surleraux
Beerse (BE)

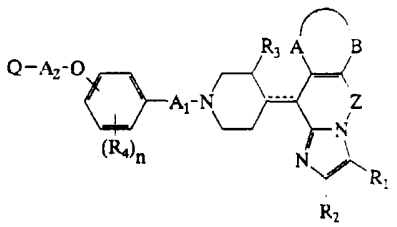
(74) Представител по индустриална
собственост:
Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/EP97/01264, 11.03.97

(87) № и дата на PCT публикация:
WO97/34897, 25.09.97

(54) КОНДЕНЗИРАНИ ИМИДАЗОЛОВИ ПРОИЗВОДНИ КАТО МОДУЛАТОРИ НА ПОЛИЛЕКАРСТВЕНАТА УСТОЙЧИВОСТ

(57) Изобретението се отнася до съединения с формула



до техните N-оксидни форми, фармацевтично приемливи присъединителни соли и стереохимични изомерни форми. Във формулата пунктирната линия е евентуална връзка, n има стойност 1 или 2, R_1 е водород, халоген, формил, C_{1-4} алкил, евентуално заместен с хидрокси, C_{1-4} алкилокси, C_{1-4} алкилкарбонилокси, имидазолил, тиазолил или оксазолил, или радикал с формула -X-$COOR_5$, -X-$CO-NR_6R_7$ или -X-COR_{10}, в която -X- е директна връзка, C_{1-4} алкандиил или C_{2-6} алкендиил, R_5 е водород, C_{1-12} алкил, Ar, Het, C_{1-6} алкил, заместен с C_{1-4} алкилокси, арил или хетероарил, R_6 и R_7 поотделно са водород или C_{1-4} алкил, R_2 е водород, халоген, C_{1-4} алкил, хидроксиС$_{1-4}$ алкил, C_{1-4}

BG 62734 B1

алкилоксикарбонил, карбоксил, формил или фенил. R_3 - водород, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкилокси, R_4 - водород, халоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилокси или халоС$_{1-4}$ алкил, Z е $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ или $-CH=CH-CHOH-CH_2-$, $-0-CH_2-$, $-C(=0)-CH_2-$ или $-C(=NOH)-CH_2-$; -A-B- е двувалентен радикал, A_1- е директна връзка, евентуално заместен C_{1-6} алкандиил, C_{1-6} алкандиил-оксиС$_{1-6}$ алкандиил, карбонил, C_{1-6} алкандиилкарбонил, евентуално заместен C_{1-6} алкандиилокси, $-A_2-$ е директна връзка или C_{1-6} алкандиил и Q е арил. Изобретението се отнася и до методи за получаване на посочените съединения, до състави, които ги съдържат, и до използването им като лекарствени средства, по-специално за инхибиране или реверсиране на ефекта на полилекарствена устойчивост.

12 претенции

(54) КОНДЕНЗИРАНИ ИМИДАЗОЛОВИ ПРОИЗВОДНИ КАТО МОДУЛАТОРИ НА ПОЛИЛЕКАРСТВЕНАТА УСТОЙЧИВОСТ

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Изобретението се отнася до кондензирани имидазолови производни, притежаващи свойството да променят полилекарствената устойчивост, и до метод за тяхното получаване; освен това то се отнася до съдържащи ги състави, както и до тяхното използване в медицината.

Химиотерапията е една от най-често използваните форми на раковата терапия и намира клинично приложение при лечението на всякакъв тип рак. Един от главните проблеми на раковата химиотерапия е развиването на устойчивост (резистентност) към цитотоксичните лекарствени средства. Пациенти, които реагират на първия химиотерапевтичен курс дават рецидиви, тъй като туморните клетки, изглежда, развиват устойчивост към

цитотоксичните средства, използвани при предишното лечение. Един тумор може също така да прояви устойчивост към цитотоксично средство, на което той не е бил подложен предишния път, като това средство не съответства по структура или механизъм на действие на нито едно от средствата, използвани при предишните лечения на тумора. Примери на тези ефекти могат да се видят , например при хематологичните тумори (левкемии, лимфоми), рак на бъбреците и рак на гърдата. Подобно на това, някои патогени могат да придобият устойчивост към фармацевтични средства, използвани при предишните лечения на болести или нарушения, които се пораждат от тези патогени. Патогените могат също да покажат устойчивост към фармакологични средства, на чието действие те не са били подлагани преди това. Примери на такива ефекти включват формите на полилекарствена устойчивост при маларията, туберкулозата, лейшманиозата и амебната дезинтерия.

Горното явление, при което ракови клетки или патогени стават резистентни към множество лекарствени средства, които имат слабо подобие в структурата или в механизма на действие, се нарича общо полилекарствена устойчивост. Както е използвано в текста, модулатори на полилекарствената устойчивост или съединения, притежаващи свойствата на модулатори, са определени като съединения, които са в състояние да намалят, избегнат, отстранят, инхибират или реверсират ефекта на полилекарствената устойчивост.

Тъй като полилекарствената устойчивост е главен проблем за химиотерапевтичния подход към споменатите болести, съединения, които са годни да инхибират или реверсират ефекта от полилекарствената устойчивост биха били от полза.

ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

ЕР-0,518,435 и ЕР-0,518,434

разкриват кондензирани имидазолови производни, притежаващи противоалергична активност. WO-94/13680

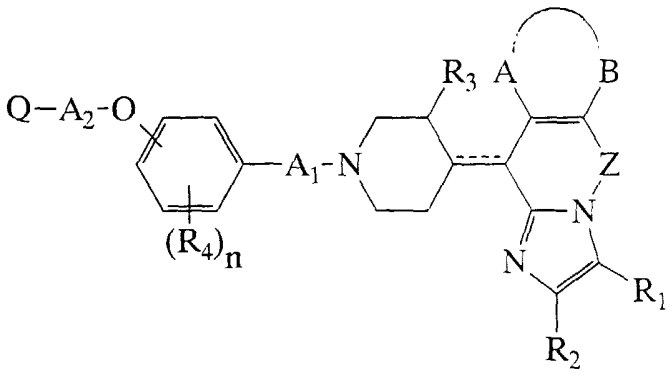
разкрива заместен имидазо[1,2-a](пироло, тиено и фурано) [2,3-d]азепинови производни, които имат противоалергична активност. Също така WO 95/02600

разкрива други пиперидинил- или пиперидинилиденземестени имидазоазепинови производни, които също притежават противоалергична активност.

Съединенията от настоящето изобретение се различават от цитираните известни в практиката съединения структурно - по естеството на заместителите при азота от пиперидиновата група, и фармакологично - по факта, че тези съединения притежават модулиращи свойства.

ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Изобретението се отнася до съединения с формула



(I),

до техните N-оксидни форми, фармацевтично приемливи присъединителни соли и стереохимични изомерни форми, където

пунктираната линия е евентуална връзка;

n е 1 или 2;

R_1 е водород; халоген; формил; C_{1-4}алкил; C_{1-4}алкил, заместен с 1 или 2 заместителя, всеки от които е избран независимо от хидрокси, C_{1-4}алкилокси, C_{1-4}алкилкарбонилокси, имидазолил, тиазолил или оксазолил; или радикал с формула

$-X-CO-OR_5$ (a-1);

$-X-CO-NR_6R_7$ (a-2); или

$-X-CO-R_{10}$ (a-3);

където

-X- е директна връзка, C_{1-4}алкандиил или C_{2-6}алкендиил;

R_5 е водород; C_{1-12}алкил; Ar; Het; C_{1-6}алкил, заместен с C_{1-4}алкилокси, C_{1-4}алкилоксикарбонилC_{1-4}алкилокси, Ar или Het;

R_6 и R_7 са поотделно водород или C_{1-4}алкил;

R_{10} е имидазолил, тиазолил или оксазолил;

R_2 е водород, халоген,C_{1-4}алкил, хидроксиC_{1-4}алкил, C_{1-4}алкилокси-карбонил, карбоксил, формил или фенил;

R_3 е водород, C_{1-4}алкил или C_{1-4}алкилокси;

R_4 е водород, халоген,C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкилокси или халоC_{1-4}алкил;

Z е Z_1 или Z_2;

където Z_1 е двувалентен радикал с формула $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ или -CH=CH-; при условие, че когато пунктираната линия е връзка, Z_1 е различен от $-CH_2-$;

Z_2 е двувалентен радикал с формула $-CHOH-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-C(=O)-CH_2-$ или $-C(=NOH)-CH_2-$;

-A-B- е двувалентен радикал с формула

$-Y-CR_8=CH-$ (b-1);

$-CH=CR_8-Y-$ (b-2);

$-CH=CR_8-CH=CH-$ (b-3);

$-CH=CH-CR_8=CH-$ (b-4); или

$-CH=CH-CH=CR_8-$ (b-5);

където всеки R_8 поотделно е водород, халоген, C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкилокси, хидроксиС$_{1-4}$алкил, хидроксикарбонил-C_{1-4}алкил, формил, карбоксил, етенил заместен с карбоксил, или етенил, заместен с C_{1-4}алкилокси-карбонил;

всеки Y поотделно е двувалентен радикал с формула -O-, -S- или -NR_9-; където R_9 е водород, C_{1-4}алкил или C_{1-4}алкилкарбонил;

-A_1- е директна връзка; C_{1-6}алкандиил; C_{1-6}алкандиил-окси-C_{1-6}алкандиил; C_{1-6}алкандиилокси; карбонил; C_{1-6}алкандиил-карбонил; C_{1-6} алкандиилокси, заместен с хидрокси; или C_{1-6}алкандиил, заместен с хидрокси или с=NOH;

-A_2- е директна връзка или C_{1-6}алкандиил;

Q е фенил; фенил, заместен с един или два заместителя, избрани от водород, халоген, хидрокси, C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкилокси или халоС$_{1-4}$алкил; нафталенил; нафталенил, заместен с един или два заместителя избрани от водород, халоген, хидрокси, C_{1-4}алкил, C_{1-4}- алкилокси или халоС$_{1-4}$алкил; пиридинил; пиридинил, заместен с един или два заместителя, избрани от водород, халоген, хидрокси, C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкилокси или халоС$_{1-4}$алкил; хинолинил; или хинолинил, заместен с един или два заместителя, избрани от водород, халоген, хидрокси, C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкилокси или халоС$_{1-4}$алкил;

Ar е фенил или фенил, заместен с 1, 2 или 3 заместителя, всеки от които е изрбан независимо от водород, халоген,C_{1-4}алкил или C_{1-4}алкилокси;

Het е фуранил; фуранил, заместен с C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкилокси или хидроксиС$_{1-4}$алкил; оксазолил; оксазолил, заместен с C_{1-4}алкил или C_{1-4}алкилокси; или хинолинил.

В смисъла, в който е използван в предишните дефиниции и оттук нататък, халоген е генерично название на флуора, хлора, брома и йода; C_{1-4}алкил означава право- или разклоненоверижни наситени въглеводородни радикали, притежаващи от 1 до 4 въглеродни атома, например като метил, етил, пропил, бутил, 1-метилетил, 2-метилпропил, 2,2-диметилетил и др.; C_{1-6}алкил включва C_{1-4}алкил и негови по-висши хомолози, притежаващи от 5 до 6 въглеродни атома, например като пентил, хексил, 3-метилбутил, 2-метилпентил и др.; C_{1-12}алкил включва C_{1-6}алкил и неговите по-висши хомолози, притежаващи от 7 до 12 въглеродни атома например като хептил, октил, нонил, децил и др.; C_{1-4}алкандиил означава двувалентни право- и разклоненоверижни наситени въглеводородни радикали, притежаващи от 1 to 4 въглеродни атома, например като метилен, 1,2-етандиил, 1,3-пропандиил, 1,4-бутандиил и др.; C_{1-5}алкандиил включва C_{1-4}алкандиил и неговите по-висши хомолози, притежаващи 5 въглеродни атома, например като 1,5-пентандиил и др.; C_{1-6}алкандиил включва C_{1-5}алкандиил и неговите по-висши хомолози, притежаващи 6 въглеродни атома, например като 1,6-хександиил и др.; C_{2-6}алкенил означава право- и разклоненоверижни въглеводородни радикали, съдържащи една двойна връзка и притежаващи от 2 до 6 въглеродни атома, например като етенил, 2-пропенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 3-метил-2-бутенил, и др.; C_{2-6}алкендиил означава право- и разклоненоверижни въглеводородни радикали, съдържащи една двойна връзка и притежаващи от 2 до 6 въглеродни атома, например като етендиил, 2-пропендиил, 3-бутендиил, 2-пентендиил, 3- пентендиил, 3-метил-2-бутендиил и др.; халоС$_{1-4}$алкил се определя като моно- или полихалозаместен C_{1-4}алкил; C_{1-6}алкандиил-окси-C_{1-6}алкандиил означава двувалентни радикали, например като -CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-, -CH_2-CH(CH_2CH_3)-O-CH(CH_3)-CH_2-, -CH(CH_3)-O-CH_2- и др.

Когато двувалентният радикал A_1 е определен като C_{1-6}алкандиилкарбонил или C_{1-6}алкандиилокси, предпочита се C_{1-6}алкандиилната част на споменатите радикали да е свързана с азотния атом на пиперидиновия пръстен.

Пиридинилът и хинолинилът в дефиницията за Q, за предпочитане, са свързани с A_2 посредством въглероден атом.

Когато Z е определен като Z_2, $-CH_2$-групата на споменатия двувалентен радикал е свързана, за предпочитане, със азотния атом на имидазоловия пръстен.

Когато R_1 или R_{10} са определени като имидазолил, тиазолил или оксазолил, цитираните заместители, за предпочитане, са свързани посредством въглероден атом към останалата част от молекулата.

Съединенията, при които Z е $-CH_2$- и евентуално присъства връзка, се изключват поради това, че трицикличната група в такива съединения спонтанно се превръща в ароматна, при което губи своите свойства на модулатор на полилекарствената устойчивост.

Предвижда се, фармацевтично приемливите присъединителни соли, както беше споменато, да включват терапевтично активни нетоксични форми на киселинно присъединителните соли, които съединенията с формула (I) са годни да образуват. Последните могат да бъдат получени удобно чрез третиране на основната форма с подходяща киселина. Подходящите киселини включват, например неорганични киселини като хидрохалидните киселини, например хидрохлорна и хидробромна; сярна; азотна; фосфорна и др. киселини; или органични киселини, например като оцетна, пропанова, хидроксиоцетна, млечна, пирогроздена, оксалова, малонова, сукцинова (т.е. бутандиова киселина), малеинова, фумарова, ябълчена, винена, лимонена, метансулфонова,

етансулфонова, бензенсулфонова, p-толуенсулфонова, цикламена, салицилова, p-аминосалицилова, памоева и др. киселини.

Предвижда се, фармацевтично приемливите присъединителни соли, както беше споменато, да включват терапевтично активни нетоксични форми на основно присъединителните соли, които съединенията с формула (I) са годни да образуват. Примери за такива форми на основно присъединителните соли са, например натриевите, калиевите, калциевите соли, а също така и солите с фармацевтично приемливи амини, например като амоняк, алкиламини, бензатин, N-метил-D-глюкамин, хидрабамин, аминокиселини, например аргинин, лизин.

Обратно, чрез третиране с подходящи основи или киселини посочените форми на соли могат да бъдат обърнати в свободни киселинни или основни форми.

Терминът присъединителна сол, както е използван по-горе, включва също солватите, които съединенията с формула (I), както и техните соли могат да образуват. Такива солвати са, например хидратите, алкохолатите и др.

Терминът стереохимични изомерни форми, както е използван, означава възможните различни изомерни, както и конформационни форми, които съединенията с формула (I) могат да притежават. Ако друго не е споменато или посочено, химичното означение на съединенията означава смес от всичките възможни стереохимични и конформационни изомерни форми, като тези смеси съдържат всичките диастереомери, енантиомери и/или конформери на основната молекулна структура. Всичките стереохимични изомерни форми на съединенията с формула (I), както в чиста форма, така и в смес помежду им, се включват в обхвата на настоящето изобретение.

Някои съединения от настоящето изобретение могат да съществуват в различни таутомерни форми и се подразбира, че всичките такива таутомерни форми се включват в обхвата на настоящето изобретение. Например, съединения с формула (I), в която Q е пиридинил или хинолинил заместен с хидрокси, могат да съществуват в съответните им таутомерни форми.

Предвижда се N-оксидните форми на съединенията с формула (I) да включват тези съединения с формула (I), при които един или повече азотни атоми са окислени до така наречените N-окиси, по-специално тези N-оксиди, при които е окислен пиперидиновия азот.

Първата група съединения, представляващи интерес включва тези съединения с формула (I), при които са приложени едно или повече от следните ограничения :

a) -A-B- е двувалентен радикал с формула (b-2), (b-3) или (b-4); или

b) Z е Z_1, където Z_1 е двувалентен радикал с формула $-CH_2-CH_2-$ или $-CH_2-$; или

c) $-A_1-$ е C_{1-6}алкандиил, C_{1-6}алкандиилокси, карбонил, C_{1-6}алкандиилокси, заместен с хидрокси, или C_{1-6}алкандиил, заместен с хидрокси; по-специално $-A_1-$ е C_{1-6}алкандиил; или

d) $-A_2-$ е директна връзка или C_{1-6}алкандиил; по-специално $-A_2-$ е C_{1-6}алкандиил;

e) Q е фенил, нафталенил, пиридинил или хинолинил, и евентуално Q е заместен с халоген,C_{1-6}алкил или C_{1-6}алкилокси;

f) R_1 е водород, халоген, формил, C_{1-4}алкил, заместен с хидрокси, или радикал с формула (a-1), където X е директна връзка или C_{1-4}алкандиил и R_5 е водород, C_{1-12}алкил, Ar или C_{1-6}алкил, заместен с Het;

g) R_2 е водород, халоген, C_{1-4}алкил, формил, хидроксиC_{1-4}алкил или C_{1-4}-алкилоксикарбонил;

h) R_3 е водород;

i) R_4 е водород, халоген, C_{1-6}алкил или C_{1-6}алкилокси.

Втората група представляващи интерес съединения включва тези съединения с формула (I), при които са приложени едно или повече от следните ограничения :

a) -A-B- е двувалентен радикал с формула (b-2), (b-3) или (b-4); или

b) Z е Z_2, където Z_2 е двувалентен радикал с формула -C(=O)-CH_2-; или

c) -A_1- е C_{1-6}алкандиил, C_{1-6}алкандиилокси, карбонил, C_{1-6}алкандиилокси, заместен с хидрокси, или C_{1-6}алкандиил, заместен с хидрокси; по-специално -A_1- е C_{1-6}алкандиил; или

d) -A_2- е директна връзка или C_{1-6}алкандиил; по-специално -A_2- е C_{1-6}алкандиил; или

e) Q е фенил, нафталенил, пиридинил или хинолинил, и евентуално Q е заместен с хало, C_{1-6}алкил или C_{1-6}алкилокси;

f) R_1 е водород, халоген, формил, C_{1-4}алкил, заместен с хидрокси, или радикал с формула (a-1), където X е директна връзка или C_{1-4}алкандиил и R_5 е водород, C_{1-12}akyl, Ar или C_{1-6}алкил, заместен с Het;

g) R_2 е водород, халоген, C_{1-4}алкил, формил, хидроксиС$_{1-4}$алкил или C_{1-4}-алкилоксикарбонил;

h) R_3 е водород;

i) R_4 е водород, халоген, C_{1-6}алкил или C_{1-6}алкилокси.

Една специална група съединения са тези съединения с формула (I), в която -A-B- е двувалентен радикал с формула (b-2), (b-3) или (b-4), където R_8 е водород или халоген; Z е -CH_2-CH_2-; -A_1- е -CH_2-CH_2-, -CH_2- CH_2-CH_2- или -O-CH_2-CH_2-; A_2- е -CH_2- и пунктираната линия е връзка.

Друга специална група съединения са тези съединения с формула (I), в която Q е 2-хинолинил, 1-нафталенил, 2-нафталенил,

фенил или 2-пиридинил и Q е евентуално заместен с C_{1-4}алкил, халоген, халоC_{1-4}алкил или C_{1-4}алкилокси.

Друга специална група са тези съединения с формула (I), в която Q е 2-хинолинил, 1-нафталенил, 2-нафталенил, 6-метил-2-хинолинил, 6-хлоро-2-пиридинил, 4-метоксифенил, 3,5-диметилфенил, 3,5-дифлуорофенил, или 3,5-бис(трифлуорометил)фенил.

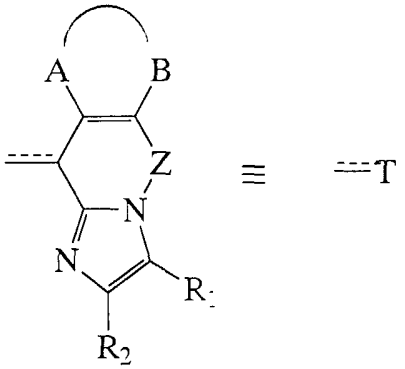
Предпочитани са тези съединения с формула (I), в която Z е -CH_2-CH_2-; -A-B- е -CH=CH-CH=CH-; -A_1- е -CH_2-CH_2- или -O-CH_2-CH_2-; -A_2- е -CH_2-; R_1 е водород, халоген, формил или радикал с формула (a-1), където X е директна връзка и R_5 е водород, C_{1-12}алкил, Ar или C_{1-6}алкил, заместен с Het; R_2 е водород, C_{1-4}алкил, формил или C_{1-4}алкилоксикарбонил; R_3 е водород; R_4 е водород или C_{1-4}алкилокси и пунктираната линия е връзка.

Най-предпочитаните съединения с формула (I) са
метилов 6,11-дихидро-11-[1-[2-[4-(2-хинолинилметокси)фенил]етил]-4-пиперидинилиден]-5H-имидазо[2,1-b][3]бензазепин-3-карбоксилат;
диметилов 6,11-дихидро-11-[1-[2-[4-(2-хинолинилметокси)фенил]-етил]-4-пиперидинилиден]-5H-имидазо[2,1-b][3]бензазепин-2,3-дикарбоксилат;
етилов 6,11-дихидро-11-[1-[2-[4-(2-хинолинилметокси)фенил]етил]-4-пиперидинилиден]-5H-имидазо[2,1-b][3]бензазепин-3-карбоксилат;
метилов 11-[1-[[3,5-диметокси-4-(2-хинолинилметокси)фенил]метил]-4-пиперидинилиден]-6,11-дихидро-5H-имидазо[2,1-b][3]бензазепин-3-карбоксилат;
метилов 6,11-дихидро-11-[1-[3-[4-(2-хинолинилметокси)фенил]пропил]-4-пиперидинилиден]-5H-имидазо[2,1-b][3]бензазепин-3-карбоксилат;
метилов 6,11-дихидро-11-[1-[2-[4-(2-нафталенилметокси)фенил]етил]-4-пиперидинилиден]-5H-имидазо[2,1-b] [3]бензазепин-3-карбоксилат;
метилов 6,11-дихидро-11-[1-[2-[4-(фенилметокси)фенил]етил]-4-пиперидинилиден]-5H-имидазо[2,1-b][3]бензазепин-3-карбоксилат; и

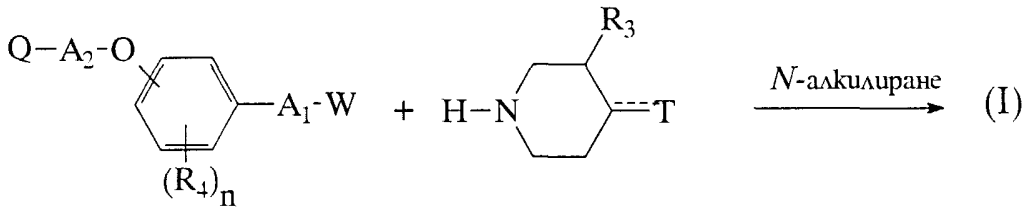
метилов 6,11-дихидро-11-[1-[2-(4-(1-нафталенилметокси)фенил]-етил]-4-пиперидинилиден]-5H-имидазо[2,1-b][3]бензазепин-3-карбоксилат;

техните стереоизомерни форми и фармацевтично приемливи присъединителни соли.

В следващите параграфи са описани различни начини за получаване на съединенията с формула (I). С цел да се опростят структурните формули на съединенията с формула (I) и междинните съединения, участващи в тяхното получаване, оттук нататък кондензираната имидазолова група е представена със символа T.

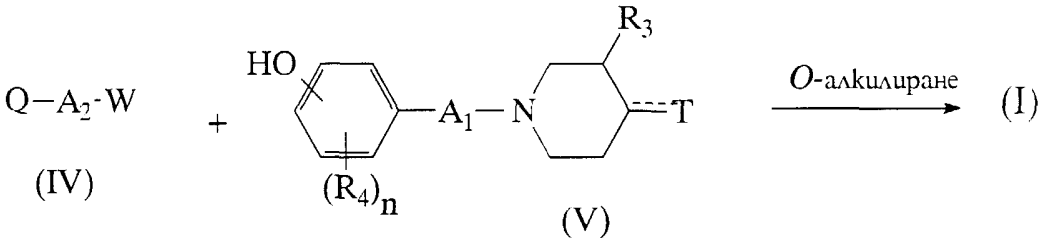


Съединенията от настоящето изобретение могат да бъдат получени най-общо чрез N-алкилиране на междинно съединение с формула (III), където W е подходяща отцепваща се група, например хлоро, бромо, метансулфонилокси или бензенсулфонилокси, с междинно съединение с формула (II). Реакцията може да бъде извършена в инертен за реакцията разтворител, например етанол, дихлорометан, метилизобутилкетон или N,N-диметилформамид и в присъствието на подходяща база, например като натриев карбонат, кисел натриев карбонат или триетиламин. Скоростта на реакцията може да бъде повишена чрез разбъркване. Реакцията може да бъде проведена удачно при температура в интервала между стайната температура и температурата на кипене.

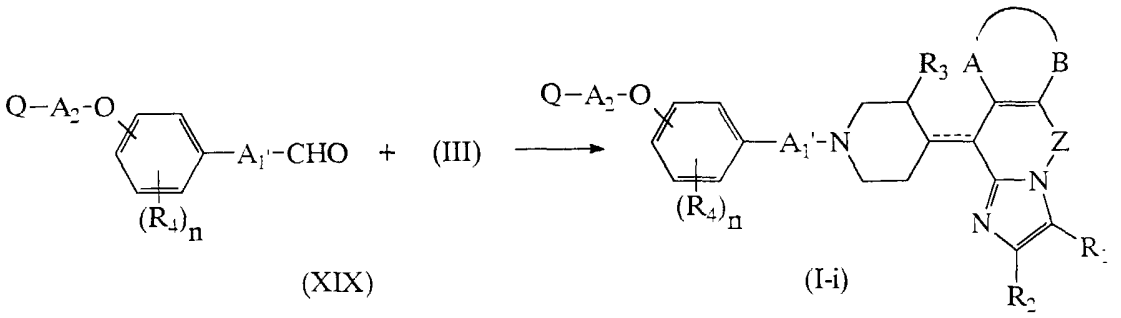


(II) (III)

Съединения с формула (I) могат да бъдат получени също чрез O-алкилиране на междинно съединение с формула (V) с междинно съединение с формула (IV), където W_1 е подходяща отцепваща се група, например като хлоро, бромо, метансулфонилокси или бензенсулфонилокси. Реакцията може да бъде извършена в инертен за реакцията разтворител, например N,N-диметилформамид, и в присъствието на подходяща база, например като натриев хидрид, за предпочитане при температура в интервала между стайната температура и температурата на кипене.



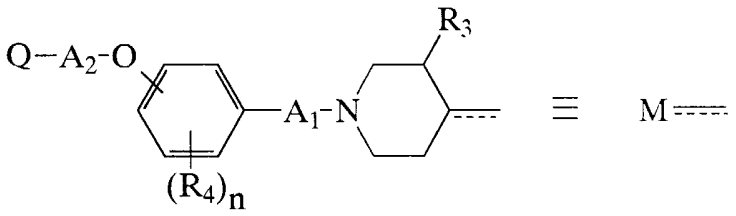
Съединения с формула (I), в която -A_1- представлява C_{1-6}алкандиил, C_{1-6}алкандиилокси, C_{1-6}алкандиилоксиC_{1-6}алкандиил, като посочените съединения са представени с формула (I-i), могат да бъдат получени чрез редукционно N-алкилиране на междинно съединение с формула (III) с междинно съединение с формула (XIX). В споменатото междинно съединение (XIX), -$A_{1''}$- представлява директна връзка, C_{1-5}алкандиилова, C_{1-5}алкандиилокси или C_{1-6}алкандиил-оксиC_{1-5}алкандиилова група, при което формилната група е свързана към C_{1-5}алкандиилова част.



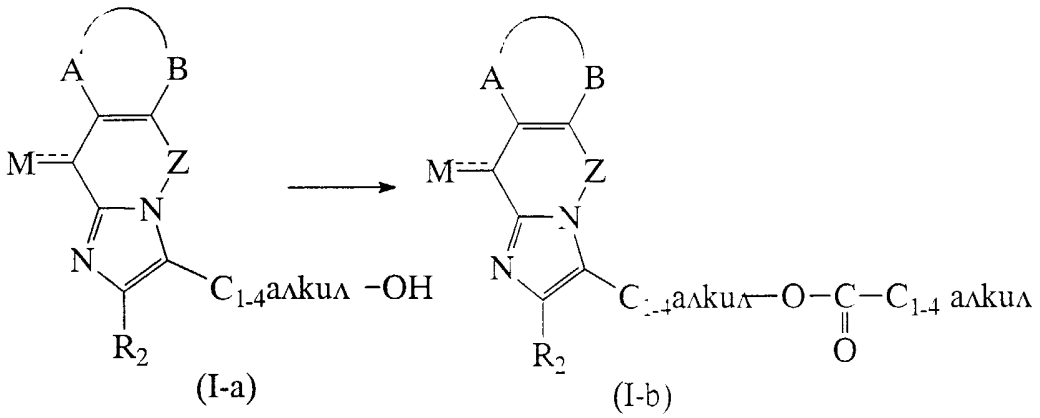
(XIX) (I-i)

Посоченото N-алкилиране може да бъде извършено в инертен за реакцията разтворител, например дихлорометан, етанол, толуен или смес от тях, и в присъствието на редуктор, например натриев борохидрид, натриев цианоборохидрид или триацетоксиборохидрид. Удобно е също така като хидриращо средство да се използва водород в комбинация с подходящ катализатор като паладий върху въглен или платина върху никел. В случай, че като редуктор се използва водород, може да се окаже предимство прибавянето към реакционната смес на дехидратиращо средство, например като алуминиев трет-бутоксид. С цел да се предотврати по-нататъшното нежелано хидрогениране на някои функционални групи в реагентите и реакционните продукти може да се окаже благоприятно прибавянето към реакционната смес на подходяща каталитична отрова, например тиофен или хинолин-сяра. За увеличаване на скоростта на реакцията температурата може да се повиши в интервала между стайната температура и температурата на кипене на реакционната смес.

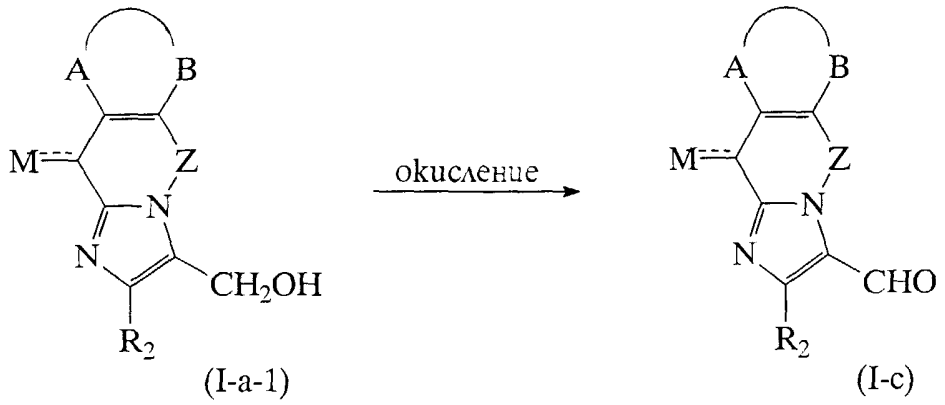
В следващите параграфи са описани различни начини за превръщане на съединенията с формула (I) едно в друго, като се следват известни в практиката процедури на трансформиране на функционалните групи. С цел да се опрости структурната формула на съединенията с формула (I), заместената пиперидинова група отгук нататък ще бъде представяна със символа M.



Например, съединения с формула (I), в която R_1 е C_{1-4}алкил заместен с хидрокси, като посочените съединения са представени с формула (I-a), могат да бъдат превърнати в съответните им съединения с формула (I), в която R_1 е C_{1-4}алкилкарбонилокси-C_{1-4}алкил, като посочените съединения са представени с формула (I-b), съгласно известните в практиката естерификационни методи, например като третиране с ацилхалид в присъствието на основа за улавяне на киселината, освободена по време на реакцията.

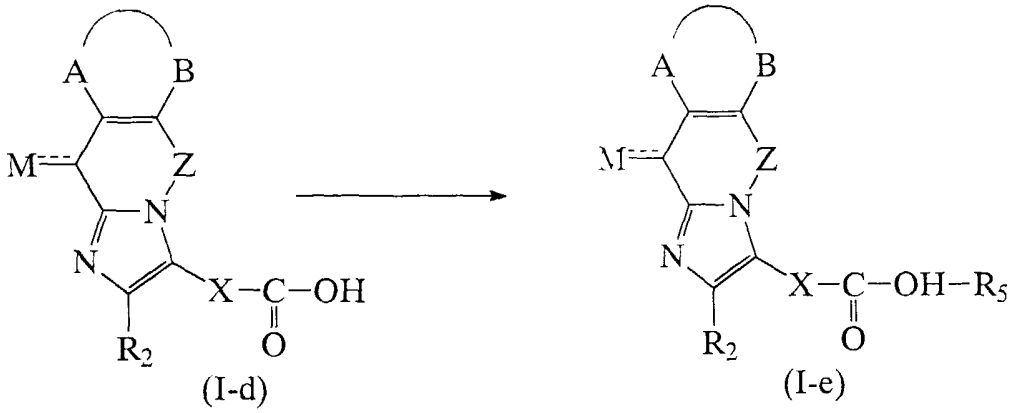


Също така, съединения с формула (I-a), в която R_1 е CH_2OH, като посочените съединения са представени с формула (I-a-1), могат да бъдат превърнати в съответните съединения с формула (I), в която R_1 е CHO, като посочените съединения са представени с формула (I-c), чрез окисление с подходящ реактив, например манган(IV)оксид.



(I-a-1) (I-c)

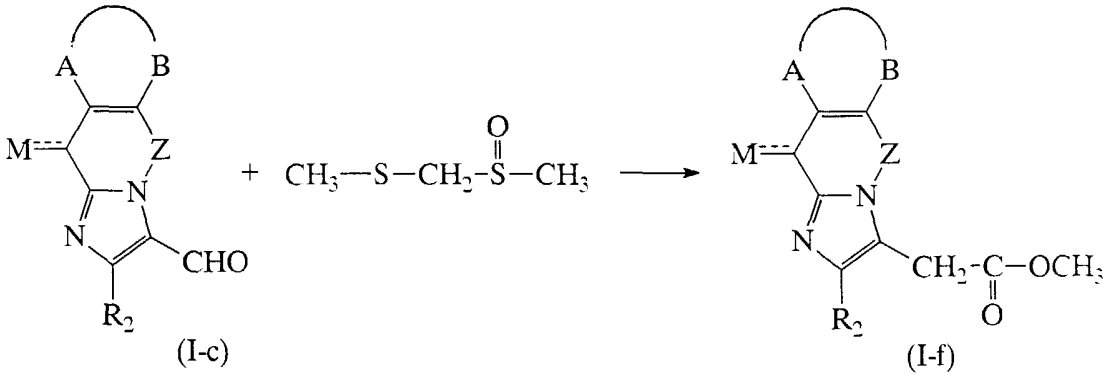
По-нататък, съединения с формула (I), в която R_1 съдържа карбоксилна група, като посочените съединения са представени с формула (I-d), могат да бъдат превърнати в съответните естери чрез известни в практиката методи, например като третиране с алкохол в присъствието на киселина или основа.



(I-d) (I-e)

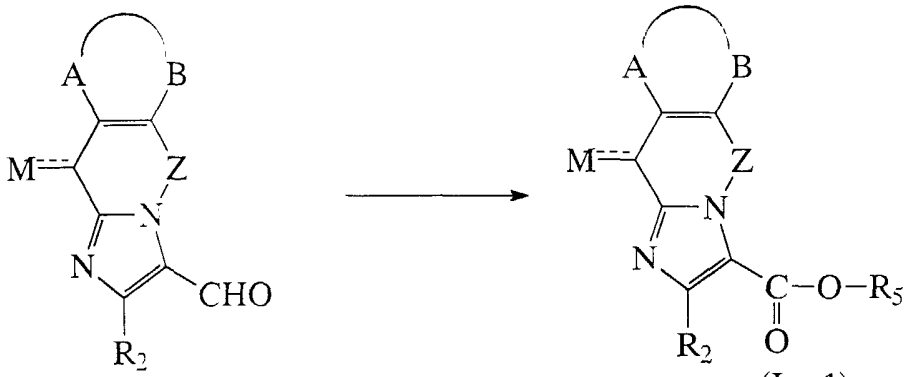
Обратно, съединения с формула (I-e) могат да бъдат хидролизирани в съединения с формула (I-d), в присъствието на киселина или основа.

Съединенията с формула (I-c) могат да бъдат превърнати в съединения с формула (I), в която R_1 е метоксикарбонилметил, като посочените съединения са представени с формула (I-f), чрез третиране с метилметилтиометилсулфоксид в присъствието на бензилтриметиламониев хидроксид в инертен за реакцията разтворител, например тетрахидрофуран.



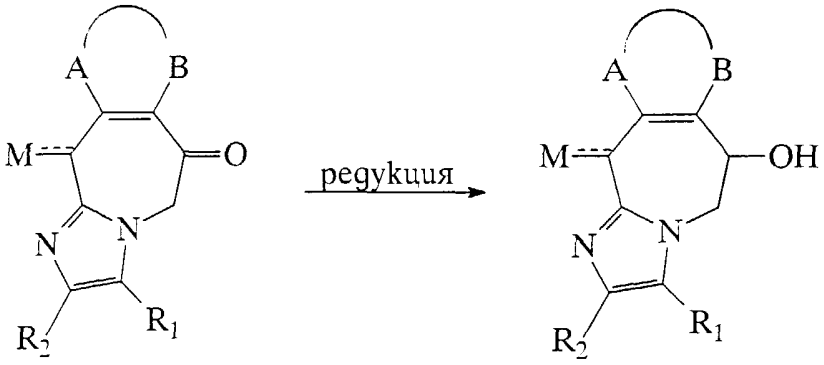
(I-c) (I-f)

Също така, съединения с формула (I-c) могат да бъдат превърнати в съединения с формула (I-e), където X е директна връзка, като посочените съединения са представени с формула (I-e-1), чрез третиране с алкохол, например метанол или етанол, в присъствието на оцетна киселина, MnO_2 и NaCN.



(I-c) (I-e-1)

Съединения с формула (I), в която Z_2 представлява -C(=0)-CH_2-, като посочените съединения са представени с формула (I-g), могат да бъдат превърнати в съответните алкохоли чрез известните в практиката методи на редукция, например третиране с натриев борохидрид в подходящ разтворител, например метанол.

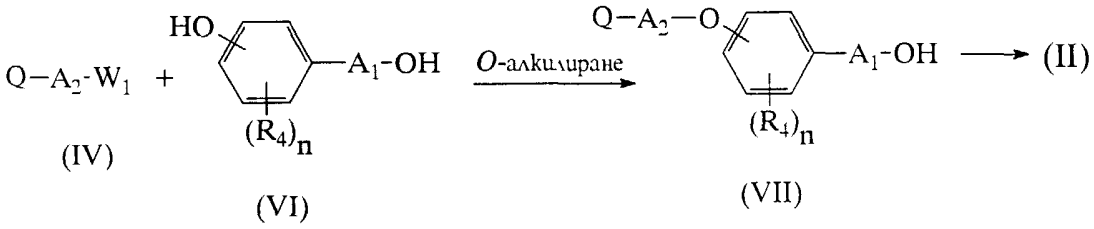


(I-g) (I-h)

Изходните вещества и някои от междинните съединения са известни съединения и са търговски продукти или могат да бъдат получени съгласно конвенционалните методи, известни в практиката. Например, редица междинни съединениея с формула (III), по-специално тези, в които Z е Z_2, са познати съединения, които могат да бъдат получени съгласно известните в практиката методи, описани в EP-0,518,435-A, EP-0,518,434-A и WO-95/02600.

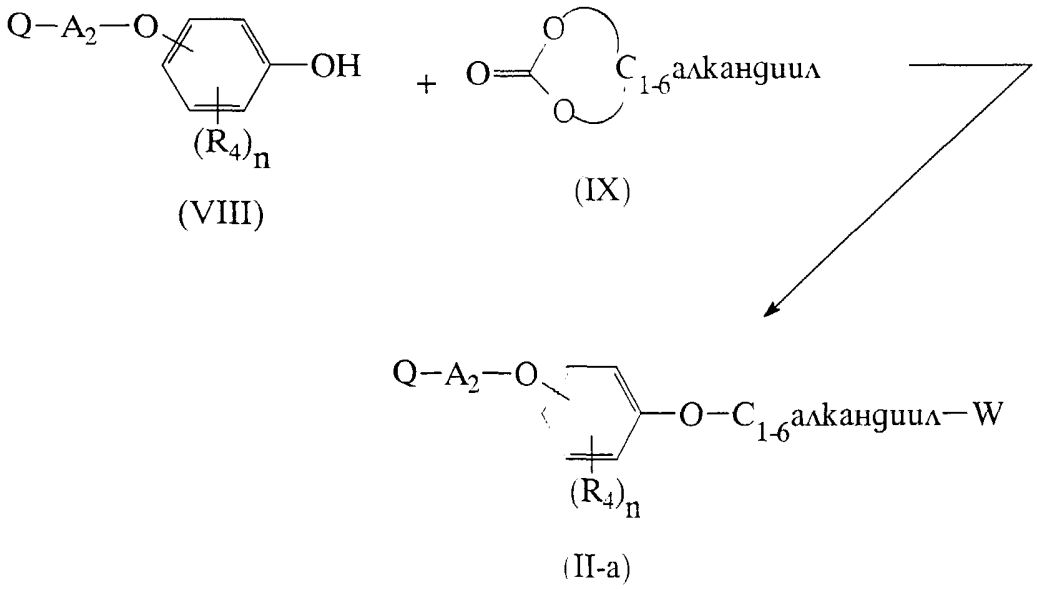
В следващите параграфи са описани няколко метода за получаване на междинните съединения, използвани при горните получавания.

Междинните съединения с формула (II) могат да бъдат получени чрез О-алкилиране на ароматната хидроксилна група на междинното съединение (VI) с междинно съединение с формула (IV), където W_1 е а подходяща отцепваща се група, например халоген, метансулфонилокси или бензенсулфонилокси, и следващо превръщане на хидроксилната група на междинно съединение (VII) в отцепваща се група W, например чрез третиране на междинно съединение (VII) с метансулфонилоксихлорид или халогениращ реактив, например като $POCl_3$.

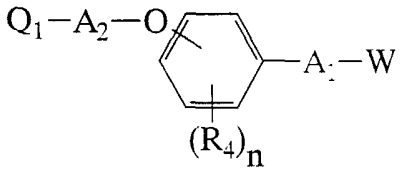


Посочената реакция на О-алкилиране може да бъде проведена удобно чрез смесване на реагентите в инертен за реакцията разтворител, например като метанол или N,N-диметилформамид, и в присъствието на подходяща основа, например като натриев карбонат или кисел натриев карбонат, за предпочитане при температура в интервала между стайната и температурата на кипене на реакционната смес.

Също така междинни съединения с формула (II), където $-A_1-$ е C_{1-6}алкандиилокси, като посочените междинни съединения са представени чрез съединения с формула (II-а), могат да бъдат получени чрез взаимодействие на междинно съединение с формула (VIII) с междинно съединение с формула (IX) в присъствието на подходяща база, например като калиев карбонат, и евентуално в присъствието на инертен за реакцията разтворител, например като N,N-диметилформамид, ацетонитрил или тетрахидрофуран. Следващото превръщане на хидрокси групата в отцепваща се група W, например чрез третиране с метансулфонилоксихлорид или халогениращ реактив, например като $POCl_3$, дава междинни съединения с формула (II-а). Посочената реакция на О-алкилиране може да бъде проведена удобно при температура в интервала между стайната и температурата на кипене.



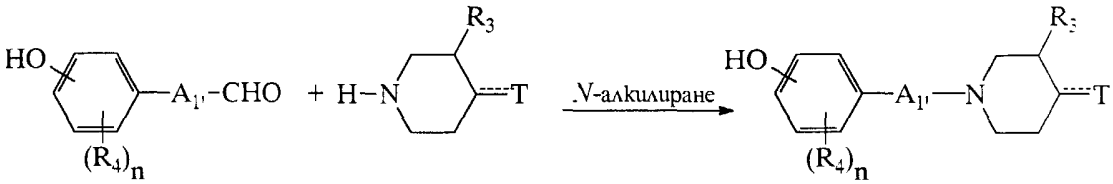
В едно от изпълнията му настоящето изобретение предоставя, също така, нови съединения с формула (II), представени чрез съединения с формула (II-b), където радикалът -A_1- представлява C_{1-6}алкандиил, C_{1-6}алкандиилокси или C_{1-6}алкандиилокси-C_{1-6}алкандиил, а Q_1 представлява всичките заместители Q, различни от незаместен фенил.



(II-b)

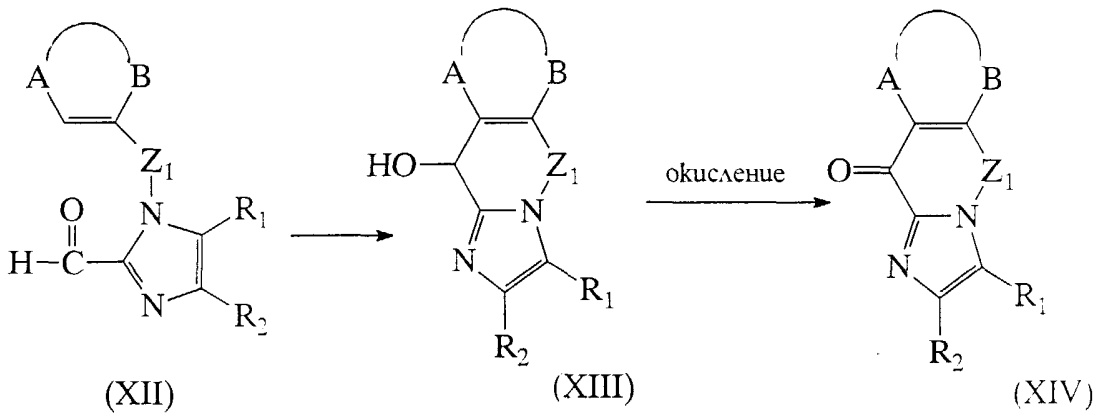
Междинни съединения с формула (V), в която -A_1- представлява C_{1-6}алкандиил, C_{1-6}алкандиилокси, C_{1-6}алкандиилокси-C_{1-6}алкандиил, като посочените междинни съединения са представени чрез формула (V-a), могат да бъдат получени чрез редукционно N-алкилиране на междинно съединение с формула (III) с междинно съединение с формула (X). Междинното съединение (X) евентуално притежава защитена хидроксилна група, която след редукционното N-алкилиране може да бъде освободена от защитата, като се използат известни в практиката методи. В цитираното

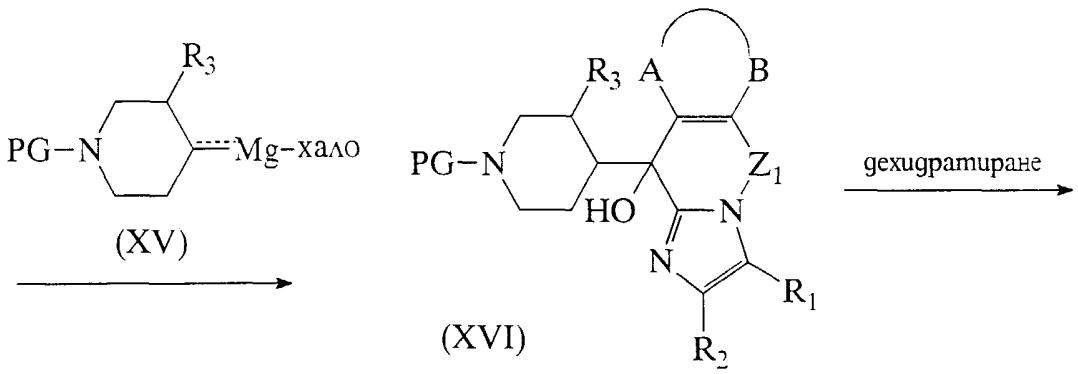
междинно съединение (X), -$A_{1'}$- представлява директна връзка, C_{1-5}алкандиил, C_{1-5}алкандиилокси или C_{1-6}алкандиилоксиC_{1-5}алкандиил, при което формилната група е свързана към C_{1-5}алкандиилната част. Споменатото редукционно N-алкилиране може да бъде извършено по описания начин.



Междинни съединения с формула (III-a), определени като междинни съединения с формула (III), където Z е Z_1, могат да бъдат получени съгласно схема I.

Схема I



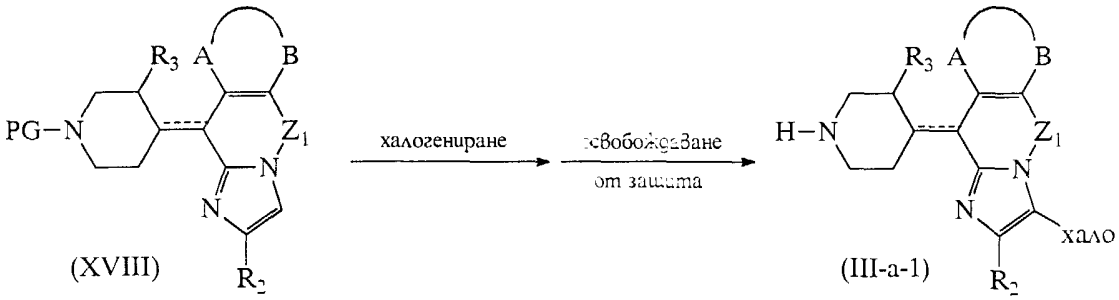




В схема I, междинното съединение с формула (XII) може да бъде циклизирано по аналогичен начин, както междинното съединение с формула (XI), давайки алкохол с формула (XIII), който може да бъде окислен по известните в практиката окислителни методи до кетон с формула (XIV). Междинното съединение с формула (XVI) може да бъде получено чрез прибавяне на Гринярдов реактив (XV), където PG е подходяща защитна група, например бензил, към кетон с формула (XIV) в инертен за реакцията разтворител, например тетрахидрофуран. Междинно съединение с формула (III-a) може да бъде получено чрез дехидратиране на междинно съединение (XVI) след каталитично хидрогениране на междинно съединение (XVII). Споменатата реакция на дехидратиране може да бъде проведена успешно, като се използват конвенционалните дехидратиращи реагенти, например сярна киселина, и се следват известните в практиката методи. Цитираната реакция на каталитично хидрогениране може да бъде проведена успешно като се следват известните в практиката методи, например разбъркване в инертен за реакцията разтворител, например метанол, с участието на подходящ катализатор, например паладий върху въглен и в присъствието на водород, като температурата евентуално може да бъде повишена в интервала между стайната температура и температурата на

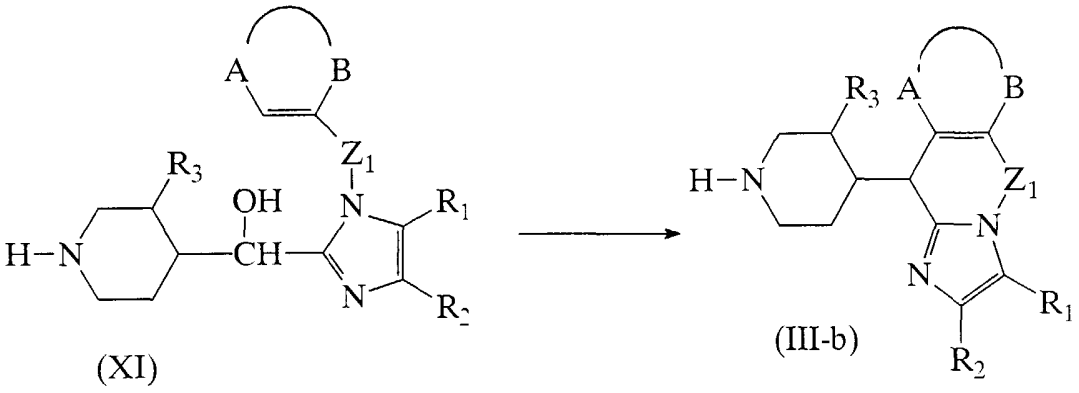
кипене на реакционната смес и, ако е желателно, може да бъде повишено налягането на водорода.

Освен това междинни съединения с формула (III-a), където R_1 е халоген, като междинните съединения са представени чрез формула (III-a-1), могат да бъдат получени чрез халогениране на междинни съединения с формула (XVIII), където PG е защитна група, например C_{1-6}алкил, и следващо освобождаване от защитната група. Например, когато PG е C_{1-6}алкил, PG може да бъде отстранен чрез реакция на карбонилиране с C_{1-4}алкилхлороформат и следваща хидролиза с основа.



Посочената реакция на халогениране може да бъде проведена успешно чрез третиране на междинните съединения (XVIII) с халогениращо средство, например като N-хлоросукцинимид или N-бромосукцинимид, в инертен за реакцията разтворител, например като дихлорометан, евентуално в присъствието на инициатор, например дибензоилпероксид.

Също така, междинните съединения с формула (III), където Z е Z_1 и пунктираната линия не е връзка, като цитираните междинни съединения са представени чрез съединения с формула (III-b), могат да бъдат получени най-общо чрез циклизиране на междинното съединение с формула (XI).



Цитираната реакция на циклизиране се извършва чрез третиране на междинното съединение с формула (XI) с подходяща киселина, при което се получава междинно съединение с формула (III-a). Подходящи киселини са например метансулфоновата киселина или трифлуорометансулфоновата киселина. Трябва да се отбележи, че по горната процедура могат да бъдат получени само тези междинни съединения с формула (III-a), в които R_1 и R_2 са стабилни при дадените реакционни условия.

Съединенията с формула (I) и някои от междинните съединения могат да притежават един или повече стереогенни центрове в своята структура, представени като R или S конфигурация.

Съединенията с формула (I), получени по описаните методи, могат да бъдат синтезирани като смес от стереоизомерни форми, по-специално под формата на рацемични смеси от енантиомери, които могат да бъдат разделени един от друг като се следват известните в практиката методи на разделяне. Рацемичните съединения с формула (I) могат да бъдат превърнати в съответните им диастереомерни соли чрез взаимодействие с подходящи хирални киселини. Споменатите диастереомерни соли впоследствие се разделят, например чрез селективна или фракционна прекристализация, и енантиомерите се освобождават от тях

посредством основа. Алтернативен начин за разделяне на енантиомерните форми на съединенията с формула (I) включва прилагането на течна хроматография с използване на хирална стационарна фаза. Чистите стереохимични изомерни форми могат да бъдат получени също така от съответните чисти стереохимични изомерни форми на подходящи изходни вещества при условие, че реакцията протича стереоспецифично. За предпочитане, ако се търси специфичен стереоизомер, споменатото съединение се синтезира по стереоспецифични методи на получаване. Тези методи удачно използват енантиомерно чисти изходни вещества.

Съединенията с формула (I), техните N-оксидни форми, фармацевтично приемливи присъединителни соли и стереоизомерни форми притежават ценни фармакологични свойства с това, че те инхибират или реверсират ефекта на полилекарствената устойчивост, което може да се установи по резултатите от теста in vitro на полилекарствената устойчивост (Пример С-1) и от теста in vivo на полилекарствената устойчивост (Пример С-2).

Терминът полилекарствена устойчивост (MDR) описва механизма, по който клетките, по-специално раковите клетки или патогените, стават резистентни към множество лекарствени средства, които могат да имат слабо подобие в структурата или в механизма на действие. Главната причина за полилекарствената устойчивост е свръхекспресията на асоциирания с мембраната транспортьор, това ще рече Р-гликопротеин, който понижава вътреклетъчната концентрация на цитотоксичните лекарства чрез свързване на лекарството и активното му изпомпване навън от клетката преди то да достигне критичната цитотоксична концентрация (Dalton W.S., Seminars in oncology, 20:66-69, 1993).

Други механизми на устойчивостта включват изменения в топоизомеразата, глутатион S-трансферазата, нуклеозидния

транспорт, тимидилатната синтаза, дихидрофолатната редуктаза и металотионеина.

Освен това, съединенията с формула (I) са полезни за инхибиране на транспорта на химиотерапевтичното средство през мембраната посредством асоциирания с мембраната транспортьор, особено асоциирания с мембраната транспортьор Р-гликопротеин, и поддържане с това на ефективността на това средство.

Предвид тяхната инхибираща и реверсираща активност към полилекарствената устойчивост, съединенията с формула (I) са подходящи за използване в медицината, по-специално за понижаване, премахване или реверсиране на развиването или наличието на устойчивост към химиотерапевтичната лекарствена терапия, или избягване появата на такава устойчивост чрез прилагане на терапевтично ефективно количество от съединение с формула (I). Болести, нарушения или състояния, при които лечението е затруднено от полилекарствена устойчивост са , например неопластичните заболявания, причинени от развитието на неоплазми (тумори), например като хематологичните тумори (левкемии, лимфоми), рак на бъбреците, рак на яйчниците, на гърдата, меланома, тумори на дебелото черво и на белите дробове и др., и болести като например формите на полилекарствена устойчивост на маларията, туберкулозата, лейшманиазата, амебната дизентерия и др., причинени от патогени, които придобиват устойчивост към фармацевтични средства, като хлорокин, пириметамин-сулфадоксим, мефлокин, халофантрин, изониазид, стрептомицин, рифампицин, пиразинамид, налидиксинова киселина, ампицилин и др.

Съединенията с формула (I) могат да бъдат използвани удачно в комбинация с химиотерапевтично средство. По този начин изобретението предоставя комбинация, състояща се от състав,

както е дефиниран тук, и терапевтично активно средство, по-специално антинеопластичен агент. Комбинацията може да се прилага поединично, едновременно, съвместно или последователно по всеки от описаните начини или пък комбинацията може да бъде под формата на фармацевтична форма. С това се предоставя фармацевтичен продукт, състоящ се от (а) съединение с формула (I) и (b) химиотерапевтично средство, както е дефинирано по-горе, като комбиниран препарат за едновременно, поединично или последователно използване при терапевтичното или профилактично лечение на топлокръвни животни, страдащи от нарушения или състояния, при които полилекарствената устойчивост спъва лечението. Такъв фармацевтичен продукт може да включва набор, състоящ се от опаковка, съдържаща фармацевтичен състав от съединение с формула (I) и друга опаковка, съдържаща фармацевтичен състав от химиотерапевтично средство. Продуктът с отделни състави от двата активни ингредиента има това предимство, че подходящите количества от всеки компонент и времето и последователността на приемане могат да бъдат подбрани в зависимост от пациента.

Подходящите химиотерапевтични средства за използване в комбинациите, дефинирани по-горе, например включват антинеопластични средства като адриамицин, даунорубицин, доксорубицин, винкристин, винбластин, етопозид, таксол, таксотер, дактиномицин, митоксантрон, митомицин, триметрексат и др. за лечение на неопластични заболявания и фармацевтични средства като хлорокин, пириметамин-сулфадоксим, мефлокин, халофантрин, изониазид, стрептомицин, налидиксинова киселина и ампицилин за лечение на болести, причинени от патогени, които придобиват устойчивост към множество фармацевтични средства.

Когато съединения с формула (I) се използват в комбинация с химиотерапевтично средство, дозата на химиотерапевтичното средство може да се различава от дозата, когато се използва самостоятелно. Така, когато съединения с формула (I) се използват заедно с химиотерапевтично средство, дозата на последното може да бъде същата, или обичайно по-ниска от дозата, когато химиотерапевтичното средство се използва самостоятелно. Подходящите дози могат лесно да бъдат определени от специалист в тази област.

Като се имат предвид горните приложения на съединенията с формула (I) следва, че настоящето изобретение се отнася също и до метод за лечение на топлокръвни животни, страдащи от такива болести и състояния, при които лечението е затруднено от полилекарствена устойчивост, като методът включва системно приемане на терапевтично количество от съединение с формула (I), ефикасно за предотвратяване, инхибиране или реверсиране на ефекта от полилекарствената устойчивост.

Настоящето изобретение предоставя метод за използване на съединения с формула (I) за понижаване, премахване или реверсиране на развитието или наличието на устойчивост към антинеопластична лекарствена терапия, или избягване появата на такава устойчивост чрез прилагане на терапевтично ефективно количество от съединение с формула (I).

Методът е предназначен също така за използване на съединения с формула (I) при лечението на болести, причинени от патогени, които придобиват устойчивост към множество фармацевтични средства, като методът се състои в системно прилагане на терапевтично количество от съединение с формула (I), ефективно за инхибиране или реверсиране на полилекарствена

устойчивост, и фармацевтично средство, полезно за лечение на такива състояния.

За удобство при прилагането им въпросните съединения могат да бъдат в различни фармацевтични форми за целите на тяхното приемане. За да бъдат получени фармацевтичните състави от изобретението, ефективно количество от определено съединение под формата на основна или киселинна присъединителна сол се комбинира в интимна смес с фармацевтично приемлив носител, който може да бъде в голямо разнообразие от форми в зависимост от желаната за приемане форма на препарата. Желателно е, тези фармацевтични състави да бъдат в подходяща единична дозирана форма, за предпочитане за приемане през устата, ректално или чрез парентерално инжектиране. Например, за получаване на състави в орална дозирана форма може да бъде използвана всяка обичайна фармацевтична среда, . като вода, гликоли, масла, алкохоли и др. - в случая с течни орални препарати като суспензии, сиропи, елексири и разтвори; или твърди носители като нишестета, захари, каолин, мазилни вещества, свързващи вещества, дезинтегриращи средства и др. - в случая с прахове, хапове, капсули и таблетки. Поради лесното им приемане таблетките и капсулите представляват най-удобната орална дозирана форма, в който случай естествено се използват твърди фармацевтични носители. При парентералните състави, обикновено, носителят съдържа стерилна вода, поне в основната си част, въпреки че могат да бъдат включени и други съставки, например за подпомагане на разтварянето. Могат да бъдат получени, например инжекционни разтвори, при които носителят съдържа физиологичен разтвор, разтвор на глюкоза или смес от физиологичен разтвор и разтвор на глюкоза. Могат да бъдат получени също и инжекционни суспензии, в който случай се използват подходящи течни носители,

суспендиращи средства и др. В съставите, подходящи за перкутантно прилагане, носителят ,евентуално включва средство за подобряване на проникването и/или подходящо омокрящо средство, комбинирано ,евентуално ,с подходящи добавки от всякакво естество в минимално количество, които не предизвикват значителен увреждащ ефект върху кожата. Споменатите добавки могат да улеснят прилагането върху кожата и/или могат да бъдат от полза при получаване на желаните състави. Съставите могат да бъдат прилагани по различни начини, например като трансдермални пластири, нанасяне на място и като мехлем. Киселинно присъединителните соли на съединенията с формула (I), поради повишената им разтворимост във вода в сравнение със съответните основни форми, очевидно са по-подходящи за получаването на водни състави. Особено благоприятно е споменатите по-горе фармацевтични състави да бъдат формулирани в единична дозирана форма за удобство при прилагането им и за равномерно дозиране. В смисъла, в който се използва в описанието и претенциите, дозирана единична форма се отнася до физични дискретни единици, подходящи като единични дози, като всяка единица съдържа предварително определено количество активна съставка, изчислено така, че да осигури желания терапевтичен ефект, заедно с необходимия фармацевтичен носител. Примери за такива дозирани единични форми са таблетките (в това число с делителни резки или филм-таблетки), капсули, хапове, прахчета, лепенки, инжекционни разтвори или суспензии, пълна чаена лъжичка, пълна супена лъжица и др. и разделени, кратни на тях дози.

Съставите могат да бъдат представени удобно в дискретни дозирани единици, по-точно в единични дозирани форми. Една подходяща единична дозирана форма съдържа активната съставка в

количество от 0.1 до 1000 mg, и по-специално от 1 до 200 mg. Количеството на съединението с формула (I), необходимо като дневна доза при лечението, варира не само в зависимост от избраното отделно съединение, но и от начина на приемане, естеството на състоянието, което се лекува, от възрастта, теглото и състоянието на пациента и в крайна сметка е по преценка на лекуващия лекар. Обаче, подходящата дневна доза е в интервала от около 0.1 до около 5000 mg на ден, по-специално от около 1 до 1000 mg дневно, по-добре от около 10 до 500 mg дневно. Подходящата доза за използване при профилактика е в същия обхват.

ПРИМЕРИ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Следващите примери са дадени с илюстративна, но не и с ограничаваща цел.

Експериментална част

А. Получаване на междинните съединения.

Оттук нататък с "THF" се означава тетрахидрофуран, "DIPE" означава диизопропилетер, "DCM" означава дихлорометан, "DMF" означава N,N-диметилформамид и "ACN" означава ацетонитрил.

Пример А. 1

а) 4-Хидроксибензенетанол (103.5 g) се разбърква при стайна температура в етанол (1.5 l). На капки за време от 1 час се прибавя разтвор на калиев хидроксид (84 g) в етанол (1.5 l). На порции в продължение на 25 минути 2-(хлорометил)хинолин се прибавя монохидрохлорид. Реакционната смес се разбърква и загрява на обратен хладник в продължение на 12 часа. Реакционната смес се излива във вода (5 l) и получената смес се разбърква енергично. Утайката се изолира чрез филтруване, и се измива с вода (2 l). Прибавя се толуен и азеотропната смес се изпарява на ротационен изпарител. Остатъкът се изсушава, давайки 187 g (89%) 4-(2-

хинолинилметокси)бензенетанол (междинно съединение 1, температура на топене 144.8°C).

b) Смес от междинно съединение 1 (2.79 g) и N,N-диетилетанамин (1.2 g) в DCM (50 ml) се разбърква върху ледена баня. На капки при температура под 10°C се прибавя метансулфонилхлорид (1.26 g). Сместа се затопля до стайна температура и след това се разбърква 1 час. Прибавя се вода и сместа се екстрахира с DCM. Органичният слой се измива с вода, изсушава се, филтрува се и се изпарява, давайки 3.8 g (100%) 4-(2-хинолинилметокси)бензенетанолметансулфонат (естер) (междинно съединение 2). По подобен начин се синтезират 3-(2-хинолинилметокси)бензенетанолметансулфонат (естер) (междинно съединение 3) и 4-[(6-метил-2-хинолинил)метокси]бензенетанол метансулфонат (естер) (междинно съединение 4).

Пример A.2

a) 3-(2-Хинолинилметокси)фенол (12.5 g), калиев карбонат (10.4 g) и 1,3-диоксолан-2-он (44 g) се разбъркват на маслена баня при 100°C в продължение на 2 часа. Сместа се охлажда, излива се във вода и се екстрахира с DCM. Органичният слой се изсушава, филтрува се и се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: CH_2Cl_2/CH_3OH 97/3). Чистите фракции се събират и изпаряват. Остатъкът се разбърква в DIPE. Утайката се филтрува и изсушава, давайки 11.9 g (80.6%) 2-[3-(2-хинолинил-метокси)феноксиетанол (междинно съединение 5).

b) Смес от междинно съединение 5 (2.95 g) и N,N-диетилетанамин (1.2 g) в DCM (50 ml) се разбърква в ледена баня. На капки при температура под 5°C се прибавя метансулфонилхлорид (1.26 g). Сместа се затопля до стайна температура и след това се разбърква в продължение на 1 час. Прибавя се вода и сместа се

разбърква. Разделя се и водният слой се екстрахира с DCM. Смесените органични слоеве се измиват с вода, изсушават се, филтруват се и се изпаряват, давайки 4.5 g (100%) 2-[3-(2-хинолинилметокси)феноксиетанолметансулфонат (естер) (междинно съединение 6). По подобен начин се синтезира 2-[4-(2-хинолинилметокси)феноксиетанолметансулфонат (естер) (междинно съединение 7).

Пример А. 3

Смес от 3,5-диметокси-4-хидроксибензалдехид (8 g) и 6,11-дихидро-11-(4-пиперидинилиден)-5N-имидазо[2,1-b][3]бензазепин (9 g) в метанол (250 ml) и тиофен (4%, 3 ml) се хидрогенира при стайна температура с паладий върху активен въглен (10%, 2 g) като катализатор. След поемане на водорода (1 еквивалент) катализаторът се филтрува и филтратът се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: CH_2Cl_2/CH_3OH 95/5). Чистите фракции събират и изпаряват, давайки 9.5 g (65%) 4-[4-(5,6-дихидро-11H-имидазо[2,1-b][3]бензазепин-11-илиден)-1-пиперидинил]-2,6-диметоксифенол (междинно съединение 8).

По аналогичен начин се синтезира 6,11-дихидро-11-[1-[(4-хидрокси-3,5-диметоксифенил)метил]-4-пиперидинилиден]-5H-имидазо[2,1-b][3]бензазепин-3-метанол (междинно съединение 9).

Пример А.4

Смес от α-[1-(фенилметил)-1H-имидазол-2-ил]-4-пиперидинметанол (5.4 g) в трифлуорометансулфонова киселина (25 ml) се разбърква една нощ при 100°C. Реакционната смес се охлажда, излива се върху лед, след което се алкализира с NaOH и получената смес се екстрахира с DCM. Отделеният органичен слой се изсушава,

филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства върху силикагел върху стъклен филтър (елуент: CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3) 95/5, градиент до 90/10). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява, при което се получават 2.5 g (50%) 5,10-дихидро-10-(4-пиперидинил)-имидазо[1,2-b]изохинолин (междинно съединение 10).

Пример A.5

a) 6,11-Дихидро-11-(1-метил-4-пиперидинилиден)-5H-имидазо[2,1-b][3]бензазепин (28 g) се разбърква в DCM (500 ml) до пълното му разтваряне. Прибавя се дибензоилпероксид (0.1 g). Прибавя се на порции N-хлоросукцинимид (13.4 g) и получената реакционна смес се разбърква една нощ при стайна температура и след това 2 часа при температурата на кипене. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3) 97/3, градиент до 95/5). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се прекристализира в ACN. Утайката се изолира чрез филтруване и се изсушава, давайки 23.3 g (74%) 3-хлоро-6,11-дихидро-11-(1-метил-4-пиперидинилиден)-5H-имидазо-[2,1-b][3]бензазепин (междинно съединение 11).

b) Смес от междинно съединение 11 (31.4 g) и N,N-диетилетанамин (20.2 g) в толуен (1 l) се разбърква и загрява на обратен хладник. Прибавя се на капки етилхлороформат (65.1 g). Реакционната смес се разбърква и се загрява 90 минути на обратен хладник. Сместа се охлажда. Прибавят се вода и K_2CO_3 и слоевете се разделят. Водният слой се екстрахира с толуен. Органичният слой се отделя, изсушава се ($MgSO_4$), филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се прекристализира в DIPE. Утайката се филтрува и се изсушава, давайки 32.4 g (87%) етил 4-(3-хлоро-5,6-

дихидро-11H-имидазо[2,1-b][3]бензазепин-11-илиден)-1-пиперидинкарбоксилат (междинно съединение 12).

c) Смес от междинно съединение 12 (30.4 g) и калиев хидроксид (46 g) в изопропанол (370 ml) се разбърква и се загрява на обратен хладник в продължение на 6 часа. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се разтваря във вода и се екстрахира с DCM. Органичният слой се отделя, изсушава се ($MgSO_4$), филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се прекристализира в ACN. Утайката се изолира чрез филтруване и се изсушава, давайки 1.65 g (90%) 3-хлоро-6,11-дихидро-11-(4-пиперидинилиден)-5H-имидазо[2,1-b][3]бензазепин (междинно съединение 13).

<u>B. Получаване на крайните продукти.</u>

<u>Пример B.1</u>

Смес от междинно съединение 2 (8.6 g), междинно съединение 13 (6 g) и кисел натриев карбонат (2.2 g) в етанол (300ml) се разбърква и се загрява на обратен хладник в продължение на 48 часа. Разтворителят се изпарява и остатъкът се разтваря във вода и DCM. Слоевете се разделят и водният слой се екстрахира с DCM. Отделя се органичният слой, изсушава се ($MgSO_4$), филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства върху силикагел върху стъклен филтър (елуент: CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3) 95/5). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се прекристализира в етанол. Утайката се филтрува и изпарява, при което се получават 8.21 g (73%) 3-хлоро-6,11-дихидро-11-[1-[2-[4-(2-хинолинилметокси)фенил]етил]-4-пиперидинилиден]-5H-имидазо[2,1-b][3]бензазепин (съединение 13).

По аналогичен начин се синтезира 6,11-дихидро-11-[1-[2-[4-(2-хинолинилметокси)фенил]етил]-4-пиперидинилиден]-5H-имидазо[2,1-b][3]бензазепин-3-метанол (съединение 2).

Пример B.2.

Във вода, алкализирана с K_2CO_3 се разтваря 2-(хлорометил)хинолин и се екстрахира с DCM. Органичният слой се изсушава ($MgSO_4$), филтрува се и се изпарява, давайки 2-(хлорометил)хинолин. Към разтвор на междинно съединение 8 (6.5 g) в DMF (350 ml) се прибавя натриев хидрид (0.7 g) и сместа се разбърква 30 минути. Прибавя се 2-(хлорометил)хинолин, разтворен в DMF, и сместа се разбърква 3 часа при 50°C. Изпарява се, остатъкът се разтваря във вода и се екстрахира с DCM. Органичният слой се изсушава ($MgSO_4$), филтрува се и се изпарява. Остатъкът се прекристализира в ACN, утайката се изолира чрез филтруване, давайки 5.52 g (64%) 11-[1-[[3,5-диметокси-4-(2-хинолинилметокси)фенил]метил]-4-пиперидинилиден]-6,11-дихидро-5H-имидазо[2,1-b][3]бензазепин (съединение 32, температура на топене 214.8°C).

Пример B.3

Смес от съединение 2 (5.56 g) и N,N-диетилетанамин (1.2 g) в DCM (100 ml) се разбъркват при стайна температура до пълното им разтваряне. На капки се прибавя разтвор на ацетилхлорид (0.86 g) в DCM. Сместа се разбърква 1 час при стайна температура. Прибавят се K_2CO_3 (2 g) и вода и сместа се разделя на слоевете й. Водният слой се екстрахира с DCM. Смесените органични слоеве се изсушават ($MgSO_4$), филтруват се и се изпаряват. Остатъкът се прекристализира в ACN. Утайката се изолира чрез филтруване и се изсушава, давайки 3.95 g (66%) [5,6,-дихидро-11-[1-[2-[4-(2-

хинолинилметокси)фенил]етил]-4-пиперидинилиден]-11H-имидазо[2,1-b][3]бензазепин-3-ил]метанолацетат (естер) (съединение 3).

Пример B.4

Съединение 2 (206 g) се разтваря в DCM (11 l) в условия на разбъркване. На 100-грамови порции се прибавя манганов диоксид (450 g) и получената реакционна смес се разбърква в продължение на 1 час. Сместа се филтрува през дикалит и филтратът се изпарява. Остатъкът се разбърква в ACN, изолира чрез филтруване се и се изсушава, давайки 170 g (83%) 6,11-дихидро-11-[1-[2-[4-(2-хинолинилметокси)фенил]етил]-4-пиперидинилиден]-5H-имидазо[2,1-b][3]бензазепин-3-карбоксалдехид (съединение 4, температура на топене 193.5°C).

Пример B.5

Смес от съединение 4 (8.32 g) и метилметилтиометил-сулфоксид (MMTS) (4.5 g) в THF (100 ml) и бензилтриметиламониев хидроксид (40% в метанол; 20 ml) се разбърква и се загрява една нощ на обратен хладник. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се разтваря във вода и се екстрахира с DCM. Органичният слой се отделя, изсушава се ($MgSO_4$), филтрува се и разтворителят се изпарява. Прибавя се двукратно толуен и органичната фаза отново се изпарява. Остатъкът се разтваря в метанол (50 ml). През сместа, охлаждана в ледена баня, в продължение на 30 минути се пропуска газообразен HCl. Сместа се разбърква една нощ. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се разтваря във вода, алкализира се с K_2CO_3 и се екстрахира с DCM. Органичният слой се отделя, изсушава се, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства върху силикагел върху стъклен филтър

(елуент: CH_2Cl_2/CH_3OH 95/5). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се прекристализира в ACN. Утайката се изолира чрез филтруване и се изсушава, давайки 2.7 g (30%) метилов 6,11-дихидро-11-[1-[2-[4-(2-хинолинилметокси)фенил]-етил]-4-пиперидинилиден]-5H-имидазо[2,1-b][3]бензазепин-3-ацетат (съединение 5).

Пример B.6

Смес от съединение 4 (164 g), натриев цианат (80 g) и манганов диоксид (500 g) в метанол (5.5 l) се разбърква при стайна температура. На капки се прибавя етанова киселина (122 g) и получената реакционна смес се разбърква и загрява една нощ на обратен хладник. Реакционната смес се филтрува през дикалит, и остатъкът върху филтъра се изплаква с CH_3OH/CH_2Cl_2. Филтратът се изпарява. Остатъкът се разделя между DCM и воден разтвор на K_2CO_3. Органичният слой се отделя, изсушава се ($MgSO_4$), филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се прекристализира в ACN. Утайката се изолира чрез филтруване и се изсушава, давайки 152 g (87%) метил 6,11-дихидро-11-[1-[2-[4-(2-хинолинилметокси)фенил]етил]-4-пиперидинилиден]-5H-имидазо[2,1-b][3]-бензазепин-3-карбоксилат (съединение 6, температура на топене 179.3°C).

Пример B.7

Смес от съединение 6 (37 g) 3 NaOH (1N, 150 ml), THF (500 ml) и вода (500 ml) се разбърква една нощ при стайна температура. Органичният разтворител се изпарява. Водният концентрат се измива с DCM и се подкислява с HCl (1N, 150 ml). Разтворителят се изпарява. Остатъкът се разбърква във вода, изолира чрез филтруване и се изсушава, давайки 32 g (84%) 6,11-дихидро-11-[1-

[2-[4-(2-хинолинилметокси)фенил]етил]-4-пиперидинилиден]-5H-имидазо[2,1-b][3]бензазепин-3-карбоксилна киселина (съединение 7, температура на топене 174.2°C).

Пример B.8

Смес от съединение 27 (3.5 g) в метанол (100 ml) се разбърква при стайна температура. На порции се прибавя натриев борохидрид (0.34 g) и сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 2 часа. Получената смес се изпарява, остатъкът се разтваря във вода и се екстрахира с CH_2Cl_2/C_2H_5OH. Органичният слой се изсушава, филтрува се и се изпарява. Остатъкът се прекристализира в ACN. Утайката се изолира чрез филтруване и се изсушава, давайки 2.39g (68%) (±)-6,10-дихидро-10-[1-[2-[4-(2-хинолинилметокси)-фенил]етил]-4-пиперидинилиден]-5H-имидазо[1,2-a]тиено[3,2-d]азепин-6-ол (съединение 28, температура на топене 242.1°C).

Пример B.9

Смес от съединение 7 (3 g) и N,N-диметил-4-пиридинамин (1.22 g) в DCM (100 ml) се разбърква до пълно разтваряне. На порции се прибавя 1-(3-диметиламинопропил)-3-етил-карбодиимид хидрохлорид (1.8 g) и сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 15 минути. Прибавя се разтвор на бензенметанол (0.54 g) в DCM. Сместа се разбърква една нощ при стайна температура. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства върху силикагел върху стъклен филтър (елуент: CH_2Cl_2/CH_3OH 97/3 до 95/5). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се прекристализира в ACN. Утайката се изолира чрез филтруване и се изсушава, давайки 2.06 g (62%) фенилметилов 6,11-дихидро-11-[1-[2-[4-(2-хинолинилметокси)-

фенил]етил]-4-пиперидинилиден]-5H-имидазо[2,1-b][3]бензазепин-3-карбоксилат (съединение 9).

По аналогичен начин, но със замяна на алкохола с амоняк или диметиламин, се синтезират съответно съединение 55 (съединение) и съединение 56 (съединение).

Пример B.10

Смес от съединение 2 (27.8 g) в DCM (500 ml) се разбърква при стайна температура до пълно разтваряне. На порции се прибавя дибензоилпероксид (няколко кристалчета), след него на капки при стайна температура се прибавя разтвор на N-хлоросукцинимид (7 g) в DCM и сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 18 часа. Разтворителят се изпарява и остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_3$) 96/4 до 92/8). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. По-нататък остатъкът се пречиства чрез високоефективна течна хроматография върху силикагел (елуент: CH_2Cl_2/CH_3OH 96/4 до 50/50). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Първата фракция се прекристализира в CH_3OH, давайки 8.84g (30%) от съединение 59. Втората фракция се прекристализира в ACN, давайки 1.91 g (6%) от съединение 58.

Пример B. 11

Смес от съединение 6 (5.55 g) и метил (трифенил-фосфоранилиден)ацетат (3.34 g) в толуен (300 ml) се разбърква и загрява на обратен хладник в продължение на една нощ. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства върху силикагел върху стъклен филтър (елуент: CH_2Cl_2/CH_3OH 95/5). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се прекристализира в ACN. Утайката се изолира чрез

филтруване, изсушава се, прекристализира се в ACN и се пречиства чрез високоефективна течна хроматография - Hypersil RP-18 3μM (елуент: (NH_4OAc/0.5% в H_2O)/CH_3OH/CH_3CN 70/15/15, 0/50/50 до 0/0/100). Чистите фракции се събират, изпаряват се до получаване на водна фаза и се екстрахират с DCM. Органичният слой се отделя, изсушава се, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се прекристализира в ACN. Утайката се изолира чрез филтруване и се изсушава, давайки 0.45g (7%) съединение 62.

Пример B.12

Смес от съединение 71 (4.5 g) в CH_3OH (350 ml) се разбърква на ледена баня. На порции при 0°C се прибавя $NaBH_4$ (0.38 g) за време от 15 минути. Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 1 час и след това се разслоява с вода. Органичният разтворител се изпарява. Водният концентрат се екстрахира с DCM. Смесеният органичен слой се изсушава, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства върху силикагел върху стъклен филтър (елуент: CH_2Cl_2/CH_3OH 95/5). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се прекристализира в ACN. Утайката се изолира чрез филтруване и се изсушава, давайки: 3.5g (78%) съединение 73.

Пример B.13

Смес от метил 6,11-дихидро-4-пиперидинилиден-5H-имидазо[2,1-b][3]бензазепин-3-карбоксилат (3.23 g) и N,N-диметил пиридинамин (2.4 g) в DCM (200 ml) се разбърква при стайна температура. На порции се прибавя 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (3.83 g). Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 1 час. Прибавя се на капки 4-(2-хинолинилметокси)бензоена киселина (2.8 g), разтворена в DCM. Сместа се разбърква една нощ при стайна температура. Прибавя се

вода. Сместа се разделя на нейните слоеве. Водният слой се екстрахира с DCM. Смесеният органичен слой се изсушава, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: CH_2Cl_2/CH_3OH 95/5). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разтваря в CH_3OH и се превръща в сол на (E)-2-бутендиова киселина (1:1). Утайката се изолира чрез филтруване и се изсушава, давайки 3.36 g (48%) съединение 72.

Пример B.14

Смес от съединение 71 (4.5 g) и хидроксиламин (1.1 g) в пиридин (50 ml) се разбърква и загрява на обратен хладник в продължение на 90 минути. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се разбърква в H_2O/CH_2Cl_2. Прибавя се K_2CO_3 (2 g). Сместа се разделя на слоевете й. Водният слой се екстрахира с DCM. Смесеният органичен слой се изсушава, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства върху силикагел върху стъклен филтър (елуент: CH_2Cl_2/CH_3OH 95/5). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се прекристализира в ACN. Утайката се изолира чрез филтруване и се изсушава, давайки 1.21 g (26%) съединение 74.

Пример B.15

Смес от 4-феноксибензалдехид (2 g) и метилов 6,11-дихидро-4-пиперидинилиден-5H-имидазо[2,1-b][3]бензазепин-3-карбоксилат (3.23 g) в метанол (150 ml) се хидрогенира една нощ при стайна температура с Pd/C (10%, 1 g) като катализатор в присъствието на разтвор на тиофен (1 ml). След поемането на водорода (1 еквивалент), катализаторът се филтрува и филтратът се изпарява. Остатъкът се пречиства върху силикагел върху стъклен

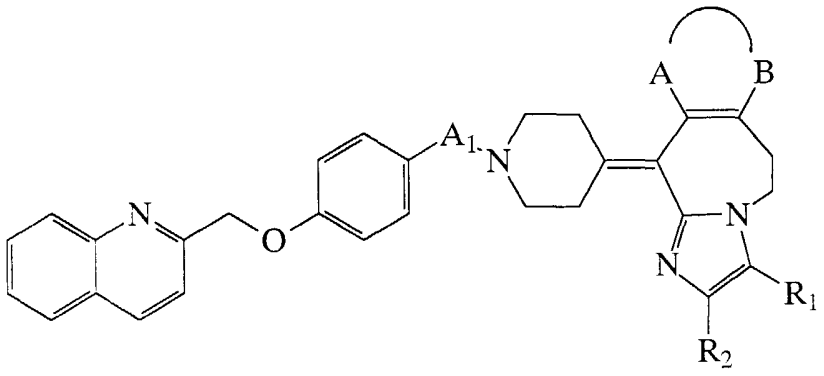
филтър (елуент: CH_2Cl_2/CH_3OH 97:3 до 95/5). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се прекристализира в CH_3OH. Утайката се изолира чрез филтруване и се изсушава, давайки: 2.86 g (57%) съединение 90.

Пример B.16

Смес от диизопропаноламин (1.13 g) в THF се разбърква под азот при -78°C. На порции се прибавя N-бутиллитий (2.5 M в хексани, 4.3 ml) при -70°C и сместа се разбърква в продължение на 15 минути. На капки при -70°C се прибавя 1-(диетоксиметил)-1H-имидазол (1.81 g), разтворен в THF и сместа се разбърква при -70°C в продължение на 1 час. На капки при -70°C се прибавя съединение 4 (5.54 g), разтворено в THF и получената смес се разбърква 1 час при -70°C. Сместа се затопля до стайна температура и се разбърква една нощ при тази температура. Прибавя се оцетна киселина (5 ml) и сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 20 минути. Прибавя се K_2CO_3 (5 g) и сместа се изпарява. Остатъкът се разтваря във вода и DCM и слоевете се разделят. Водният слой се екстрахира с DCM. Смесените органични слоеве се изсушават, филтруват се и разтворителят се изпарява, при което се получава 6.1 g (97%) 6,11-дихидро-α-(1H-имидазол-2-ил)-11-[1-[2-[4-(2-хинолинилметокси)фенил]етил]-4-пиперидинилиден]-5H-имидазо[2,1-b][3]бензазепин-3-метанол (съединение 46).

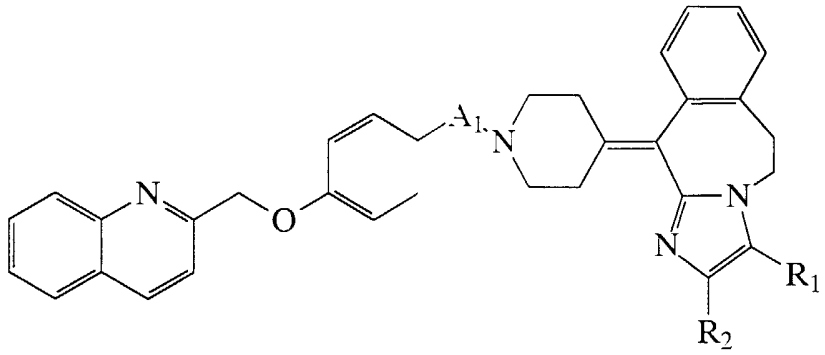
В таблици F-1 до F-6 се изброяват съединенията, получени по един от горните Примери, а Таблица F-7 показва и експерименталните (колоната "експ.") и теоритичните (колона "теор.") стойности от елементарния анализ за въглерода, водорода и азота на съединенията, получени в горната експериментална част.

Таблица F-1 :

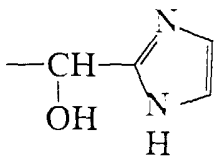
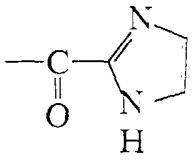
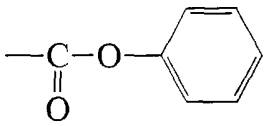
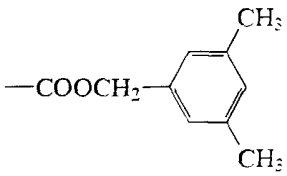
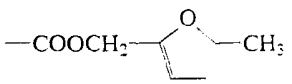
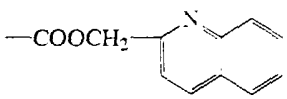


С-ие No.	Пр. No.	A_1	R_1	R_2	-A-B-	Физ.данни, т.т., °С
14	B.1	$-(CH_2)_2-$	H	$-CH_3$	$-CH=CH-N(CH_3)-$	т.т. 150
15	B.1	$-CH_2-$	H	H	$-CH=CH-N(CH_3)-$	т.т. 199.8
16	B.1	$-(CH_2)_2-$	H	H	$-CH=CH-N(CH_3)-$	т.т. 179.5
17	B.1	$-(CH_2)_2-$	H	H	-CH=CH-CF=CH-	т.т. 190.2
18	B.1	$-O(CH_2)_2-$	H	H	$-CH=CH-N(CH_3)-$	т.т. 174.4
19	B.1	$-O(CH_2)_2-$	H	H	-CH=CH-CF=CH-	т.т. 136.0
37	B.1	$-COCH_2-$	H	H	$-CH=CH-N(CH_3)-$	т.т. 220
38	B.12	$-OCH_2CHOHCH_2-$	H	H	$-CH=CH-N(CH_3)-$	т.т. 186.4
39	B.1	$-(CH_2)_2-$	CH_2OH	H	$-CH=CH-(OCH_3)=CH-$	т.т. 106.8

Таблица F-2 :

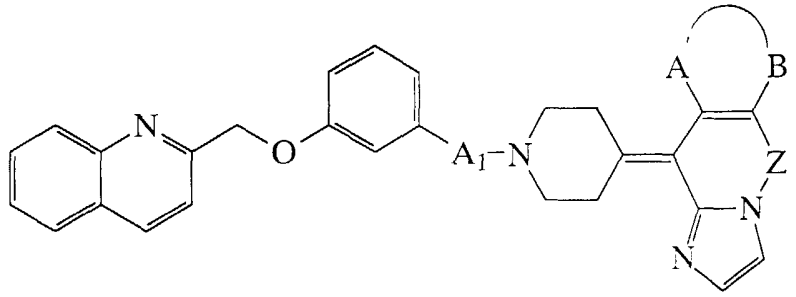


С-ие No.	Пр. No.	A_1	R_1	R_2	Физ. данни m.m., °C
1	B.1	$-(CH_2)_2-$	H	H	m.m. 200.1
2	B.1	$-(CH_2)_2-$	$-CH_2OH$	H	m.m. 220.1
3	B.3	$-(CH_2)_2-$	$-CH_2OCOCH_3$	H	-
4	B.4	$-(CH_2)_2-$	-CHO	H	m.m. 193.5
5	B.5	$-(CH_2)_2-$	$-CH_2COOCH_3$	H	-
6	B.6	$-(CH_2)_2-$	$-COOCH_3$	H	m.m. 179.3
40	B.6	$-(CH_2)_2-$	$-COOCH_3$	H	m.m. 142.6; .HCl(1:1).H_2O(1:3)
41	B.6	$-(CH_2)_2-$	$-COOCH_3$	H	m.m. 180.6; .HCl(1:2).H_2O(1:1)
42	B.6	$-(CH_2)_2-$	$-COOCH_3$	H	m.m. 161.8; .(Z)-2-бутен-диоат(1:1)
43	B.6	$-(CH_2)_2-$	$-COOCH_3$	H	m.m. 166.0; .етандиоат (1:1)
44	B.6	$-(CH_2)_2-$	$-COOCH_3$	H	.хидроксибутан-диоат (1:1)
45	B.6	$-(CH_2)_2-$	$-COOCH_3$	H	m.m. 204.1; .HCl(1:3)

С-ие No.	Пр. No.	A_1	R_1	R_2	Физ. данни т.т., °С
7	B.7	$-(CH_2)_2-$	-COOH	H	т.т. 174.2
8	B.1	$-(CH_2)_2-$	$-CH_2OH$	$-CH_2OH$	т.т. 183.3; .хемихидрат
9	B.9	$-(CH_2)_2-$	$-COOCH_2C_6H_5$	H	-
10	B.4	$-(CH_2)_2-$	-CHO	-CHO	-
11	B.6	$-(CH_2)_2-$	$-COOCH_3$	$-COOCH_3$	-
12	B.6	$-(CH_2)_2-$	$-COOC_2H_5$	H	-
13	B.1	$-(CH_2)_2-$	Cl	H	-
20	B.1	$-O(CH_2)_2$	H	H	т.т. 138.2
46	B.16	$-(CH_2)_2-$		H	-
47	B.4	$-(CH_2)_2-$		H	т.т. 222.6
48	B.9	$-(CH_2)_2-$	$-COOC_{10}H_{21}$	H	-
49	B.9	$-(CH_2)_2-$	$-COOC_{12}H_{25}$	H	-
50	B.9	$-(CH_2)_2-$		H	-
51	B.9	$-(CH_2)_2-$		H	-
52	B.9	$-(CH_2)_2-$		H	-
53	B.9	$-(CH_2)_2-$	$-COO(CH_2)_2OC_2H_5$	H	-
54	B.9	$-(CH_2)_2-$		H	-
55	B.9	$-(CH_2)_2-$	$-CONH_2$	H	-

С-ие No.	Пр. No.	A_1	R_1	R_2	Физ. данни m.m., °C
56	B.9	$-(CH_2)_2-$	$-CON(CH_3)_2$	H	-
57	B.10	$-(CH_2)_2-$	$-CH_2OH$	Cl	m.m. 211.3
58	B.10	$-(CH_2)_2-$	Cl	Cl	m.m. 191.1
59	B.10	$-(CH_2)_2-$	Cl	$-CH_2OH$	-
60	B.4	$-(CH_2)_2-$	Cl	-CHO	-
61	B.6	$-(CH_2)_2-$	Cl	$-COOC_2H_5$	m.m. 173.8
62	B.11	$-(CH_2)_2-$	$-CH=CH-COOCH_3$	H	m.m. 172.3
63	B.4	$-(CH_2)_2-$	-CHO	Cl	m.m. 208.4
64	B.1	$-(CH_2)_2-$	H	$-CH_2OH$	m.m. 149.0; .(E)-2-бутендиоат (1:2)
65	B.9	$-(CH_2)_2-$	$-COO(CH_2)_3CH_3$	H	m.m. 130.3
66	B.1	$-(CH_2)_2-$	H	$-CH_2OH$	-
67	B.4	$-(CH_2)_2-$	H	-CHO	m.m. 168.9
68	B.6	$-(CH_2)_2-$	H	$-COOCH_3$	m.m. 209.9
69	B.6	$-(CH_2)_2-$	$-COOCH_3$	H	m.m. 200; .(E)-2-бутендиоат (2:3)
70	B.1	$-CH_2-$	$-COOCH_3$	H	m.m. 204.3
71	B.1	$COCH_2-$	$-COOCH_3$	H	m.m. 152.3
72	B.13	-CO-	$-COOCH_3$	H	m.m. 139.7 ; .(E)-2-бутендиоат (1:1)
73	B.12	$-CH(OH)-CH_2-$	$-COOCH_3$	H	m.m. 154.9
74	B.14	$C(=NOH)-CH_2-$	$-COOCH_3$	H	m.m. 186.5
75	B.1	$-(CH_2)_3-$	$-COOCH_3$	H	m.m. 156.7
76	B.6	$-(CH_2)_2-$	$-COOC_2H_5$	Cl	-
77	B.9	$-(CH_2)_2-$	$-COOCH(CH_3)_2$	H	m.m. 165.9
102	B.2	$-CO(CH_2)_3-$	$-CH_2OH$	H	m.m. 191.0

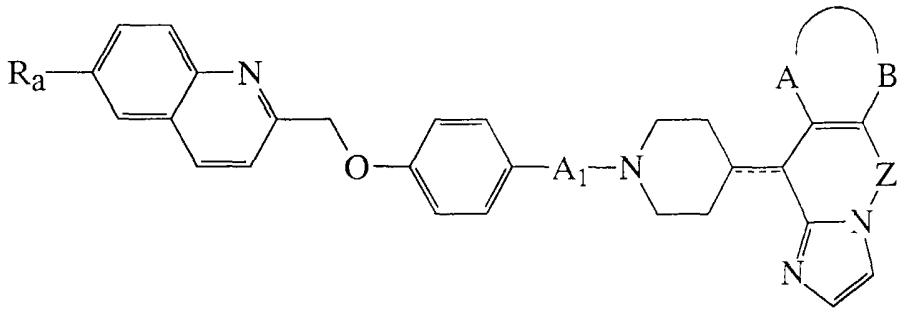
Таблица F-3 :



С-ие No.	Пр No.	A_1	-A-B-	Z	Физ.данни m.m., °C
21	B.1	$-O(CH_2)_2-$	-CH=CH-N(CH_3)-	$-(CH_2)_2-$	m.m. 125.4
22	B.1	$-O(CH_2)_2-$	-CH=CH-CF=CH-	$-(CH_2)_2-$	m.m. 135.6 m.m. 180;
23	B.1	$-(CH_2)_2-$	-CH=CH-CF=CH-	$-(CH_2)_2-$	.(циклохексилсул-фамат (1:2) сол
24	B.1	$-(CH_2)_2-$	-CH=CH-N(CH_3)-	$-(CH_2)_2-$	m.m. 127.7
25	B.1	$-(CH_2)_2-$	-CH=CH-S-	-CO-(CH_2)*-	m.m. 159.9
78	B.1	$-(CH_2)_2-$	-CH=CH-CH=CH-	-O-(CH_2)*-	m.m. 176
79	B.1	$-O(CH_2)_2-$	-CH=CH-CH=CH-	-O-(CH_2)*-	m.m. 189.8

* : групата $-CH_2-$ е свързана с азота от имидазоловия пръстен

Таблица F-4 :

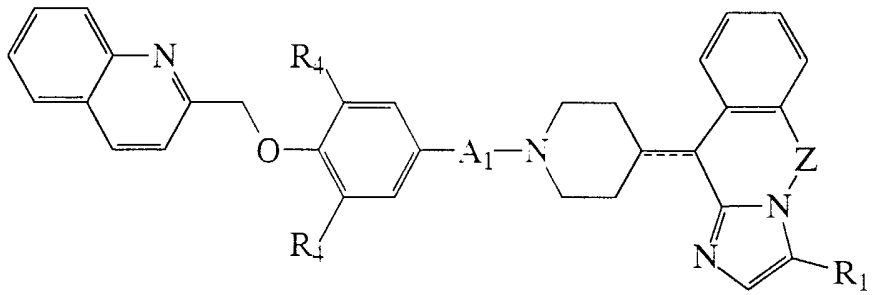


С-ие No.	Пр. No.	R_a	A_1	----	-A-B-	Z	Физ.данни m.m., °C
26	B.1	H	$-O(CH_2)_2-$	двойна	-CH-CH-S-	$-CO-(CH_2)^*-$	m.m. 190.5: **
27	B.1	H	$-(CH_2)_2-$	двойна	-CH=CH-S-	$-CO-(CH_2)^*-$	m.m. 201.4
28	B.7	H	$-(CH_2)_2-$	двойна	-CH=CH-S-	$-CHOH-(CH_2)^*-$	m.m. 242.1
29	B.1	H	$-(CH_2)_2-$	единична	$-CH=CH-N(CH_3)-$	$-CO-(CH_2)^*-$	m.m. 200 ; **
30	B.1	H	$-(CH_2)_2-$	двойна	$-CH=CH-N(CH_3)-$	$-CO-(CH_2)^*-$	m.m. 175.4
31	B.1	$-CH_3$	$-(CH_2)_2-$	двойна	$-CH=CH-N(CH_3)-$	$-(CH_2)_2-$	m.m. 188.1
80	B.1	H	$-(CH_2)_2-$	двойна	-CH=CH-CH=CH-	$-(CH_2)^*-O-$	m.m. 170.7

* : групата $-CH_2-$ е свързана с азота от имидазоловия пръстен

** : сол на .(E)-2-бутендиоат (2:3).етанолат (1:1)

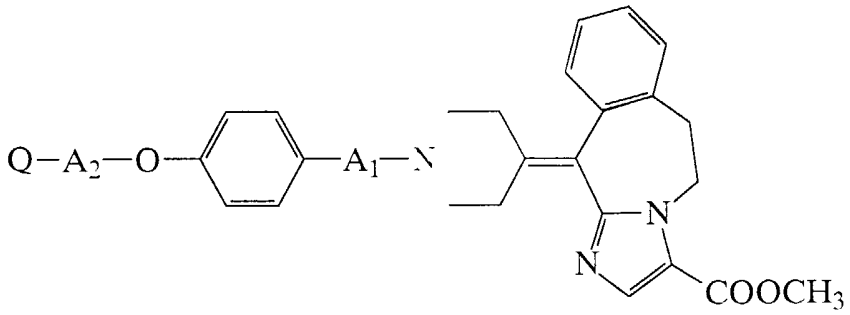
Таблица F-5 :

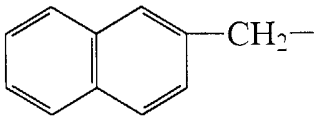
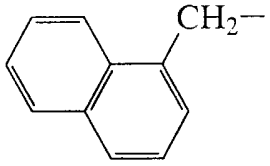


С-ие No.	Пр. No.	A_1	R_1	R4 -------	Z	Физични данни
32	B.2	$-CH_2-$	H	$-OCH_3$ двойна	$-(CH_2)_2-$	m.m. 214.8°C
33	B.2	$-CH_2-$	$-CH_2OH$	$-OCH_3$ двойна	$-(CH_2)_2-$	m.m. 220.8°C
34	B.4	$-CH_2-$	-CHO	$-OCH_3$ двойна	$-(CH_2)_2-$	m.m.154°C

С-ие No.	Пр. No.	A_1	R_1	R4	-------	Z	Физични данни
35	B.6	$-CH_2-$	$-COOCH_3$	$-OCH_3$	двойна	$-(CH_2)_2-$	m.m. 144.2°C
36	B.1	$-(CH_2)_2$	H	H	единична	$-CH_2-$	m.m. 169.2°C
81	B.1	$-(CH_2)_2$	$-CH_2OH$	H	единична	$-(CH_2)_2-$	m.m. 179.3°C
82	B.4	$-(CH_2)_2$	-CHO	H	единична	$-(CH_2)_2-$	m.m. 177.8°C
83	B.6	$-(CH_2)_2$	$-COOCH_3$	H	единична	$-(CH_2)_2-$	m.m. 158.3°C
84	B.1	$-(CH_2)_2$	H	H	двойна	-CH=CH-	m.m. 160.5°C
85	B.2	$-CH_2-$	$-COOCH_3$	Cl	двойна	$-(CH_2)_2-$	m.m. 164.0°C
86	B13	-CO-	$-COOCH_3$	$-CH_3$	двойна	$-(CH_2)_2-$	m.m. 131.2°C

Таблица F-6 :



С-ие No.	Пр. No.	Q-A_2	-A_1-	Физични данни
87	B.1		$-CH_2CH_2-$	-
88	B.1	фенилметил	$-CH_2CH_2-$	-
89	B.1	2-пиридинилметил	$-CH_2CH_2-$	-
90	B15	фенил	$-CH_2-$	-
91	B.1		$-CH_2CH_2-$	-

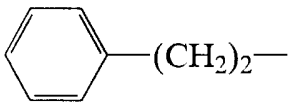
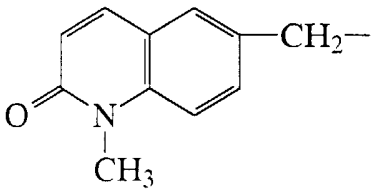
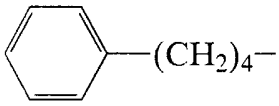
С-ие No.	Пр. No.	Q-A_2	-A_1-	Физични данни
92	B.1		-CH_2CH_2-	-
93	B.1	3,5-бис(трифлуорометил)-фенилметил	-CH_2CH_2-	-
94	B.1		-CH_2CH_2-	m.m. 190.6°C
95	B.1	6-хлоро-2-пиридинил	-CH_2CH_2-	m.m. 139.1°C
96	B.1	4-хлорофенилметил	-CH_2CH_2-	m.m. 171.2°C
97	B.1	4-метоксифенилметил	-CH_2CH_2-	m.m. 174.8°C
98	B.1		-CH_2CH_2-	m.m. 193.5°C; .(E)-2-бутен-диоат
99	B.1	3,5-дифлуорофенилметил	-CH_2CH_2-	m.m. 117.2°C
100	B.15	фенил	-CH_2CH_2-	m.m. 132.3°C
101	B.1	2-хинолинилметил	$CH_2O(CH_2)_2$-	m.m. 125.0°C
103	B.1	3.5-диметилфенилметил	-CH_2CH_2-	m.m. 123.1°C

Таблица F-7 :

С-ие.	Въглерод		Водород		Азот	
No.	Експ.	Теор.	Експ.	Теор.	Експ.	Теор.
3	76.00	76.23	6.42	6.40	9.30	9.36
5	75.28	76.23	6.35	6.40	9.18	9.36
9	78.08	78.16	5.97	6.10	8.44	8.48
11	72.77	72.88	5.76	5.96	8.71	8.72
12	76.12	76.23	6.33	6.40	9.41	9.36
13	74.81	74.92	5.78	5.93	9.88	9.98
76	72.62	72.08	6.09	5.89	8.84	8.85
87	78.24	78.19	6.31	6.39	6.85	7.20

С-ие.	Въглерод		Водород		Азот	
No.	Експ.	Теор.	Експ.	Теор.	Експ.	Теор.
88	76.32	76.52	6.63	6.61	7.73	7.87
89	74.02	74.13	6.45	6.41	10.50	10.48
90	76.22	76.02	6.35	6.18	8.35	8.31
91	78.85	78.19	6.42	6.39	7.10	7.20
92	77.57	76.76	6.86	6.81	7.62	7.67
93	65.05	64.57	5.14	4.97	6.14	6.27

С. Фармакологични примери

Пример С. 1

Ефективността in vitro на съединение с формула (I) като модулатор на полилекарствената устойчивост се оценява, като се използва човешка клетъчна линия от ракови клетки с полилекарствена устойчивост (Park J.-G. et al., J. Natl.Cancer Inst., 86:700 - 705 (1994) и Hill B.T. et al., Cancer Chemother. Pharmacol., 33:317 - 324 (1994)). Накратко, растежът на клетките K562/C1000, човешка клетъчна линия от ракови клетки с полилекарствена устойчивост, се определя в присъствието на пълния обхват концентрации (в границите от 10^{-12} до 10^{-5} M) от класически цитостатик, например винбластин. Измерва се $IC_{50(цитостатик)}$, т.е. концентрацията на цитостатика, необходима да намали с 50% растежа на раковите клетки. Измерва се също така растежа на K562/C1000 в присъствието на пълния обхват концентрации на класически цитостатик и точно определена концентрация (10^{-6} M) съединение, модулиращо полилекарствената устойчивост, при което се получава $IC_{50(цитостатик/съединение)}$. Отношението на чувствителност 'SR' се определя като отношение на $IC_{50(цитостатик)}$ към $IC_{50\ (цитостатик/съединение)}$. Съединения 1, 3, 4, 6, 9, 11-13, 18, 20, 27, 30-36, 47, 45, 58, 61-63, 65, 67, 69, 70, 73, 74, 75, 77, 82, 84, 87-89 и 91-101,

kakmo са описани в Таблици F-1 до F-6, притежават стойност за SR по-голяма или равна на 5. Съединения 2, 5, 8, 14, 15, 19, 19, 22, 23-25, 26, 29, 33, 37, 38, 48, 52, 55-57, 64, 68. 71, 76, 78, 79, 80 и 85, kakmo са описани в Таблици F-1 до F-6, притежават стойност за SR между 1 и 5.

Пример С.2

Способността на съединенията с формула (I) да реверсират полилекарствената устойчивост може да бъде показана чрез годността на съединения с формула (I) да реверсират устойчивостта към адриамицин в P388/ADR (клетъчна линия, резистентна към адриамицин) in vivo при левкемия у мишки.

Мъжки B6D2F1 мишки (18 - 21 g) се инжектират интраперитонеално с 1 x 10^5 P388 ADR клетки на нулевия ден. От първия до десетия ден се провежда дневно интраперитонеално лечение с адриамицин, с тестваното съединение с формула (I) или с комбинация от двете. Контролните животни получават само носител (15% 4-OH-пропил-β-циклодекстрин във физиологичен разтвор). Всяка група се състои от 8 животни. Адриамицинът се дозира при концентрация 1.25 mg/kg телесно тегло - половината от максималната поносима доза адриамицин при тази схема на лечение. Тестваното съединение се дозира при 20, 10, 5, 2.5, 1.25 и 0.63 mg/kg или като самостоятелно лечение или комбинирано с адриамицин.

Записва се всеки преживян от животните ден и се изразява като процент на средното оцеляване в лекуваните групи, по отношение на средното оцеляване в контролната група, като последната се приема като 100%.

Таблица С-1 показва ефекта на съединение 6 и адриамицина върху оцеляването на мишки, инжектирани с P388/ADR левкемия.

- дозите на съединение 6 и на адриамицина се изразяват като mg/kg телесно тегло.

- колоната "Преживени дни" дава средния ден на смъртта след инокулиране на $1x10^5$ P388/ADR клетки на нулевия ден, като минималния и максималния брой дни са показани в скоби.
- колоната "MST%" показва средният процент за лекуваните групи по отношение на средното оцеляване в контролната група, като последното се приема 100%.
- колоната "% Изменение спрямо ADR" дава разликата в MST% за различните групи по отношение на MST% в лекуваната само с адриамицин група.

Таблица С-1 :

Съединение 6 (mg/kg)	Адриамицин (mg/kg)	Преживени дни средно(мин-макс)	MST%	% Изменение спрямо ADR
0	0	11(10-14)	100	-18
0	1.25	13(12-15)	118	0
20	0	11(10-14)	100	-18
10	0	10.5(10-13)	95	-23
5	0	11(10-13)	100	-18
2.5	0	10.5(10-12)	95	-23
1.25	0	11.5(10-16)	105	-13
0.63	0	11(10-12)	100	-18
20	1.25	15.5(14-17)	141	23
10	1.25	15(14-28)	136	18
5	1.25	14.5(11-16)	132	14
2.5	1.25	14.5(10-20)	132	14
1.25	1.25	15(14-17)	136	18
0.63	1.25	14.5(14->30)	132	14

Таблица C-1 показва, че групата, лекувана с комбинация от съединение 6 и адриамицин, има средно време на оцеляване (MST) което е 14 до 23% по-дълго от групата, подложена на единична терапия с адриамицин.

D. Примери на състави

Следващите лекарствени форми представляват примери на типични фармацевтични състави в единична дозирана форма, подходящи за системно или външно прилагане към топлокръвни животни съгласно настоящето изобретение.

"Активна съставка" (A.I.), както се използва в тези примери, се отнася до съединение с формула (I), N-оксидна форма, фармацевтично приемлива киселинно или основно присъединителна сол или стереохимическа изомерна форма на същото.

Пример D.1 : Орални състави

9 g метил 4-хидроксибензоат и 1 g пропилов 4-хидроксибензоат се разтварят в 4 l кипяща пречистена вода. В 3 l от този разтвор се разтварят първо 10 g 2,3-дихидроксибутандиова киселина и след това 20 g от активната съставка. Последният разтвор се смесва с останалата част от предишния разтвор и с 12 l 1,2,3-пропантриол и към тях се прибавят 3 l 70% разтвор на сорбитол. 40 g натриев захарин се разтварят в 0.5 l вода и се прибавят 2 ml малинова есенция и 2 ml есенция от цариградско грозде. Последният разтвор се смесва с предишния, добавя се вода до необходимия обем от 20 l, при което се получава разтвор за орално прилагане, съдържащ 5 mg от активната съставка на една чаена лъжичка (5 ml). Полученият разтвор се налива в подходящи съдове.

Пример D.2 : Капсули

20 g от активната съставка, 6 g натриев лаурилсулфат, 56 g нишесте, 56 g лактоза, 0.8 g колоиден силициев диоксид, и 1.2 g магнезиев стеарат се смесват и разбъркват енергично. След това получената суспензия се напълва в 1000 подходящи втвърдени желатинови капсули, всяка съдържаща 20 mg от активната съставка.

Пример D.3 : Филм-таблетки. Получаване на сърцевината на таблетката

Смес от 100 g от активната съставка, 570 g лактоза и 200 g нишесте се размесват добре и след това се овлажняват с разтвор на 5 g натриев додецилсулфат и 10 g поливинилпиролидон в около 200 ml вода. Мократа прахообразна смес се пресява, изсушава се и отново се изсушава. След това се прибавят 100 g микрокристална целулоза и 15 g хидрогенирано растително масло. Цялата смес се размесва добре и се пресова в таблетки, като се получават 10000 таблетки, всяка съдържаща 10 mg активна съставка.

Покритие

Към разтвор на 10 g метилцелулоза в 75 ml денатуриран алкохол се прибавя разтвор на 5 g етилцелулоза в 150 ml дихлорометан. След това се прибавят 75 ml дихлорометан и 2.5 ml 1,2,3-пропантриол. 10 g полиетиленгликол се разтопяват и разтварят в 75 ml дихлорометан. Последният разтвор се прибавя към предишния и след това се прибавят към 2.5 g магнезиев октадеканоат, 5 g поливинилпиролидон и 30 ml концентрирана оцветяваща суспензия и цялата смес се хомогенизира. Сърцевините на таблетките се покриват с така получената смес на съоръжение за нанасяне на покритие.

Пример D.4: Инжекционен разтвор

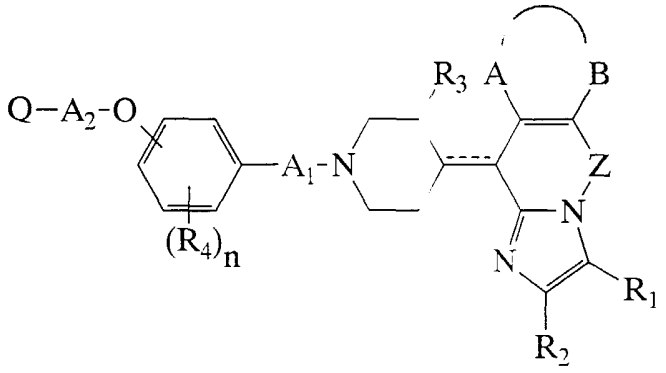
1.8 g метил 4-хидроксибензоат и 0.2 g пропилов 4-хидроксибензоат се разтварят в около 0.5 l кипяща вода за инжекции. След охлаждане до около 50°C при разбъркване се прибавят 4 g млечна киселина, 0.05 g пропиленгликол и 4 g от активната съставка. Разтворът се охлажда до стайна температура и се допълва с вода за инжекции до обем 1 l, при което се получава разтвор на 4mg/ml от активната съставка. Разтворът се стерилизира чрез филтруване и се напълва в стерилни съдове.

Пример D.5 : Супозитории

3 грама от активната съставка се разтварят в разтвор на 3 грама 2,3-дихидроксибутандиова киселина в 25 ml полиетиленгликол 400. Стопяват се заедно 12 g повърхностно активно вещество и 300 g триглицериди. Последната смес се размесва добре с предишния разтвор. Така получената смес се излива във форми при температура 37-38°C, като се получават 100 свещички, всяка съдържаща 30 mg/ml от активната съставка.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение с формула (I)



(I),

негова N-оксидна форма, фармацевтично приемлива присъединителна сол или стереохимична изомерна форма, където

пунктираната линия е евентуална връзка;

n е 1 или 2;

R_1 е водород; халоген; формил; C_{1-4}алкил; C_{1-4}алкил, заместен с 1 или 2 заместителя, всеки от които е избран независимо от хидрокси, C_{1-4}алкилокси, C_{1-4}алкилкарбонилокси, имидазолил, тиазолил или оксазолил; или радикал с формула

-X-CO-OR_5 (a-1);

-X-CO-NR_6R_7 (a-2); или

-X-CO-R_{10} (a-3);

където

-X- е директна връзка, C_{1-4}алкандиил или C_{2-6}алкендиил;

R_5 е водород; C_{1-12}алкил; Ar; Het; C_{1-6}алкил, заместен с C_{1-4}алкилокси, C_{1-4}алкилоксикарбонилC_{1-4}алкилокси, Ar или Het;

R_6 и R_7 са поотделно водород или C_{1-4}алкил;

R_{10} е имидазолил, тиазолил или оксазолил;

R_2 е водород, халоген,C_{1-4}алкил, хидроксиC_{1-4}алкил, C_{1-4}алкилокси-карбонил, карбоксил, формил или фенил;

R_3 е водород, C_{1-4}алкил или C_{1-4}алкилокси;

R_4 е водород, халоген,C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкилокси или халоC_{1-4}алкил;

Z е Z_1 или Z_2;

където Z_1 е двувалентен радикал с формула $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ или -CH=CH-; при условие, че когато пунктираната линия е връзка, Z_1 е различен от $-CH_2-$;

Z_2 е двувалентен радикал с формула $-CHOH-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-C(=O)-CH_2-$ или $-C(=NOH)-CH_2-$;

-A-B- е двувалентен радикал с формула

$-Y-CR_8=CH-$ (b-1);

$-CH=CR_8-Y-$ (b-2);

$-CH=CR_8-CH=CH-$ (b-3);

$-CH=CH-CR_8=CH-$ (b-4); или

$-CH=CH-CH=CR_8-$ (b-5);

където всеки R_8 поотделно е водород, халоген, C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкилокси, хидроксиC_{1-4}алкил, хидроксикарбонил-C_{1-4}алкил, формил, карбоксил, етенил,заместен с карбоксил, или етенил, заместен с C_{1-4}алкилокси-карбонил;

всеки Y поотделно е двувалентен радикал с формула -O-, -S- или $-NR_9-$; където R_9 е водород, C_{1-4}алкил или C_{1-4}алкилкарбонил;

$-A_1-$ е директна връзка; C_{1-6}алкандиил; C_{1-6}алкандиил-окси-C_{1-6}алкандиил; C_{1-6}алкандиилокси; карбонил; C_{1-6}алкандиил-карбонил; C_{1-6} алкандиилокси, заместен с хидрокси; или C_{1-6}алкандиил, заместен с хидрокси или с=NOH;

$-A_2-$ е директна връзка или C_{1-6}алкандиил;

Q е фенил; фенил, заместен с един или два заместителя, избрани от водород, халоген, хидрокси, C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкилокси или халоС$_{1-4}$алкил; нафталенил; нафталенил, заместен с един или два заместителя избрани от водород, халоген, хидрокси, C_{1-4}алкил, C_{1-4}- алкилокси или халоС$_{1-4}$алкил; пиридинил; пиридинил, заместен с един или два заместителя, избрани от водород, халоген, хидрокси, C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкилокси или халоС$_{1-4}$алкил; хинолинил; или хинолинил, заместен с един или два заместителя, избрани от водород, халоген, хидрокси, C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкилокси или халоС$_{1-4}$алкил;

Ar е фенил или фенил, заместен с 1, 2 или 3 заместителя, всеки от които е избран независимо от водород, халоген,C_{1-4}алкил или C_{1-4}алкилокси;

Het е фуранил; фуранил, заместен с C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкилокси или хидроксиС$_{1-4}$алкил; оксазолил; оксазолил, заместен с C_{1-4}алкил или C_{1-4}алкилокси; или хинолинил.

2. Съединение съгласно претенция 1, в което -A-B- е двувалентен радикал с формула (b-2), (b-3) или (b-4); Z е Z_1, където Z_1 е двувалентен радикал с формула -CH_2-CH_2- или -CH_2-, или Z е Z_2, където Z_2 е двувалентен радикал с формула -C(=O)-CH_2-; -A_1- е C_{1-6}алкандиил, C_{1-6}алкандиилокси, карбонил, C_{1-6}алкандиилокси, заместен с хидрокси, или C_{1-6}алкандиил, заместен с хидрокси; -A_2- е директна връзка или C_{1-6}алкандиил; Q е фенил, нафталенил, пиридинил, хинолинил, фенил, заместен с халоген или с C_{1-6}алкилокси; нафталенил, заместен с халоген или C_{1-6}алкилокси; пиридинил, заместен с халоген или с C_{1-6}алкилокси; или хинолинил, заместен с халоген или с C_{1-6}алкилокси; R_1 е водород, халоген, формил, C_{1-6}алкил, заместен с хидрокси, или радикал с формула (a-1), където X е директна връзка или C_{1-4}алкандиил и R_5 е водород, C_{1-12}алкил, Ar или C_{1-6}алкил, заместен с Het; R_2 е водород,

халоген, C_{1-4}алкил, формил, хидроксиС$_{1-4}$алкил или C_{1-4}-алкилокси-карбонил; R_3 е водород; R_4 е водород, халоген, C_{1-6}алкил или C_{1-6}алкилокси и пунктираната линия е връзка.

3. Съединение съгласно претенции 1 до 2, в което Z е -CH_2-CH_2-; -A-B- е -CH=CH-CH=CH-; -A_1- е -CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH_2- или -O-CH_2-CH_2-; -A_2- е -CH_2-; R_1 е водород, халоген, формил или радикал с формула (a-1), където X е директна връзка и R_5 е водород, C_{1-12}алкил, Ar или C_{1-6}алкил, заместен с Het; R_2 е водород, C_{1-4}алкил, формил или C_{1-4}алкилоксикарбонил: R_3 е водород; R_4 е водород или C_{1-4}алкилокси и пунктираната линия е връзка.

2. Съединение съгласно претенция 1, където съединението е метилов 6,11-дихидро-11-[1-[2-[4-(2-хинолинилметокси)фенил]етил]-4-пиперидинилиден]-5H-имидазо[2,1-b][3]бензазепин-3-карбоксилат;
диметилов 6,11-дихидро-11-[1-[2-[4-(2-хинолинилметокси)фенил]-етил]-4-пиперидинилиден]-5H-имидазо[2,1-b][3]бензазепин-2,3-дикарбоксилат;
етилов 6,11-дихидро-11-[1-[2-[4-(2-хинолинилметокси)фенил]етил]-4-пиперидинилиден]-5H-имидазо[2,1-b][3]бензазепин-3-карбоксилат;
метилов 11-[1-[[3,5-диметокси-4-(2-хинолинилметокси)фенил]метил]-4-пиперидинилиден]-6,11-дихидро-5H-имидазо[2,1-b][3]бензазепин-3-карбоксилат;
метилов 6,11-дихидро-11-[1-[3-[4-(2-хинолинилметокси)фенил]пропил]-4-пиперидинилиден]-5H-имидазо[2,1-b][3]бензазепин-3-карбоксилат;
метилов 6,11-дихидро-11-[1-[2-[4-(2-нафталенилметокси)фенил]етил]-4-пиперидинилиден]-5H-имидазо[2,1-b] [3]бензазепин-3-карбоксилат;
метилов 6,11-дихидро-11-[1-[2-[4-(фенилметокси)фенил]етил]-4-пиперидинилиден]-5H-имидазо[2,1-b][3]бензазепин-3-карбоксилат; и
метилов 6,11-дихидро-11-[1-[2-(4-(1-нафталенилметокси)фенил]-етил]-4-пиперидинилиден]-5H-имидазо[2,1-b][3]бензазепин-3-карбоксилат;

неговите стереоизомерни форми и фармацевтично приемливи присъединителни соли.

5. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че се състои от фармацевтично приемлив носител и като активна съставка - терапевтично ефективно количество от съединение, както е описано във всяка претенция от 1 до 4.

6. Метод за получаване на фармацевтичен състав, както е заявен в претенция 5, характеризиращ се с това, че терапевтично активно количество от съединение, както е заявено във всяка претенция от 1 до 4, се смесва в интимна смес с фармацевтично приемлив носител.

7. Съединение съгласно всяка претенция от 1 до 4, за използване в медицината.

8. Продукт, характеризиращ се с това, че се състои от:

a) състав, съдържащ фармацевтично ефективно количество от съединение съгласно всяка претенция от 1 до 4 и фармацевтично приемлив носител:

b) състав, съдържащ фармацевтично ефективно количество от антинеопластично средство и фармацевтично приемлив носител, като комбиниран препарат за едновременно, поединично или последователно използване в антинеопластичната терапия.

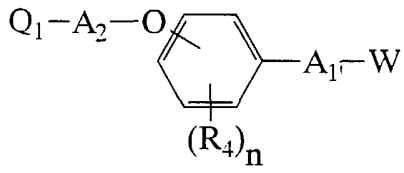
9. Продукт, характеризиращ се с това, че се състои от:

a) състав, съдържащ фармацевтично ефективно количество от съединение съгласно всяка претенция от 1 до 4 и фармацевтично приемлив носител:

b) състав, съдържащ фармацевтично ефективно количество от фармацевтично средство, полезно за лечение на състояния, причинени от патогени, и фармацевтично приемлив носител, като комбиниран препарат за едновременно, поединично

или последователно използване при лечението на състояния, причинени от патогени.

10. Съединение с формула (II-b),



(II-b)

негова фармацевтично приемлива присъединителна сол или стереохимична изомерна форма, където

n е 1 или 2;

R_4 е водород, халоген, C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкилокси или халоС$_{1-4}$алкил;

Q_1 е фенил, заместен с един или два заместителя, избрани от водород, хидрокси, C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкилокси или халоС$_{1-4}$алкил; нафталенил; нафталенил, заместен с един или два заместителя, избрани от водород, хидрокси, C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкилокси или халоС$_{1-4}$алкил; пиридинил; пиридинил, заместен с един или два заместителя, избрани от водород, хидрокси, C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкилокси или халоС$_{1-4}$алкил; хинолинил; или хинолинил, заместен с един или два заместителя, избрани от водород, хидрокси, C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкилокси или халоС$_{1-4}$алкил;

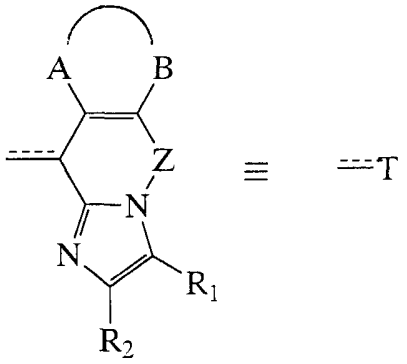
-A_1- е C_{1-6}алкандиил, C_{1-6}алкандиилокси, C_{1-6}алкандиилокси-C_{1-6}алкандиил;

-A_2- е директна връзка или C_{1-6}алкандиил;

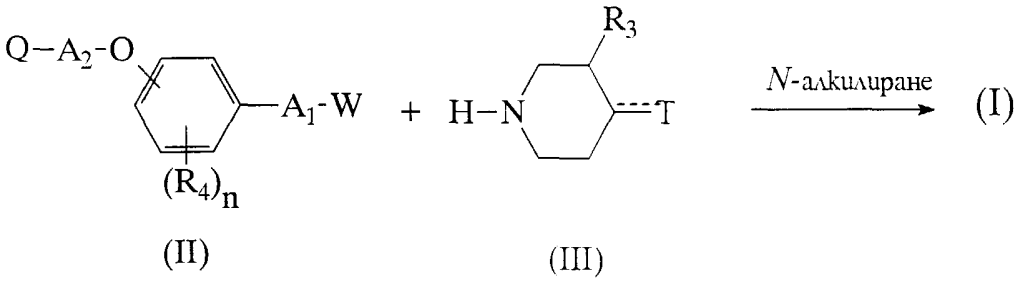
W е халоген, метансулфонилокси или бензенсулфонилокси.

11. Метод за получаване на съединение с формула (I), характеризиращ се с това, че включва:

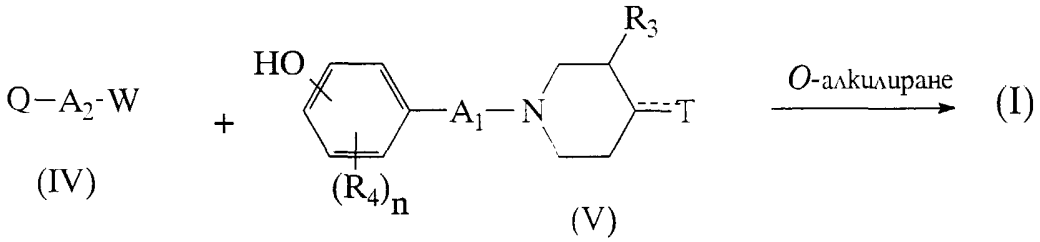
a) подлагане на взаимодействие на реагент с формула (III) където T представлява кондензираната имидазолова група,



с междинно съединение с формула (II), където W представлява подходяща отцепваща се група;



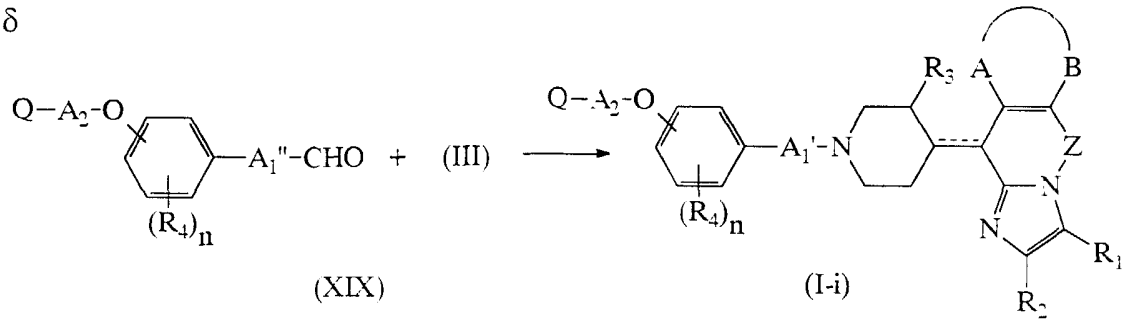
b) O-алкилиране на междинно съединение с формула (IV), където W е подходяща отцепваща се група, с междинно съединение с формула (V);



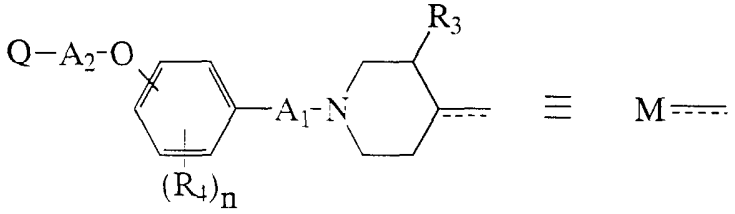
c) редукционно N-алкилиране на междинно съединение с формула (III) с междинно съединение с формула (XIX), където -$A_{1''}$- представлява директна връзка, C_{1-5}алкандиилова, C_{1-5}алкандиилокси

или C_{1-6}алкандиил-оксиC_{1-5}алкандиилова група, при което се получават съединения с формула (I-i), в които -A_1'- представлява C_{1-6}алкандиил, C_{1-6}алкандиилокси или C_{1-6}алкандиилоксиC_{1-6}алкандиил;

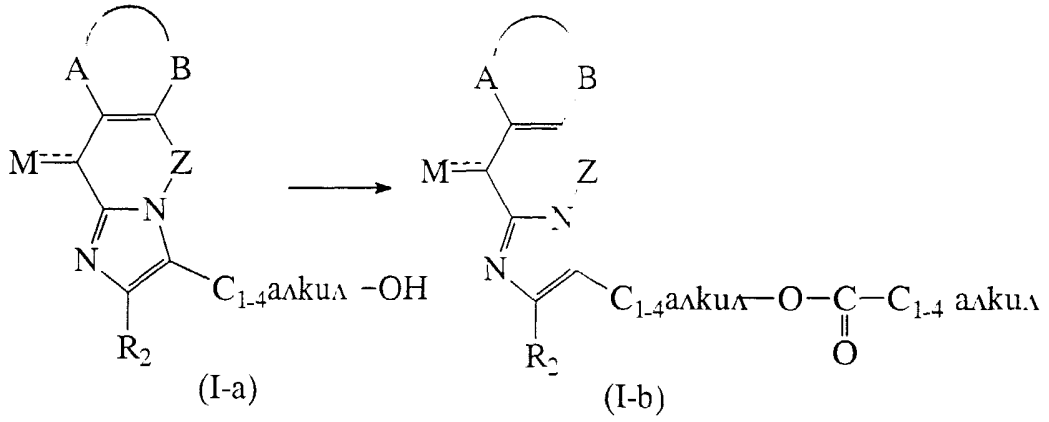
δ



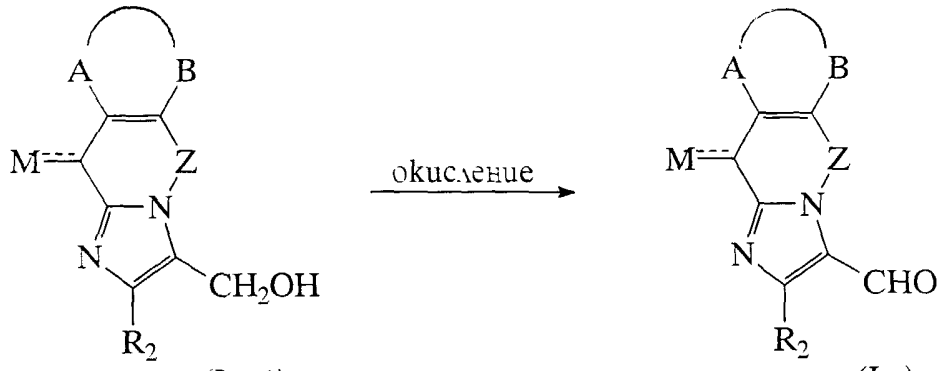
d) превръщане на съединение с формула (I-a), в което M представлява заместената пиперидинова група,



в съединение с формула (I-b) съгласно известните методи на естерифициране;

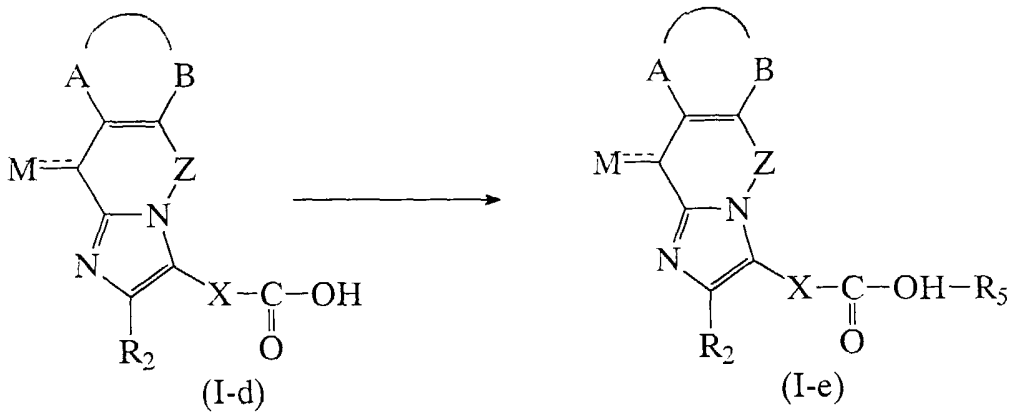


e) взаимодействие на съединение с формула (I-a-1) с окислител в инертен за реакцията разтворител;



(I-a-1) (I-c)

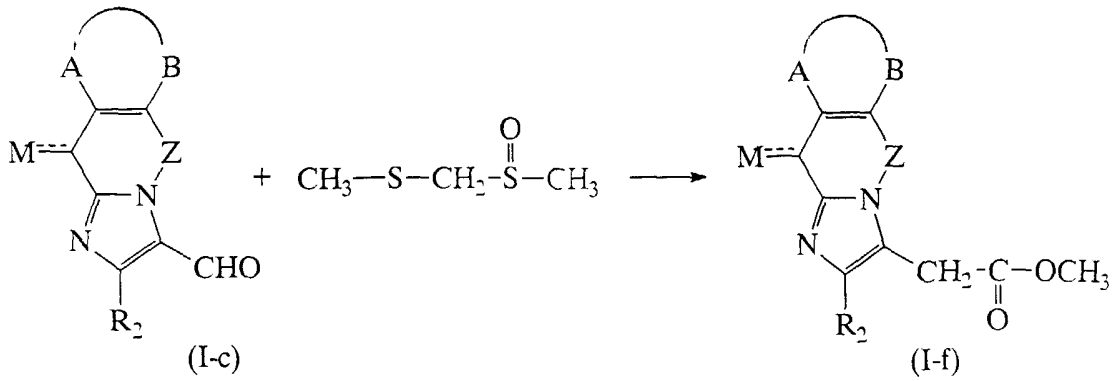
f) естерифициране на съединение с формула (I-d) до съединение с формула (I-e);



(I-d) (I-e)

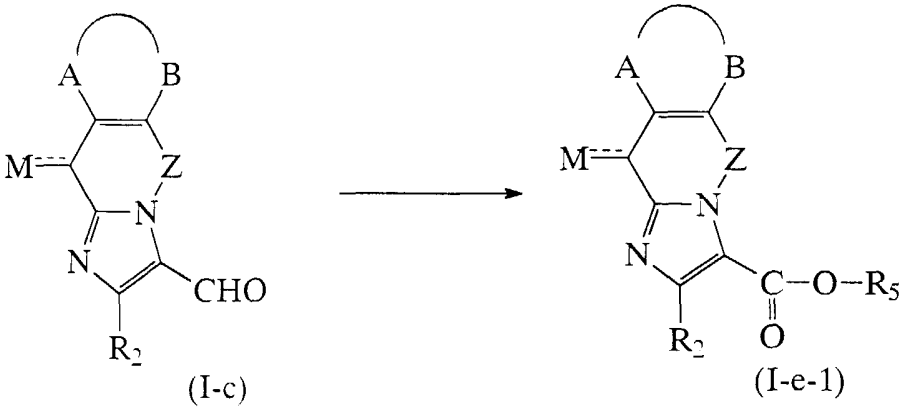
g) хидролизиране на съединение с формула (I-e) в съединение с формула (I-d) в присъствието на киселина или основа;

h) взаимодействие на съединение с формула (I-c) с метилметилтиометилсулфоксид в подходящ разтворител, при което се получава съединение с формула (I-f);



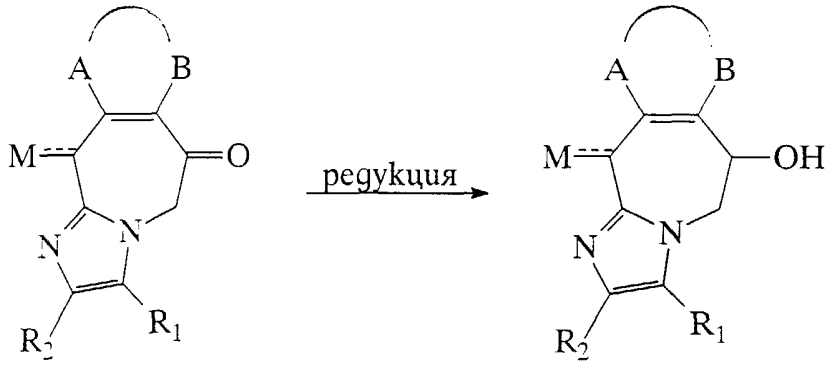
(I-c) (I-f)

i) взаимодействие на съединение с формула (I-c) с алкохол, с формула R_5OH в присъствието на оцетна киселина, MnO_2 и NaCN, при което се получава съединение с формула (I-e-1);



(I-c) (I-e-1)

j) взаимодействие на съединение с формула (I-g) с редуктор в инертен за реакцията разтворител,



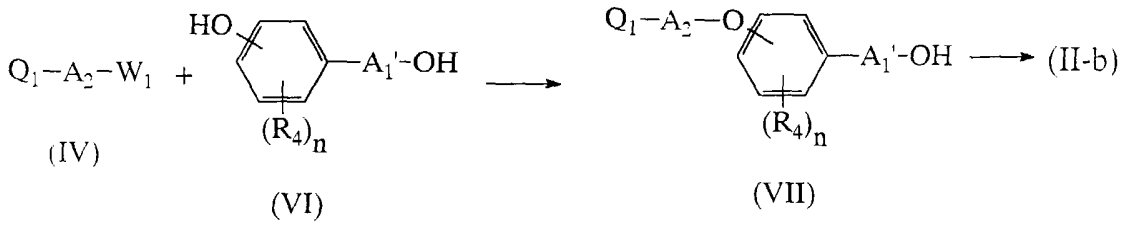
(I-g) (I-h)

като в горните реакционни схеми радикалите R_1, R_2, R_3, R_4, Z, -A-B-, A_1, A_2 и Q са съгласно дефинираното в претенция 1, а W е подходяща отцепваща се група;

или превръщане на съединения с формула (I) едно в друго, като се следват известни трансформационни реакции; и по-нататък, ако е желателно, превръщане на съединенията с формула (I) в киселинно присъединителна сол чрез третиране с киселина, или в основно присъединителна сол чрез третиране с основа, или обратно.

превръщане на киселинно присъединителната сол в свободна база чрез третиране с основа, или превръщане на основно присъединителната сол в свободна киселина чрез третиране с киселина; и, ако е желателно, получаване на N-оксид и/или стереохимични изомерни форми на същото съединение.

12. Метод за получаване на съединение съгласно претенция 10, характеризиращ се с това, че междинно съединение с формула (VI) се О-алкилира с междинно съединение с формула (IV) в инертен за реакцията разтворител и след това хидроксилната група на междинното съединение с формула (VII) се превръща в отцепваща се група W,



като в горната реакционна схема n, R_4, Q_1, A_1', A_2 и W са съгласно претенция 10 и W_1 е подходяща отцепваща се група; или междинно съединение с формула (II-a) се превръща в киселинно присъединителна сол или обратно - киселинно присъединителна сол се превръща в свободна основна форма посредством основа; и ако е желателно, получаване на стереохимични изомерни форми на същото съединение.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: А. Антонова

Пор. № 40136 Тираж: 40 ЗС