



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК
C07D 453/02 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)
A61P 1/08 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006128589/04, 07.01.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
07.01.2005(30) Конвенционный приоритет:
07.01.2004 US 60/534,892
09.04.2004 US 60/560,938

(43) Дата публикации заявки: 20.02.2008

(45) Опубликовано: 27.11.2009 Бюл. № 33

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 5057525 A, 15.10.1991. US 4962115 A,
09.10.1990. EP 0640601 A, 01.03.1995.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 07.08.2006(86) Заявка РСТ:
US 2005/000510 (07.01.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/068461 (28.07.2005)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

ИРВИН Ян (US),
ПЭЛМ Моника (US),
БЕККЕР Сируз (US),
РУБЕНС Кортни (US),
ДРУЗГАЛА Паскаль (US)

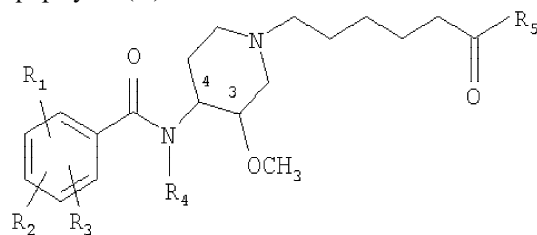
(73) Патентообладатель(и):

АРИКС ТЕРАПЬЮТИКС (US)

(54) СТЕРЕОИЗОМЕРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ РАССТРОЙСТВ И РАССТРОЙСТВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ
СИСТЕМЫ

(57) Реферат:

Описаны стереоизомерные соединения
формулы (X):



(X)

где переменные определены настоящим изобретением, соединения для безопасного и эффективного лечения различных расстройств желудочно-кишечного тракта, в том числе гастропареза, гастроэзофагального рефлюкса и связанных с ними состояний. Соединения настоящего изобретения также применимы для лечения ряда состояний, затрагивающих центральную нервную систему. 7 н. и 20 з.п.ф-лы, 6 табл., 3 ил.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 453/02 (2006.01)*A61K* 31/4523 (2006.01)*A61P* 1/08 (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2006128589/04, 07.01.2005**(24) Effective date for property rights:
07.01.2005(30) Priority:
07.01.2004 US 60/534,892
09.04.2004 US 60/560,938(43) Application published: **20.02.2008**(45) Date of publication: **27.11.2009 Bull. 33**(85) Commencement of national phase: **07.08.2006**(86) PCT application:
US 2005/000510 (07.01.2005)(87) PCT publication:
WO 2005/068461 (28.07.2005)Mail address:
129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj

(72) Inventor(s):

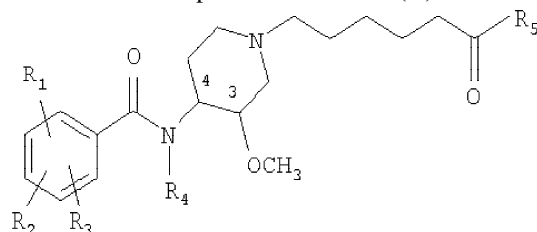
IRVIN Jan (US),
PEhLM Monika (US),
BEKKER Siruz (US),
RUBENS Kortni (US),
DRUZGALA Paskal' (US)

(73) Proprietor(s):

ARIKS TERAP'JuTIKS (US)**(54) STEREOISOMER COMPOUNDS AND METHODS OF TREATING GASTROINTESTINAL DISORDERS AND CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISORDERS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: description is given of
stereoisomer compounds of formula (X)

(X)

, where variables are defined, compounds for safe and effective treatment of different gastrointestinal disorders, including gastroparesis, gastroesophageal reflux and related conditions.

EFFECT: obtaining compounds which can be used for treating conditions affecting the central nervous system.

27 cl, 5 ex, 6 tbl

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно временной патентной заявке США номер 60/534892, зарегистрированной 7 января 2004 г., и временной патентной заявке США номер 60/560938, зарегистрированной 9 апреля 2004 г.

Предпосылки к созданию изобретения

5 Цизаприд является одним из представителей класса соединений, известных как производные бензамида, родоначальным соединением которого является метоклопрамид. Патент США №№ 4962115 и 5057525 (в совокупности «Van Daele», включенный в данное описание в качестве ссылки) раскрывает

10 N-(3-гидрокси-4-пипериденил)бензамида цизаприда. Van Daele раскрывает, что указанные соединения, фармацевтически приемлемые кислотные соли этих соединений и их стереоизомерные формы стимулируют моторику желудочно-кишечного тракта.

15 Группа этих производных бензамида обладает несколькими заметными фармакологическими действиями. Заметное фармакологическое действие производных бензамида проявляется вследствие их влияния на нейронные системы, которые регулируются нейромедиатором серотонином. В течение многих лет роль серотонина, и соответственно фармакологии производных бензамида, имела
20 многообразное толкование. Поэтому исследования были направлены на определение местонахождения центров выработки и накопления серотонина, а также на локализацию рецепторов серотонина в организме человека для того, чтобы установить связь между этими центрами и различными болезненными состояниями.

25 В этом отношении было обнаружено, что главным центром выработки и накопления серотонина является энтерохромаффинная (аргирофильная) клетка слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Также было выяснено, что серотонин оказывает мощное стимулирующее действие на моторику желудочно-кишечного тракта, усиливая деятельность гладких мышц, ускоряя
30 кишечный транзит и сокращая время всасывания, как при диарее. Это стимулирующее действие, в том числе, связано с тошнотой и рвотой.

Вследствие своего влияния на серотониновую систему желудочно-кишечного тракта многие производные бензамида являются эффективными противорвотными средствами и широко используются для сдерживания рвоты при химиотерапии или
35 лучевой терапии рака, особенно при применении обладающих рвотным действием препаратов, таких как цисплатин. Этот эффект почти наверняка является результатом способности указанных соединений блокировать действие серотонина (5HT) на специфические центры активности, называемые 5HT₃-рецепторами, которые

40 традиционно обозначаются в научной литературе как М-рецепторы к серотонину. Химиотерапия или лучевая терапия может вызвать тошноту и рвоту вследствие высвобождения серотонина из поврежденных аргирофильных клеток в желудочно-кишечном тракте. Высвободившийся нейромедиатор серотонин возбуждает как вагусные афферентные нервные волокна (вызывая таким образом
45 рвотный рефлекс), так и рецепторы серотонина в хеморецепторной триггерной зоне постремальной области головного мозга. Нерешенными остаются вопросы об анатомической области, на которую воздействуют производные бензамида, а также является ли это воздействие центральным (на центральную нервную систему ЦНС (CNS)), периферическим или комбинированным (Barnes et al., J. Pharm.
50 Pharmacol. 40: 586-588, 1988). Цизаприд, как и другие производные бензамида, мог бы стать эффективным противорвотным средством, вследствие своей способности регулировать воздействие серотонина на 5HT₃-рецептор.

Другое заметное действие производных бензамида заключается в усилении сократительной активности гладких мышц желудочно-кишечного тракта от пищевода до проксимального отдела тонкой кишки, что ускоряет пищеводный и кишечный транзит, а также облегчает опорожнение желудка и повышает тонус нижнего
5 пищеводного сфинктера (Decktor et al., Eur. J. Pharmacol. 147: 313-316, 1988). Хотя производные бензамида сами по себе не являются агонистами холинергических рецепторов, их вышеупомянутому влиянию на гладкие мышцы могут воспрепятствовать вещества, блокирующие мускариновые рецепторы, такие как атропин или нейронные ингибиторы тетродоксинового типа, воздействующие на
10 натриевые каналы. Подобное блокирующее действие описано для сократительного эффекта серотонина в тонкой кишке. В настоящее время считается, что 20 основных видов влияния производных бензамида на гладкие мышцы - результат воздействия агониста на новый класс рецепторов серотонина, называемых 5HT₄-рецепторами, которые расположены на интернейронах мышечно-кишечного сплетения кишечной
15 стенки. Возбуждение этих рецепторов в дальнейшем способствует высвобождению ацетилхолина из парасимпатических нервных окончаний, расположенных около гладкомышечных волокон, и именно соединение ацетилхолина с его рецепторами, расположенными на гладкомышечных мембранах, фактически является механизмом запуска сокращения мышц.

Обсуждение различных 5HT-рецепторов, включая 5HT₄-рецептор, можно найти, например, в патентах США №№ 6331401 и 6632827, включенных в настоящее
25 описание в качестве ссылки.

Цизаприд, в основном, использовался для лечения гастроэзофагального рефлюкса (GERD). Для этой болезни характерно наличие обратного хода содержимого желудка в пищевод. Одним из наиболее важных факторов в патогенезе гастроэзофагального рефлюкса является ослабление нижнего пищеводного сфинктера
30 вследствие его недостаточности. Недостаточность нижнего пищеводного сфинктера возникает из-за низкого базального давления, снижения тонуса сфинктера или же декомпенсированного повышения внутрижелудочного давления. Другие факторы патогенеза заболевания представляют собой задержку опорожнения желудка, недостаточную очистку пищевода из-за нарушения перистальтики и агрессивных
35 свойств рефлюксного содержимого, которое может повредить слизистую оболочку пищевода. Предполагается, что цизаприд укрепляет противорефлюксный барьер и улучшает очистку пищевода, за счет увеличения давления в нижнем пищеводном сфинктере и усиления перистальтических сокращений.

Поскольку цизаприд действует как прокинетическое средство, он также может быть полезен для лечения диспепсии, гастропареза, запоров, послеоперационного илеуса и динамической кишечной непроходимости. Диспепсия представляет собой состояние, характеризующееся нарушением пищеварения, которое появляется как симптом
40 первичной дисфункции желудочно-кишечного тракта, либо как осложнение вследствие других расстройств, таких как аппендицит, нарушение работы желчного пузыря или недостаточное питание. Гастропарез - это паралич желудка, вызванный аномалией моторики желудка либо проявившийся как осложнение таких заболеваний как диабет, прогрессирующий системный склероз, нервная анорексия или миотоническая
45 дистрофия. Запор - состояние, характеризующееся редкой или затрудненной дефекацией, вызванное такими причинами, как недостаточный мышечный тонус или мышечная спастичность желудочно-кишечного тракта. Послеоперационный илеус - это непроходимость кишечника вследствие нарушения мышечного тонуса после
50

операции. Динамическая кишечная непроходимость - состояние, характеризующееся запором, коликами и рвотой, но без признаков физической непроходимости.

При лечении людей и животных большое значение имеет лекарственная токсичность. Токсические побочные действия (отрицательные действия), возникающие вследствие применения лекарств, включают ряд состояний, варьирующихся от невысокой лихорадки до смерти. Медикаментозное лечение оправдано только в том случае, если польза от применения лечебного протокола превышает связанные с лечением потенциальные риски. Факторы, которые сопоставляет лечащий врач, включают качественное и количественное воздействие применяемого лекарства, а также исход в случае, если лекарство не принимается. Дополнительные факторы, которые также учитываются, включают физическое состояние пациента, стадию болезни и историю ее прогрессирования, а также все известные отрицательные действия, связанные с приемом лекарства.

Удаление лекарства из организма, как правило, - результат метаболической активности в отношении лекарства и его последующего выведения. Метаболическая активность осуществляется за счет кровоснабжения и/или в клеточных органеллах или органах. Печень является центром метаболизма лекарств. Различают синтетические и несинтетические реакции метаболического процесса. При несинтетических реакциях происходит химическое преобразование лекарства путем окисления, восстановления, гидролиза или любого сочетания перечисленных процессов. В совокупности эти процессы обозначаются реакции Фазы I.

При реакциях Фазы II, известных также как синтетические реакции или сопряжения, исходное лекарственное вещество или его промежуточные метаболиты соединяются с эндогенными субстратами и образуют продукт присоединения или сопряжения. Метаболиты, образующиеся при синтетических реакциях, как правило, более полярны и биологически не активны. Следовательно, эти метаболиты легче выводятся через почки (с мочой) или печень (с желчью). Синтетические реакции включают в себя глюкуронидацию, аминокислотную конъюгацию, ацетилирование, сульфоконъюгацию и метилирование.

Более 90% дозы цизаприда метаболизируется путем окислительного N-деалкилирования пиперидинового азота или ароматического гидроксирования, происходящего на 4-фторфеноксидных или бензамидных кольцах.

Обнаружено, что назначение цизаприда человеку вызывает серьезные отрицательные действия, включая расстройства ЦНС, повышенное систолическое давление, взаимодействие с другими лекарствами, диарею и спазмы в брюшной полости. Более того, отмечено, что назначение цизаприда внутривенно демонстрирует возникновение дополнительных отрицательных действий, не отмечавшихся после назначения цизаприда для приема внутрь (Stacher et al. [1987] Digestive Diseases and Sciences 32(11):1223-1230). Считается, что эти отрицательные действия вызываются метаболитами, образующимися вследствие окислительного деалкилирования или ароматического гидроксирования соединения, происходящих в системе детоксикации с помощью цитохрома P450. Цизаприд также подвергается ряду нежелательных взаимодействий между лекарствами, которые также являются результатом метаболизма, вызываемого системой цитохрома P450.

В период с июля 1993 по декабрь 1999 года было отмечено, что цизаприд (PROPULSID, Janssen Pharmaceutica Products, L.P.) ассоциировался по меньшей мере с 341 серьезным случаем аритмии сердца. Такие случаи аритмии включают в себя желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков, мерцание и трепетание

желудочков (желудочковая асистолия) и удлинение интервала QT. Отмечено 80 (восемьдесят) смертельных случаев. Как результат этих отрицательных действий продукция была добровольно снята с открытой продажи в США; в то же время лекарство можно получить через исследовательскую программу с ограниченным доступом.

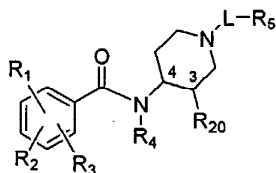
Безопасность агонистов 5HT₄-рецептора с прокинетической активностью в желудочно-кишечном тракте ограничена вследствие действия на сердце (удлинение интервалов QTc, тахикардия, желудочковая асистолия) и отрицательных взаимодействий лекарств вследствие воздействующего на печень метаболизма цитохрома P-450. Прокинетическое средство для желудочно-кишечного тракта представленного класса, не имеющее таких ограничений, было бы крайне ценным в ряде терапевтических областей, включая GERD и расстройства при опорожнении желудка. Определенные производные цизаприда описаны в патенте США № 6552046 и WO 01/093849 (включенных в данное описание в качестве ссылки); в то же время были бы желательны более совершенные соединения с еще более эффективными свойствами.

В настоящее время обнаружено, что отдельные стереоизомеры одного подобного этерифицированного структурного и/или функционального аналога цизаприда обладают явными и особо эффективными свойствами.

Краткий обзор

Настоящее изобретение представляет собой соединения и композиции формулы (X), являющиеся стереоизомерными этерифицированными аналогами цизаприда, для безопасного и эффективного лечения различных расстройств желудочно-кишечного тракта, включая, но не ограничиваясь гастропарезом, гастроэзофагальным рефлюксом и связанными с ними состояниями. Соединения настоящего изобретения также полезны для лечения ряда состояний, затрагивающих центральную нервную систему.

Соединения данного изобретения представляют собой соединения формулы X:



(X)

и их фармацевтически приемлемые соли, в которых

связи в положениях 3 и 4 находятся в цис-положении друг к другу;

L представляет собой -(C₁-C₆-алкил)- (предпочтительно, -(C₃-C₅-алкил)-), -(C₁-C₆-алкил)-C(O)-, либо -C(O)-(C₁-C₆-алкил)-, где каждая из - алкильных групп может быть замещена 1 или 2 группами, которые независимо представляют собой галоген, C₁-C₄-алкокси, или OH и где один углерод в - алкильном фрагменте L можно заменить на -N(R₉)-;

R₁ - галоген;

R₂ - аминогруппа, NH(C₁-C₄-алкил) либо N(C₁-C₄-алкил)(C₁-C₄-алкил);

R₃ - OH либо C₁-C₄-алкокси;

R₄ - H либо метил; и

R₅ представляет собой -O-C₃-C₈ циклоалкил, -O-гетероциклоалкил,

гетероциклоалкил, арил, -О-арил, -N(R₉)-(C₀-C₆-алкил)-C(O)-арил, либо
 -N(R₉)-C₀-C₆-алкиларил, -О-гетероарил, -N(R₉)-C₁-C₆(O)-гетероарил, либо
 -N(R₉)-C₀-C₆-алкилгетероарил, где каждая из циклических групп не замещена или
 5 замещена по одной или более замещаемых позиций C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкокси,
 галогеном, C₁-C₆-галоалкилом, C₁-C₆-галоалкокси, гидроксилом,
 гидроксид-С₁-С₄-алкилом, аминогруппой, -NH(C₁-C₆-алкилом),
 -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкилом), -(C₀-C₆-алкил)-C(O)R₁₁, либо

10 -O-(C₀-C₆-алкил)-C(O)R₁₁, метилсульфоном, C₀-C₆-сульфонамид, или NO₂; где
 R₉ при каждом появлении независимо представляет собой Н или C₁-C₄-алкил;
 R₁₁ представляет собой C₁-C₆-алкил, ОН, либо
 R₁₁ представляет собой C₁-C₆-алкокси, который может быть замещен 1 или 2

15 группами, которые независимо представляют собой C₁-C₄-алкокси, amino,
 -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил),
 -(C₀-C₆-алкил)-C(O)N(R₉)-гетероциклоалкил, -О-гетероциклоалкил,
 -C₁-C₆(O)N(R₉)-гетероарил, либо гетероарил, где

20 гетероциклоалкильные группы могут быть замещены 1, 2 или 3 группами, которые
 независимо представляют собой галоген, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси, гидроксид,
 гидроксид-С₁-С₆-алкил, C₁-C₆-алкоксикарбонил, -CO₂H, CF₃, либо OCF₃,

25 гетероарильная группа может быть замещена 1, 2 или 3 группами, которые
 независимо представляют собой галоген, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси, гидроксид,
 гидроксид-С₁-С₆-алкил, C₁-C₆-алкоксикарбонил, -CO₂H, CF₃, либо OCF₃; либо

30 R₁₁ представляет собой -О-гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил может быть
 замещен 1, 2 или 3 группами, которые независимо представляют собой галоген,
 C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси, гидроксид, гидроксид-С₁-С₆-алкил, C₁-C₆-алкоксикарбонил,
 -CO₂H, CF₃, либо OCF₃; и

35 R₂₀ представляет собой C₁-C₆-алкокси (предпочтительно C₁-C₄-алкокси, более
 предпочтительно метокси), либо ОН.

Изобретение также относится к композициям, содержащим по меньшей мере одно
 соединение формулы (X) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый
 наполнитель, адъювант, носитель или растворитель.

40 Композиции формулы (X) полезны при лечении или профилактике
 гастроэзофагального рефлюкса и значительно сокращают отрицательные действия,
 связанные с назначением цизаприда. Такие отрицательные действия включают в себя,
 но не ограничены перечисленным, диарею, спазмы в брюшной полости и подъем
 кровяного давления и нарушения сердечного ритма.

45 Кроме того, соединения и композиции изобретения полезны при лечении рвоты и
 других состояний, включая, но не ограничиваясь перечисленным, диспепсию,
 гастропарез, запоры, послеоперационный илеус и динамическую кишечную
 непроходимость. Дополнительным преимуществом является то, что при указанных
 методах лечения отрицательные действия, связанные с назначением цизаприда, также
 50 сокращаются.

Как преимущество, соединения настоящего изобретения представляют собой
 лиганды для 5HT₄-рецептора и, соответственно, могут использоваться для лечения
 состояний, опосредованных этим рецептором. Эти рецепторы расположены в

нескольких областях центральной нервной системы, а модуляция этих рецепторов может использоваться для воздействия на нужные модуляции ЦНС.

Как преимущество, настоящее изобретение предоставляет стереоизомерные соединения, содержащие эфирные частицы, которые не уменьшают способность этих соединений обеспечивать терапевтическую полезность, а делают их более подверженными деградации под действием сыворотки и/или цитозольных эстераз, избегая таким образом системы детоксикации лекарства с помощью цитохрома Р450, которая ассоциируется с отрицательными действиями, вызываемыми цизапридом, и снижая частоту возникновения подобных отрицательных случаев.

Настоящее изобретение предоставляет более совершенные методы лечения, включающие назначение соединений формулы (X) и терапевтически эффективные дозы тем, кто нуждается в лечении гастроэзофагального рефлюкса, диспепсии, гастропареза, запоров, послеоперационного илеуса и динамической кишечной непроходимости, а также связанных с этим состояний.

Как преимущество, терапевтические соединения настоящего изобретения хорошо сохраняются и обеспечивают более безопасный метаболизм лекарств по сравнению с остальными лекарствами, поэтому соединения настоящего изобретения могут применяться с пониженной частотой возникновения побочных эффектов и токсичности.

Еще одним аспектом является то, что настоящее изобретение относится к продуктам разложения (предпочтительно к продуктам метаболического разложения), которые образуются при воздействии эстераз на терапевтические соединения. Эти продукты разложения могут применяться, как описывается в настоящем документе, для наблюдения за выведением терапевтических соединений из организма пациента.

И еще одним аспектом является то, что настоящее изобретение предоставляет методы для синтеза терапевтических стереоизомерных соединений настоящего изобретения, а также промежуточные продукты, полезные для приготовления нужных соединений.

Краткое описание чертежей

На Фиг.1 представлены графические зависимости Концентрация-Ответ агониста для 5-HT₄-рецептора ATI-7505, серотонина, цизаприда и ATI-7500.

На Фиг.2 представлен график, иллюстрирующий опорожнение желудка у накормленных собак. Показанные данные нормализованы к средней частоте возвращаемых значений ММС для регулирования среды. Значения представляют среднее + стандартная ошибка среднего для 5 собак. *p<0,05 в зависимости от настроек.

На Фиг.3 представлен график, иллюстрирующий метаболизм ATI-7505 и ATI-7500 с CYP450 (цитохром Р450) зависимым коферментом, NADPH и без него. Диаграммы показывают средние и стандартное отклонение мкМ-концентрации ATI-7505 и ATI-7500. ATI-7505 (2 мкМ) был инкубирован с микросомальным белком человека (1 мг) в присутствии или отсутствии воспроизводящей системы NADPH (кофермента).

Подробное описание изобретения

Еще одним аспектом изобретения являются соединения формулы (X), в которых R₅ представляет собой -O-C₃-C₈ циклоалкил, -O-гетероциклоалкил, гетероциклоалкил, где гетероциклоалкильная группа выбрана из пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, аза-бициклооктила, в некоторых вариантах аза-бицикло[2.2.2]октила, аза-бицикло[3.2.1]октила, аза-бициклононила, аза-бициклодецила, индолинила, морфолинила, тиоморфолинила,

S,S-диоксотиоморфолина и имидазолидинила, -О-арила, -N(R₉)-C(O)-арила, либо -N(R₉)-C₀-C₆-алкиларила, где каждая из циклических групп может быть незамещенной или замещенной по одной или более замещаемых позиций следующими заместителями C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси, галоген, C₁-C₆-галоалкил,

C₁-C₆-галоалкокси, гидроксил, гидроксид-С₁-С₄-алкил, amino, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -C(O)R₁₁, либо NO₂; где

R₉ при каждом появлении независимо представляет собой H или C₁-C₄-алкил; и

R₁₁ представляет собой C₁-C₆-алкил, OH, либо

R₁₁ представляет собой C₁-C₆-алкокси, который необязательно замещен 1 или 2 группами, которые независимо представляют собой C₁-C₄-алкокси, amino,

-NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -C(O)N(R₉)-гетероциклоалкил,

гетероциклоалкил или гетероарил, где

гетероциклоалкильная группа выбрана из пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолина, аза-бициклооктила, в некоторых вариантах аза-бицикло[2.2.2]октила, аза-бицикло[3.2.1]октила, аза-бициклононила и

аза-бициклодецила, в котором гетероциклоалкильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, независимо представляющими галоген, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси, гидроксид, гидроксид-С₁-С₆-алкил, C₁-C₆-алкоксикарбонил, -CO₂H, CF₃, либо OCF₃,

гетероарильная группа выбрана из пиридила, пиримидила, хинолинила, изохинолинила и индолила, где гетероарильные группы могут быть замещены 1, 2 или 3 группами, которые независимо представляют собой галоген, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси, гидроксид, гидроксид-С₁-С₆-алкил, C₁-C₆-алкоксикарбонил, -CO₂H, CF₃, либо OCF₃; либо

R₁₁ представляет собой -О-гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил выбран из пиперидинила, пирролидинила, имидазолидинила, морфолина, аза-бициклооктила, в некоторых вариантах азабицикло[2.2.2]октила, аза-бицикло[3.2.1]октила, аза-бициклононила, аза-бициклодецила и тетрагидрофуранила, и где каждая гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 группами, которые независимо представляют собой галоген, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси, гидроксид, гидроксид-С₁-С₆-алкил, C₁-C₆-алкоксикарбонил, -CO₂H, CF₃, либо OCF₃.

Другой аспект изобретения составляют соединения формулы (X), в которых R₁ - хлор.

Следующий аспект изобретения составляют соединения формулы (X), в которых R₂ представляет собой аминогруппу.

Также изобретение представляет соединения формулы (X), в которых R₃ представляет собой метоксигруппу.

Еще один аспект изобретения составляют соединения формулы (X), в которых R₄ представляет собой H или метил.

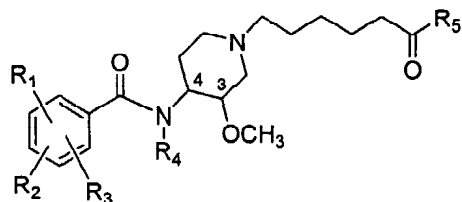
А также изобретение представляет соединения формулы (X), в которых R₁ представляет собой хлор; R₂ представляет собой аминогруппу; R₃ представляет собой метоксигруппу; а R₄ представляет собой H или метил.

Еще один аспект изобретения составляют соединения формулы (X), в которых R₁

представляет собой хлор; R_2 представляет собой аминогруппу; R_3 представляет собой метоксигруппу; R_4 представляет собой H, а L представляет собой $-(C_4-C_6\text{-алкил})-C(O)-$.

Кроме того, изобретение представляет соединения формулы (X), в которых

Следующий аспект изобретения составляют соединения формулы (XI), которые представляют собой соединения формулы (X), в которых L означает $-(CH_2)_5-C(O)-$:



(XI).

Также изобретение представляет собой соединения формулы (XI), в которых R_1 - хлор; R_2 - аминогруппа; R_3 - метоксигруппа; а R_4 - H или метил.

Следующий аспект изобретения составляют соединения формулы (XI), в которых R_5 является -О-гетероциклоалкил, где гетероциклоалкильная группа выбрана из аза-бициклооктила, в некоторых вариантах 1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ила или 8-аза-бицикло[3.2.1]окт-3-ила, азабициклононила, аза-бициклодецила, где аза-азот может быть замещен метилом или этилом; а R_4 - это H или метил.

Изобретение, в том числе, представляет соединения формулы (XI), в которых R_5 представляет собой -О-гетероциклоалкил, где гетероциклоалкильная группа выбрана из пиперидинила, пиперазинила или пирролидинила, каждый из которых может быть незамещен или замещен по одной или по двум замещаемым позициям группами, которые независимо представляют собой C_1-C_4 -алкил, C_1-C_4 -алкокси, галоген, C_1-C_4 -галоалкил (предпочтительно, CF_3), C_1-C_4 -галоалкокси (предпочтительно, OCF_3), гидроксил, гидроксид- C_1-C_4 -алкил, amino-, $-NH(C_1-C_4\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкил})(C_1-C_4\text{-алкил})$, $-(C_1-C_6\text{-алкил})-C(O)R_{11}$, либо NO_2 ; а R_4 представляет собой H или метил.

Еще один аспект изобретения составляют соединения формулы (XI), в которых R_5 - это -О-гетероциклоалкил, где гетероциклоалкильная группа выбрана из индолинила, морфолинила, тиоморфолинила, S,S-диоксотииоморфолинила и имидазолидинила, каждый из которых не замещен или замещен по одной или по двум позициям группами, которые независимо представляют собой C_1-C_4 -алкил, C_1-C_4 -алкокси, галоген, C_1-C_4 -галоалкил (предпочтительно, CF_3), C_1-C_4 -галоалкокси (предпочтительно, OCF_3), гидроксил, гидроксид- C_1-C_4 -алкил, amino-, $-NH(C_1-C_4\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкил})(C_1-C_4\text{-алкил})$, $-(C_1-C_6\text{-алкил})-C(O)R_{11}$, либо NO_2 ; а R_4 - это H или метил.

Следующий аспект изобретения составляют соединения формулы (XI), в которых R_5 представляет собой -О-фенил, $N(R_9)-(C_0-C_6\text{-алкил})-C(O)$ -фенил, либо $-N(R_9)-C_0-C_4$ -алкил-фенил, где фенильная группа замещена одной или двумя группами, которые независимо представляют собой C_1-C_4 -алкил, C_1-C_4 -алкокси, галоген, C_1-C_4 -галоалкил (предпочтительно, CF_3), C_1-C_4 -галоалкокси (предпочтительно, OCF_3), гидроксил, гидроксид- C_1-C_4 -алкил, amino-, $-NH(C_1-C_4\text{-алкил})$,

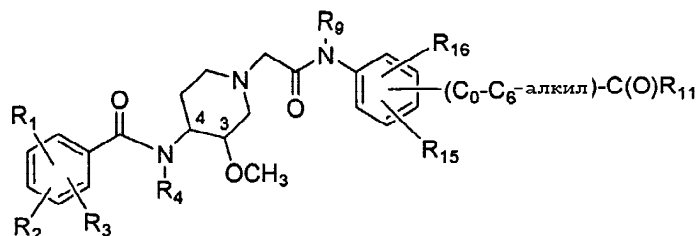
$-N(C_1-C_4\text{-алкил})(C_1-C_4\text{-алкил})$, $-(C_0-C_6\text{-алкил})-C(O)R_{11}$, либо NO_2 ; а R_4 и R_9 независимо представляют собой Н или метил.

Также изобретение представляет соединения формулы (XI), в которых R_4 представляет собой Н.

Еще один аспект изобретения составляют соединения формулы (XI), в которых R_{11} представляет собой C_1-C_6 -алкокси, необязательно замещенный 1 или 2 группами, которые независимо представляют собой C_1-C_4 -алкокси, amino, $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-(C_0-C_6\text{-алкил})-C(O)N(R_9)$ -гетероциклоалкил или гетероциклоалкил, где гетероциклоалкильная группа выбрана из пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила, где гетероциклоалкильные группы могут быть замещены 1, 2 или 3 группами, которые независимо представляют собой галоген, C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкокси, гидрокси, гидрокси- C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкоксикарбонил, $-CO_2H$, CF_3 , либо OCF_3 .

Кроме того, изобретение представляет соединения формулы (XI), в которых сочетаются два или более описанных ранее аспектов настоящего изобретения.

Также изобретение представляет соединения формулы (XII), т.е. соединения формулы (X) формулы:



(XII),

в которых R_{15} представляет собой Н, C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкокси, галоген, C_1-C_6 -галоалкил (предпочтительно, CF_3), C_1-C_6 -галоалкокси (предпочтительно, OCF_3), гидроксил, гидрокси- C_1-C_4 -алкил, amino, $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, метилсульфон, C_0-C_6 -сульфонамид или NO_2 , а R_{16} представляет собой Н или $-O-(C_0-C_6\text{-алкил})-C(O)R_{11}$. При этом R_{15} представляет собой Н.

Еще один аспект изобретения составляют соединения формулы (XII), в которых R_4 и R_9 независимо представляют Н или метил, а R_{11} представляет собой ОН.

Еще один аспект изобретения составляют соединения формулы (XII), в которых R_4 и R_9 независимо представляют Н или метил, а R_{11} является C_1-C_6 -алкокси, который может быть замещен 1 или 2 группами, независимо представляющими C_1-C_4 -алкокси, amino, $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-(C_0-C_6\text{-алкил})-C(O)N(R_9)$ -гетероциклоалкил или гетероциклоалкил, где гетероциклоалкильная группа выбрана из аза-бициклооктила, в предпочтительных вариантах 1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ила или 8-аза-бицикло[3.2.1]окт-3-ила, азабициклононила, аза-бициклодецила, в которых аза-азот может быть замещен метилом или этилом, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила, где гетероциклоалкильные группы могут быть замещены 1, 2 или 3 группами, независимо представляющими галоген, C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкокси, гидрокси,

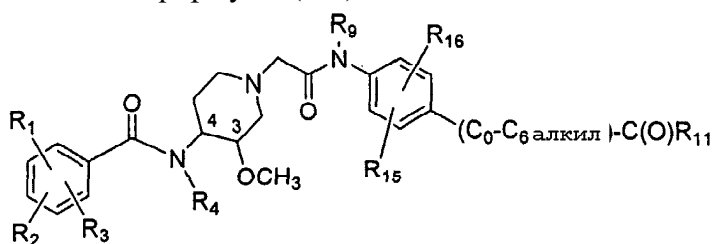
гидроксигруппы, R_4 и R_9 независимо представляют собой Н или метил. С другой стороны, R_4 , R_9 и R_{11} такие, как определено выше, R_{15} представляет собой Н, R_1 представляет собой хлор; R_2 представляет собой аминогруппу; и R_3 представляет собой метоксигруппу.

Следующий аспект изобретения составляют соединения формулы (XII), в которых R_4 и R_9 независимо представляют Н или метил, а R_{11} является C_1 - C_6 -алкокси, который может быть замещен 1 или 2 группами, независимо представляющими C_1 - C_4 -алкокси, аминогруппу, $-NH(C_1$ - C_6 -алкил), $-N(C_1$ - C_6 -алкил)(C_1 - C_6 -алкил) или гетероарил, где гетероарильная группа выбрана из пиридила, пиримидила, квинолинила, изоквинолинила и индолила, в которых гетероарильные группы могут быть замещены 1, 2 или 3 группами, независимо представляющими галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси, гидроксигруппу, гидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкоксикарбонил, $-CO_2H$, CF_3 или OCF_3 ; а R_4 и R_9 независимо представляют собой Н или метил. С другой стороны, R_4 , R_9 и R_{11} такие, как определено выше, R_{15} представляет собой Н, R_1 представляет собой хлор; R_2 представляет собой аминогруппу; и R_3 представляет собой метоксигруппу.

Следующий аспект изобретения составляют соединения формулы (XII), в которых по меньшей мере один из R_4 и R_9 представляет собой Н.

Также изобретение представляет соединения формулы (XII), в которых сочетаются два или более описанных ранее аспектов настоящего изобретения.

Еще один аспект изобретения составляют соединения формулы (XIII), т.е. соединения формулы (XII):



(XII),

в которых R_{15} представляет собой Н, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси, галоген, C_1 - C_6 -галоалкил (предпочтительно, CF_3), C_1 - C_6 -галоалкокси (предпочтительно, OCF_3), гидроксигруппу, гидроксигруппу, C_1 - C_4 -алкил, аминогруппу, $-NH(C_1$ - C_6 -алкил), $-N(C_1$ - C_6 -алкил)(C_1 - C_6 -алкил) или метилсульфон, C_0 - C_6 -сульфонамид, NO_2 , а R_{16} представляет собой Н или $-O-(C_0$ - C_6 -алкил)- $C(O)R_{11}$. В другом варианте R_{15} представляет собой Н.

Следующий аспект изобретения составляют соединения формулы (XIII), в которых R_4 и R_9 независимо представляют Н или метил, а R_{11} является OH , C_1 - C_4 -алкокси (предпочтительно, C_1 - C_3 -алкокси), либо C_1 - C_2 -алкокси- C_1 - C_3 -алкокси-. В другом варианте R_4 , R_9 и R_{11} такие, как определено выше, R_1 представляет собой хлор; R_2 представляет собой аминогруппу; а R_3 представляет собой метоксигруппу.

Еще один аспект изобретения составляют соединения формулы (XIII), в которых R_4 и R_9 независимо представляют Н или метил, а R_{11} является C_1 - C_4 -алкокси, замещенный аминогруппой, группами $-NH(C_1$ - C_6 -алкил), $-N(C_1$ - C_6 -алкил)(C_1 - C_6 -алкил),

аза-бициклооктилом, в некоторых вариантах 1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-илом или 8-аза-бицикло[3.2.1]окт-3-илом, аза-бициклононилом, аза-бициклодецилом, в которых аза-азот может быть замещен метилом или этилом; а R_4 представляет собой Н или метил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиридил или $-(C_0-C_6\text{-алкил})-C(O)NH\text{-пирид-4-ил}$. В другом варианте R_4 , R_9 и R_{11} представляют собой, как определено выше, а R_1 представляет собой хлор; R_2 представляет собой аминогруппу; а R_3 представляет собой метоксигруппу.

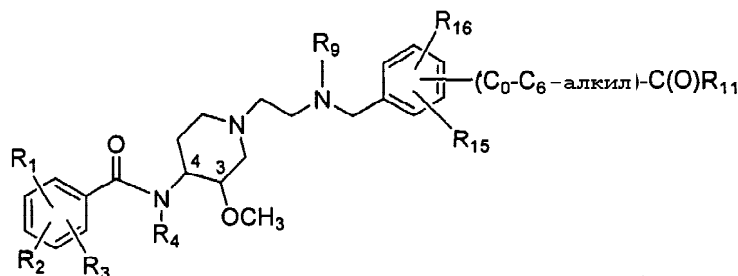
Еще один аспект изобретения составляют соединения формулы (XIII), в которых R_4 и R_9 независимо представляют Н или метил, а R_{11} - это C_1-C_4 -алкоксигруппа, замещенная аминогруппой, группами $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$ или $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$. В другом варианте R_4 , R_9 и R_{11} такие, как определено выше, R_1 представляет собой хлор; R_2 представляет собой аминогруппу; и R_3 представляет собой метоксигруппу.

Следующий аспект изобретения составляют соединения формулы (XIII), в которых R_4 и R_9 независимо представляют Н или метил, а R_{11} представляет собой C_1-C_4 -алкокси, замещенный пирролидинином, пиперидинилом, морфолинином, пиридином, либо $-(C_0-C_6\text{-алкил})-C(O)NH\text{-пирид-4-илом}$. В другом варианте R_4 , R_9 и R_{11} такие, как определено выше, R_1 представляет собой хлор; R_2 представляет собой аминогруппу; и R_3 представляет собой метоксигруппу.

Следующий аспект изобретения составляют соединения формулы (XIII), в которых по меньшей мере один из R_4 и R_9 представляет собой Н.

Также изобретение представляет соединения формулы (XIII), в которых сочетаются два или более описанных ранее аспектов настоящего изобретения.

Еще один аспект изобретения составляют соединения формулы (XIV), т.е. соединения формулы (X) формулы:



(XIV)

в которых R_{15} представляет Н, C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкокси, галоген, C_1-C_6 -галоалкил (предпочтительно, CF_3), C_1-C_6 -галоалкокси (предпочтительно, OCF_3), гидроксил, гидроксигруппа, C_1-C_4 -алкил, амино, $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, метилсульфон, C_0-C_6 -сульфонамид или NO_2 , а R_{16} представляет собой Н или $-O-(C_0-C_6\text{-алкил})-C(O)R_{11}$.

Еще одним аспектом является то, что R_{15} представляет собой Н.

Еще один аспект изобретения составляют соединения формулы (XIV), в которых R_4 и R_9 независимо представляют Н или метил, а R_{11} - это ОН, C_1-C_4 -алкокси (предпочтительно, C_1-C_3 -алкокси), либо C_1-C_2 -алкокси- C_1-C_3 -алкоксигруппа. В другом варианте R_4 , R_9 и R_{11} такие, как определено выше, R_1 представляет собой хлор; R_2

представляет собой аминогруппу; и R_3 представляет собой метоксигруппу. Согласно еще одному аспекту изобретения по меньшей мере один из R_4 и R_9 представляет собой H.

В еще одном варианте изобретения составляют соединения формулы (XIV), в которых R_4 и R_9 независимо представляют H или метил, а R_{11} - это C_1 - C_4 -алкокси, замещенный аминогруппой, группами $-NH(C_1$ - C_6 -алкил),

$-N(C_1$ - C_6 -алкил)(C_1 - C_6 -алкил), аза-бициклооктилом, предпочтительно

1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-илом или 8-аза-бицикло[3.2.1]окт-3-илом,

аза-бициклононилом, аза-бициклодецилом, в которых аза-азот может быть замещен метилом или этилом; а R_4 представляет собой H или же метил, пирролидинил,

пиперидинил, морфолинил, пиридил или $-(C_0$ - C_6 -алкил)- $C(O)NH$ -пирид-4-ил. В другом

варианте R_4 , R_9 и R_{11} такие, как определено выше, R_1 представляет собой хлор; R_2 представляет собой аминогруппу; и R_3 представляет собой метоксигруппу.

Еще один вариант изобретения составляют соединения формулы (XIV), в которых R_4 и R_9 независимо представляют H или метил, а R_{11} - это C_1 - C_4 -алкокси,

замещенный аминогруппой, группами $-NH(C_1$ - C_6 -алкил) или

$-N(C_1$ - C_6 -алкил)(C_1 - C_6 -алкил). Еще одним аспектом является то, что R_4 , R_9 и R_{11} имеют вышеуказанные значения, а R_1 представляет собой хлор; R_2 представляет собой амино; а R_3 представляет собой метокси.

Следующий аспект изобретения составляют соединения формулы (XIV), в которых R_4 и R_9 независимо представляют H или метил, а R_{11} - это C_1 - C_4 -алкокси,

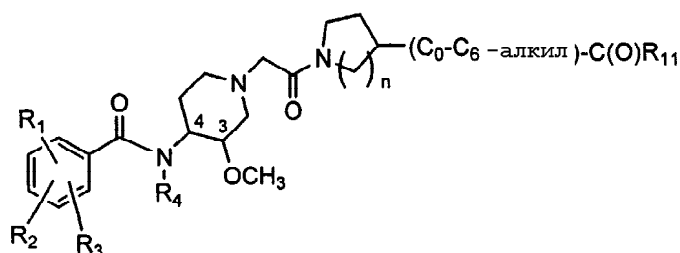
замещенный пирролидинином, пиперидинилом, морфолинином, пиридином, либо $-(C_0$ - C_6 -алкил)- $C(O)NH$ -пирид-4-илом. В другом варианте R_4 , R_9 и R_{11} имеют

вышеуказанные значения, R_1 представляет собой хлор; R_2 представляет собой аминогруппу; и R_3 представляет собой метоксигруппу.

Еще один аспект изобретения составляют соединения формулы (XIV), в которых по меньшей мере один из R_4 и R_9 - это H.

Также изобретение представляет соединения формулы (XIV), в которых сочетаются два или более описанных ранее вариантов настоящего изобретения.

Следующий аспект изобретения составляют соединения формулы (XV), т.е. соединения формулы (X) формулы:



(XV)

в которых n представляет собой 1 или 2.

Также изобретение представляет соединения формулы (XV), в которых R_4 представляет H или метил, а R_{11} - это OH, C_1 - C_4 -алкокси (предпочтительно,

C_1 - C_3 -алкокси), либо C_1 - C_2 -алкокси- C_1 - C_3 -алкоксигруппа. В другом варианте R_4 и R_{11} имеют вышеуказанные значения, R_1 представляет собой хлор; R_2 представляет

с собой аминогруппу; и R_3 представляет собой метоксигруппу. Согласно еще одному аспекту изобретения по меньшей мере один из R_4 и R_9 представляет собой Н.

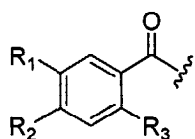
Следующий аспект изобретения составляют соединения формулы (XV), в которых R_4 и R_9 независимо представляют Н или метил, а R_{11} - это C_1 - C_4 -алкокси, замещенный аминогруппой, группами $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, аза-бициклооктилом, предпочтительно, 1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-илом или 8-аза-бицикло[3.2.1]окт-3-илом, аза-бициклононилом, аза-бициклодецилом, в которых аза-азот может быть замещен метилом или этилом; а R_4 представляет собой Н или метил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиридил или $-C(O)NH$ -пирид-4-ил. В другом варианте R_4 , R_9 и R_{11} имеют вышеуказанные значения, R_1 представляет собой хлор; R_2 представляет собой аминогруппу; и R_3 представляет собой метоксигруппу.

Следующий аспект изобретения составляют соединения формулы (XV), в которых R_4 и R_9 независимо представляют Н или метил, а R_{11} - это C_1 - C_4 -алкокси, замещенный аминогруппой, группами $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, либо $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$. В другом варианте R_4 , R_9 и R_{11} имеют вышеуказанные значения, R_1 представляет собой хлор; R_2 представляет собой аминогруппу; и R_3 представляет собой метоксигруппу.

Еще один аспект изобретения составляют соединения формулы (XV), в которых R_4 представляет Н или метил, а R_{11} - это C_1 - C_4 -алкокси, замещенный аза-бициклооктилом, предпочтительно, 1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-илом или 8-аза-бицикло[3.2.1]окт-3-илом, аза-бициклононилом, аза-бициклодецилом, в которых аза-азот может быть замещен метилом или этилом; а R_4 представляет собой Н или метил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиридил или $-(C_0-C_6\text{-алкил})-C(O)NH$ -пирид-4-ил. В другом варианте R_4 , R_9 и R_{11} имеют вышеуказанные значения, R_1 представляет собой хлор; R_2 представляет собой аминогруппу; и R_3 представляет собой метоксигруппу.

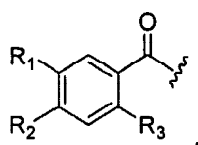
Также изобретение представляет соединения формулы (XV), в которых сочетаются два или более описанных ранее аспектов настоящего изобретения.

Следующий аспект изобретения составляют соединения любой из формул (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV) или (XV), в которых R_1 , R_2 и R_3 ориентированы в фенильном кольце следующим образом:



Следующий аспект изобретения составляют соединения по любой из формул (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV) или (XV), в которых связь 3 имеет конфигурацию «S», а связь 4 имеет конфигурацию «R».

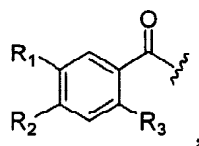
Еще один аспект изобретения составляют соединения любой из формул (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV) или (XV), в которых R_1 , R_2 и R_3 ориентированы на фенильном кольце следующим образом:



связь 3 имеет конфигурацию «S», а связь 4 имеет конфигурацию «R».

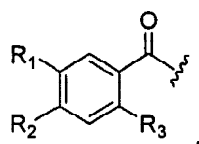
Также изобретение представляет соединения любой из формул (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV) или (XV), в которых связь 3 имеет конфигурацию «R», а связь 4 имеет конфигурацию «S».

Следующий аспект изобретения составляют соединения любой из формул (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV) или (XV), в которых R_1 , R_2 и R_3 ориентированы в фенильном кольце следующим образом:



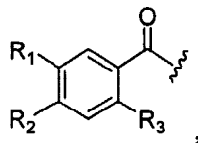
связь 3 имеет конфигурацию «R», а связь 4 имеет конфигурацию «S».

Еще один аспект изобретения составляют соединения формулы (X), в которых R_1 представляет собой хлор; R_2 представляет собой аминогруппу; R_3 представляет собой метоксигруппу; R_4 представляет собой H, а R_1 , R_2 и R_3 имеют следующую ориентацию в фенильном кольце:



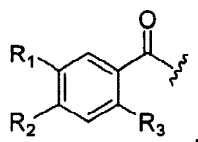
а L представляет собой $-(C_3-C_5\text{-алкил})-$, где один углерод может быть заменен на $-N(R_9)-$ или $-(C_2-C_6\text{-алкил})-C(O)-$. В другом варианте R_1 , R_2 , и R_3 такие, как определено выше и ориентированные в фенильном кольце так, как описано выше, R_4 такой, как определено выше, а R_5 - это -O-гетероциклоалкил, в котором гетероциклоалкильная группа выбрана из аза-бициклооктила, в некоторых вариантах 1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ила или 8-аза-бицикло[3.2.1]окт-3-ила, аза-бициклононила, аза-бициклодецила, где аза-азот может быть замещен метилом или этилом, пиперидинилом, пиперазинилом и пирролидинилом, где пиперидиновая, пиперазиниловая и пирролидиниловая группа может быть незамещенной или замещенной по одной или двум замещаемым позициям группами, которые независимо представляют собой C_1-C_4 -алкил, C_1-C_4 -алкокси, галоген, C_1-C_4 -галоалкил, C_1-C_4 -галоалкокси, гидроксил, гидрокси- C_1-C_4 -алкил, аминогруппу, $-NH(C_1-C_4\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкил})(C_1-C_4\text{-алкил})$, $-(C_0-C_6\text{-алкил})-C(O)R_{11}$, либо NO_2 , где R_{11} - это C_1-C_6 -алкокси, который может быть замещен 1 или 2 группами, независимо представляющими C_1-C_4 -алкокси, аминогруппу, группы $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-(C_0-C_6\text{-алкил})-C(O)N(R_9)$ -гетероциклоалкил или гетероциклоалкил, где гетероциклоалкильная группа выбрана из аза-бициклооктила, в некоторых вариантах 1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ила или 8-аза-бицикло[3.2.1]окт-3-ила, азабициклононила, аза-бициклодецила, в которых аза-азот может быть замещен метилом или этилом, R_4 представляет собой H или метил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил и морфолинил, где гетероциклоалкильные группы могут быть замещены 1, 2 или 3 группами, независимо представляющими галоген, C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкокси, гидроксил, гидрокси- C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкоксикарбонил, $-CO_2H$, CF_3 или OCF_3 .

Еще один аспект изобретения составляют соединения формулы (X), в которых R_1 представляет собой хлор; R_2 представляет собой аминогруппу; R_3 представляет собой метоксигруппу; R_4 представляет собой H, а R_1 , R_2 и R_3 имеют следующую ориентацию в фенильном кольце:



а L представляет собой $-(C_3-C_5\text{-алкил})-$, где один углерод может быть заменен на $-N(R_9)-$ или $-(C_2-C_6\text{-алкил})-C(O)-$. В другом варианте R_1 , R_2 , и R_3 такие, как определено выше и ориентированные в фенильном кольце так, как описано выше, R_4 такой, как определено выше, а R_5 - это гетероциклоалкил, выбранный из аза-бициклооктила, в некоторых вариантах 1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ила или 8-аза-бицикло[3.2.1]окт-3-ила, аза-бициклононила, аза-бициклодецила, где аза-азот может быть замещен метилом или этилом.

Еще один аспект изобретения составляют соединения формулы (X), в которых R_1 представляет собой хлор; R_2 представляет собой аминогруппу; R_3 представляет собой метоксигруппу; R_4 представляет собой H, а R_1 , R_2 и R_3 имеют следующую ориентацию в фенильном кольце:

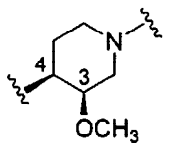


а L представляет собой $-(C_3-C_5\text{-алкил})-$, где один углерод может быть заменен на $-N(R_9)-$ или $-(C_2-C_6\text{-алкил})-C(O)-$. В другом варианте R_1 , R_2 , и R_3 такие, как определено выше и ориентированные в фенильном кольце так, как описано выше, R_4 такой, как определено выше, а R_5 - это $-N(R_9)-C_0-C_4\text{-алкиларил}$, либо $-N(R_9)-(C_0-C_6\text{-алкил})-C(O)\text{-арил}$, в которых арильная группа может быть незамещенной или замещенной на одной или более замещаемых позиций следующими заместителями $C_1-C_6\text{-алкил}$, $C_1-C_6\text{-алкоксигруппа}$, галоген, $C_1-C_6\text{-галоалкил}$, $C_1-C_6\text{-галоалкокси}$, гидроксил, гидроксиалкил, аминогруппа, $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-(C_0-C_6\text{-алкил})-C(O)R_{11}$, либо NO_2 . Также арильная группа представляет собой фенил, замещенный $-(C_0-C_6\text{-алкил})-C(O)R_{11}$, и необязательно замещенный 1 или 2 группами, которые независимо представляют $C_1-C_6\text{-алкил}$, $C_1-C_6\text{-алкокси}$, галоген, CF_3 , OCF_3 , гидроксил, гидроксиалкил, аминогруппу, $-NH(C_1-C_4\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_4\text{-алкил})(C_1-C_4\text{-алкил})$, либо NO_2 , где

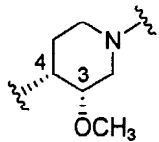
R_{11} представляет собой $C_1-C_6\text{-алкоксигруппу}$, необязательно замещенную 1 или 2 группами, независимо представляющими собой $C_1-C_4\text{-алкокси}$, аминогруппу, $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-(C_0-C_6\text{-алкил})-C(O)N(R_9)$ -гетероциклоалкил или гетероциклоалкил, где гетероциклоалкильная группа выбрана из пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила, в которых гетероциклоалкильные группы могут быть замещены 1, 2 или 3 группами, которые независимо представляют собой галоген,

C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси, гидроксильную группу, гидроксид- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкоксикарбонил, $-CO_2H$, CF_3 , либо OCF_3 . Предпочтительным является вариант, когда $-(C_0$ - C_6 -алкил)- $C(O)R_{11}$ группа присоединена к фенильному кольцу в позиции 4.

В другом варианте ориентация связей 3 и 4 следующая:



Предпочтительным является вариант со следующей ориентацией связей 3 и 4:



Настоящее изобретение также представляет методы лечения рвоты, диспепсии, гастропареза, запоров, динамической кишечной непроходимости, гастроэзофагального рефлюкса и послеоперационного илеуса, включающие назначение соединений или солей соединения формулы (X) в терапевтически эффективных дозах тем, кто нуждается в лечении.

Настоящее изобретение представляет собой соединения, более восприимчивые к расщепляющему действию сыворотки и/или цитозольных эстераз, чем цизаприд, за счет чего исключаются отрицательные действия, связанные с метаболизмом в системе цитохрома P450.

Преимуществом терапевтических соединений настоящего изобретения является то, что они хорошо сохраняются, но при этом имеют относительно короткий период полувыведения из организма, поэтому соединения настоящего изобретения менее токсичны и частота возникновения побочных эффектов при их применении снижена.

Преимуществом данного изобретения является то, что представленные терапевтические стереоизомерные соединения полезны при лечении гастроэзофагального рефлюкса и содержат эфирную группу, восприимчивую к расщепляющему действию эстераз, за счет которого соединение разрушается и облегчается его вывод из организма пациента. Преимущественно, терапевтические стереоизомерные соединения метаболизируются в Фазе I системы детоксификации лекарств.

Изобретение, в том числе, относится к продуктам распада (предпочтительно, к продуктам метаболического распада, т.е. метаболитам, в основном, сульфонатам исходных сложных эфиров), которые образуются при воздействии эстераз на представленные терапевтические соединения. Содержание этих продуктов распада в моче или сыворотке крови может быть исследовано для наблюдения за скоростью выведения терапевтических соединений из организма пациента.

Распад представленных в изобретении соединений под воздействием эстераз является особенно важным для метаболизма лекарств, поскольку эти ферменты представлены в любом организме и их действие не зависит от возраста, пола или болезненного состояния, также как и печеночный окислительный метаболизм лекарств.

Настоящее изобретение предоставляет методы лечения таких расстройств, как гастроэзофагальный рефлюкс, включающие назначение по меньшей мере одного из структурных и/или функциональных аналогов цизаприда в терапевтически

эффективных дозах тем, кто нуждается в лечении. Характерной особенностью настоящего изобретения является то, что оно представляет структурные и/или функциональные аналоги цизаприда и фармацевтические композиции этих этерифицированных соединений.

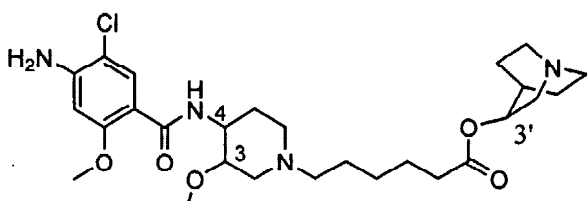
Настоящее изобретение также представляет методы и средства для лечения рвоты и других состояний, в том числе диспепсии, гастропареза, запоров и динамической кишечной непроходимости, причем значительно сокращаются отрицательные действия, связанные с применением цизаприда

Преимуществом данного изобретения является то, что представленные терапевтические стереоизомерные соединения применимы для лечения гастроэзофагального рефлюкса, диспепсии, гастропареза, запоров, послеоперационного илеуса и динамической кишечной непроходимости и содержат эфирную группу, восприимчивую к разрушающему действию эстераз, за счет которого соединение распадается и облегчается его вывод из организма пациента.

Помимо этого настоящее изобретение представляет методы синтеза уникальных и полезных соединений данного изобретения. Большинство методов получения и очистки этих стереоизомерных соединений изучаются. Методы присоединения радикалов сложных эфиров, а также получения и очистки стереоизомеров хорошо известны опытным специалистам и уже могут быть реализованы в соответствии с представленным руководством.

Предпочтенные соединения

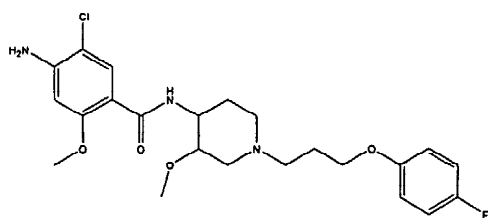
Настоящее изобретение представляет изолированные стереоизомеры Соединения I, содержащие три хиральных центра.



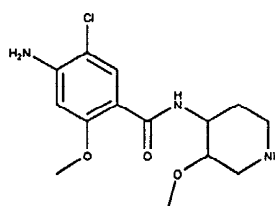
1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-иловый эфир
6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксиперидин-1-ил]гексановой кислоты

Соединение I

Два из этих хиральных центров входят в цизаприд и норцизаприд и в активных лекарствах имеют цис-конфигурацию:

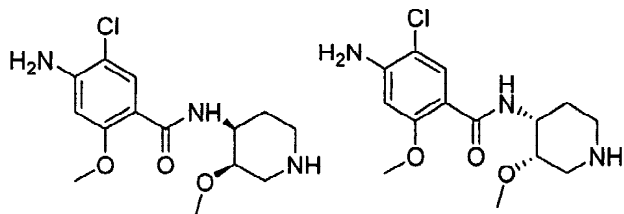


(±)-Цизаприд



(±)-Норцизаприд

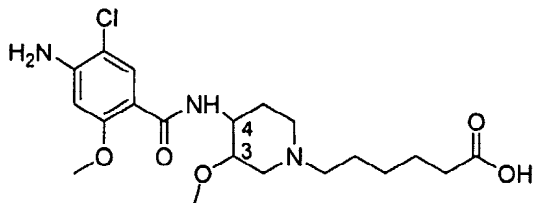
Так, например, фармацевтически активный норцизаприд представляет собой рацемическую смесь двух цис-энантиомеров:



(±)-Норцизаприд

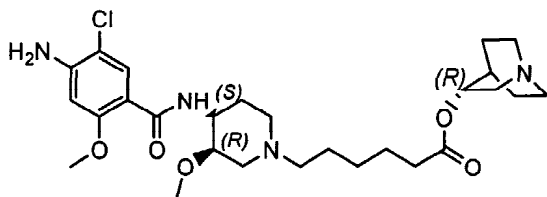
(+) -Норцизаприд

Один из аспектов данного изобретения непосредственно касается конфигурации третьего хирального центра в хинуклидинольном фрагменте. Эта группа исключается из преобразования в кислотный метаболит, обозначенный здесь как $\pm$ Соединение II:



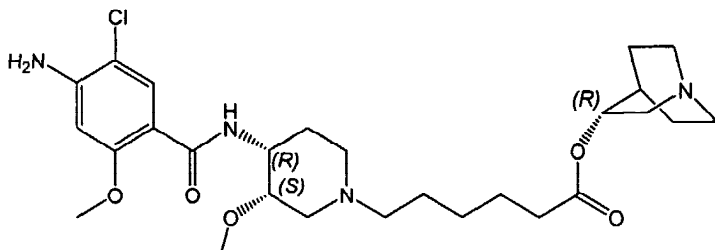
Соединение II

Представленное в настоящем изобретении Соединение I образуется путем сочетания R- или S-хинуклидинола и (+)- или (-)-норцизаприда с образованием Соединений III, IV, VI.



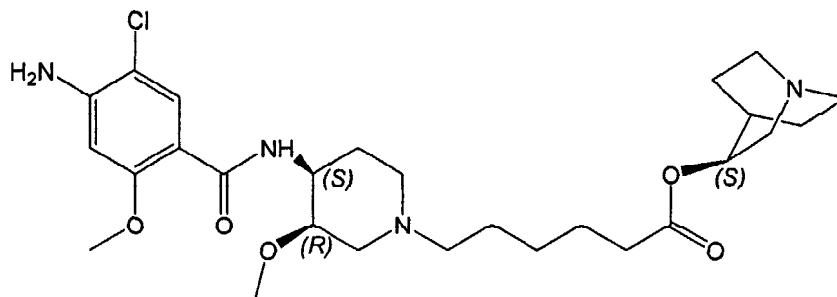
1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-иловый эфир
(3S,4R,3'S)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-
3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты

Соединение III: (-)(R)-соединение I



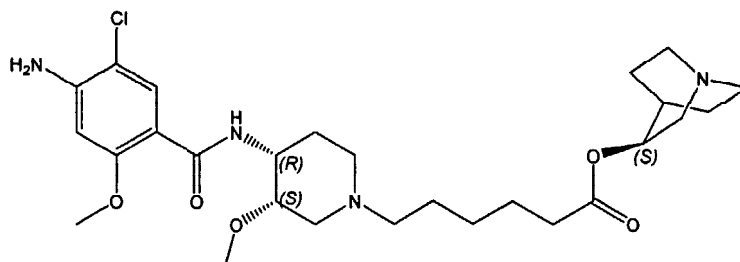
1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-иловый эфир
(3S,4R,3'S)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-
3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты

Соединение IV: (+)(R)-соединение I



1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-иловый эфир
(3S,4R,3'S)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-
3-метоксиперидин-1-ил]гексановой кислоты

Соединение V: (-)(S)-соединение



1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-иловый эфир
(3S,4R,3'S)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-
3-метоксиперидин-1-ил]гексановой кислоты

Соединение VI: (+)(S)-соединение I

Кроме того, настоящее изобретение относится к изолированным стереоизомерным соединениям и композициям, включающим эти соединения. Изолированные стереоизомерные формы соединений настоящего изобретения независимы друг от друга (т.е. находятся в стереоизомерном избытке). Другими словами «R»-формы соединений независимы от «S»-форм соединений и, таким образом, находятся в стереоизомерном избытке по отношению к «S»-формам. И наоборот «S»-формы соединений независимы от «R»-форм соединений и, таким образом, находятся в стереоизомерном избытке по отношению к «R»-формам. Один из аспектов настоящего изобретения составляет то, что стереоизомерные соединения находятся в стереоизомерном избытке по меньшей мере на 80%. Предпочтительным является стереоизомерный избыток соединений около 90%. Еще более предпочтительным является стереоизомерный избыток соединений около 95%. Еще более предпочтительным является стереоизомерный избыток соединений около 97,5%. Самым предпочтительным является стереоизомерный избыток соединений около 99%. Подобным образом «(+)» и «(-)» формы соединений представлены в стереоизомерном избытке.

Как описывается в настоящем документе, различные стереоизомеры обладают неожиданными особыми свойствами, которые могут быть выгодно использованы для подбора лечения в определенных случаях. Так, например, соединения, содержащие (3'R)-изомер в эфире хинуклидинила, т.е. соединения III и IV, быстро метаболизируются эстеразами плазмы человека, тогда как метаболизм соединений, содержащих (3'S)-изомер хинуклидинола, т.е. соединений V и VI, гораздо более медленный.

Соответственно (3'R)-изомеры соединения I могут быть использованы, когда предпочтительно кратковременное воздействие, например, для стимуляции желудочной моторики в острых ситуациях, таких как прием высокой дозы пациентами

с острым гастропарезом или острой гастроэзофагальным рефлюксом. Другим преимуществом быстрого метаболизма эстеразами до значительно менее активных метаболитов, т.е. соединений II, является очень маленькая вероятность межлекарственных взаимодействий и пониженная токсичность. Поэтому эти кратковременно действующие (R)-изомеры могут быть использованы внутривенно для лечения гастроэзофагального рефлюкса у недоношенных новорожденных, которые, как известно, не могут усваивать лекарства так же хорошо, как взрослые, поскольку их система CYP450 (цитохрома P450) не развита в достаточной степени. Для лечения таких новорожденных возможность метаболизма лекарств системой, отличной от CYP450, например эстеразами, является значительным преимуществом. С другой стороны, (3'S)-изомеры соединения I лучше всего использовать для лечения хронических проявлений этих заболеваний, например гастропареза у больных диабетом или больных раком, принимающих опиаты, а также гастроэзофагального рефлюкса у пациентов, требующих круглосуточного воздействия.

Кроме различий в метаболизме представленные изолированные изомеры также обладают различным сродством к 5-HT₄-рецептору, за счет чего различается их воздействие и, соответственно, терапевтическое применение. Так, по снижению сродства к 5-HT₄-рецептору изомеры могут быть распределены следующим образом (в скобках приведены значения коэффициента связывания K_i); соединение IV (1,4 нМ), соединение VI (3,4 нМ), соединение III (28 нМ) и соединение V (72 нМ). Эксперименты по определению степени сродства проводились с использованием радиоизотопного метода, описанного в общедоступных руководствах, и могут быть легко воспроизведены опытными специалистами по молекулярной биологии.

Исходя из рассмотренных положений можно сделать следующий вывод: когда связи 3 и 4 находятся в цис-положениях, соединение I представляет собой смесь 4 изомеров, состоящих из 2 пар энантиомеров. Первая пара энантиомеров - это (+)(R)-соединение I и (-)(S)-соединение I (соединения IV и V, соответственно), вторая пара энантиомеров - это (-)(R)-соединение I и (+)(S)-соединение I (соединения III и VI, соответственно). В каждой из пар энантиомеров каждый отдельный энантиомер обладает различными свойствами, обуславливающими и скорость их гидролиза эстеразами, и их сродство к 5-HT₄-рецептору. Эти различающиеся свойства обеспечивают широчайшее терапевтическое применение представленных соединений, которые не являются взаимозаменяемыми, т.е. характерны для каждого из изомеров, и не присущи рацемической смеси. Эти различия в сродстве к рецептору и в скорости метаболизма не являются предсказуемыми, и эти свойства невозможно проанализировать при исследовании рацемической смеси.

Пояснения

В рамках настоящего изобретения термином «алкил» обозначаются алкильные группы с заданным числом атомов углерода. Алкильные группы могут быть линейными или разветвленными. Примерами «алкилов» могут служить метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изо-, втор- и трет-бутил, пентил, гексил, гептил, 3-этилбутил и тому подобные. Если число атомов углерода не определено, то остаток представленного «алкила» содержит от 1 до 6 атомов углерода.

Термином «алкокси» обозначается алкильная группа с определенным количеством атомов углерода, присоединенная к остатку исходной молекулы через кислород. Примерами алкоксигрупп могут служить метокси, этокси, пропокси и изопропокси.

Под термином «арил» подразумевается ароматическая группа, включающая одно кольцо (например, фенил), которое может конденсироваться или иным способом

присоединяться к другим ароматическим углеводородным кольцам или неароматическим углеводородным кольцам. «Арил» включает конденсированные полициклические соединения с хотя бы одним ароматическим кольцом (например, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, нафтил), каждое из которых может содержать один, два или три атома, замещенных группами, представленными ниже, а также неконденсированные полициклические соединения как, например, бифенил или бинафтил. Предпочтительными арильными группами настоящего изобретения являются фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, инданил, инденил, дигидронафтил, флуоренил, тетралинил или 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[а]циклогептенил. Наиболее предпочтительными являются фенил, бифенил и нафтил. Самым предпочтительным является фенил. Арильные группы в данном случае являются незамещенными или, если указано, замещенными в одной или более замещаемых позиций различными группами. Эти арильные группы могут быть замещены, например, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкокси, галогеном, гидроксильной группой, цианорадикалом, нитрогруппой, аминогруппой, моно(C₁-C₆)алкиламином, ди(C₁-C₆)алкиламином, C₂-C₆-алкенилом, C₂-C₆-алкинилом, C₁-C₆-галоалкилом, C₁-C₆-галоалкокси, амино(C₁-C₆)алкилом, моно(C₁-C₆)алкиламином(C₁-C₆)алкилом или ди(C₁-C₆)алкиламином(C₁-C₆)алкилом.

Термин «галоалкокси» подразумевает алкоксигруппу, которая замещена хотя бы одним атомом галогена и, кроме того, может быть в дальнейшем замещена хотя бы одним дополнительным атомом галогена, при этом каждый из галогенов независимо представляют F, Cl, Br или I. Предпочтительными галогенами являются F или Cl. Предпочтительные галоалкокси группы содержат 1-4 атома углерода, а наиболее предпочтительные - 1-2 атома углерода. «Галоалкокси» включают пергалоалкокси группы, такие как OCF₃ или OCF₂CF₃.

Термин «гетероарил» подразумевает ароматическую кольцевую систему, содержащую хотя бы один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. Гетероарильное кольцо может конденсироваться или иным способом присоединяться к одному или более гетероарильным кольцам, ароматическим или неароматическим углеводородным кольцам или гетероциклоалкильным кольцам. Примерами гетероарильных групп могут служить пиридил, пиримидил, хинолинил, бензотиенил, индолил, индолинил, пиридазинил, пиазинил, изоиндолил, изохинолил, хиназолинил, хиноксалинил, фталазинил, имидазолил, изоксазолил, пиазолил, оксазолил, тиазолил, индолизинил, индазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, бензофуранил, фуранил, тиенил, пирролил, оксадиазолил, тиадиазолил, бензо[1,4]оксазинил, триазолил, тетразолил, изотиазолил, нафтиридилил, изохроманил, хроманил, тетрагидроизохинолинил, изоиндолинил, изобензотетрагидрофуранил, изобензотетрагидрофиенил, изобензотиенил, бензоксазолил, пиридопиридинил, бензотетрагидрофуранил, бензотетрагидротииенил, пуринил, бензодиоксолил, триазинил, фтеридинил, бензотиазолил, имидазопиридинил, имидазотиазолил, дигидробезисоксазинил, безисоксазинил, безоксазинил, дигидробезисотиазинил, бензопиранил, бензотиопиранил, хромонил, хроманонил, пиридинил-N-оксид, тетрагидрохинолинил, дигидрохинолинил, дигидрохинолинонил, дигидроизохинолинонил, дигидрокумаринил, дигидроизокумаринил, изоиндолинонил, бензодиоксанил, бензооксазолинонил, пирролил-N-оксид, пиримидинил-N-оксид, пиридазинил-N-оксид, пиазинил-N-оксид, хинолинил-N-оксид, индолил-N-оксид, индолинил-N-оксид, изохинолил-N-оксид, хиназолинил-N-оксид, хиноксалинил-N-оксид, фталазинил-N-оксид, имидазолил-N-оксид,

изоксазолил-N-оксид, оксазолил-N-оксид, тиазолил-N-оксид, индолизинил-N-оксид, индазолил-N-оксид, бензотиазолил-N-оксид, бензимидазолил-N-оксид, пирролил-N-оксид, оксадиазолил-N-оксид, тиадиазолил-N-оксид, триазолил-N-оксид, тетразолил-N-оксид, бензотиопиранил-S-оксид, бензотиопиранил-S,S-диоксид.

Предпочтительными гетероарильными группами являются пиридил, пиримидил, хиолинил, индолил, пирролил, фуранил, тиенил и имидазолил. Наиболее предпочтительными гетероарильными группами являются пиридил, пирролил и индолил. Гетероарильные группы в данном случае являются незамещенными или, если указано, замещенными в одной или более замещаемых позиций различными группами. Эти гетероарильные группы могут быть замещены, например, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкокси, галогеном, гидроксидом, циано, нитро, амино, моно(C₁-C₆)алкиламином, ди(C₁-C₆)алкиламином, C₂-C₆-алкенилом, C₂-C₆-алкинилом, C₁-C₆-галоалкилом, C₁-C₆-галоалкокси, амино(C₁-C₆)алкилом, моно(C₁-C₆)алкиламином(C₁-C₆)алкилом или ди(C₁-C₆)алкиламином(C₁-C₆)алкилом.

Термин «гетероциклоалкил» обозначает кольцо или систему колец, содержащую хотя бы один гетероатом, выбранный предпочтительно из азота, кислорода и серы, при этом названный гетероатом находится в неароматическом кольце.

Гетероциклоалкильное кольцо может конденсироваться или иным способом присоединяться к другим гетероциклоалкильным кольцам и/или ароматическим или неароматическим углеводородным кольцам и/или фениловым кольцам.

Предпочтительно гетероциклоалкильные группы имеют от 3 до 7 атомов. Наиболее предпочтительно гетероциклоалкильные группы имеют 5 или 6 атомов. Примерами гетероциклоалкильных групп могут служить аза-бицикло[2.2.2]октил,

аза-бицикло[3.2.1]октил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил S-оксид, тиоморфолинил S,S-диоксид, пиперазинил, гомопиперазинил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, гомопиперидинил, гомоморфолинил, гомотиоморфолинил, гомотиоморфолинил S,S-диоксид, оксазолидинонил, дигидропиразонил, дигидропирролил, дигидропиразинил, дигидропиридинил, дигидропиримидинил, дигидрофурил, тетрагидротиенил-S-оксид, тетрагидротиенил S,S-диоксид и

гомотиоморфолинил-S-оксид. Предпочтительными гетероциклоалкильными группами являются аза-бицикло[2.2.2]октил, аза-бицикло[3.2.1]октил, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, тиоморфолинил, S,S-диоксотiomорфолинил, морфолинил и имидазолидинил.

Наиболее предпочтительными являются аза-бицикло[2.2.2]октил, аза-бицикло[3.2.1]октил, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, имидазолидинил и морфолинил. Группы гетероцикла в данном случае являются незамещенными или, если указано, замещенными в одной или более замещаемых позиций различными группами. Эти группы гетероцикла могут быть замещены, например, C₁-C₆-алкилом,

C₁-C₆-алкокси, галогеном, гидроксильной группой, цианорадикалом, нитрогруппой, аминогруппой, моно(C₁-C₆)алкиламином, ди(C₁-C₆)алкиламином, C₂-C₆-алкенилом, C₂-C₆-алкинилом, C₁-C₆-галоалкилом, C₁-C₆-галоалкокси, амино(C₁-C₆)алкилом, моно(C₁-C₆)алкиламином(C₁-C₆)алкилом, ди(C₁-C₆)алкиламином(C₁-C₆)алкилом или =O.

Термин «фармацевтически приемлемые соли» или «их фармацевтически приемлемые соли» означает соли, полученные из фармацевтически приемлемых нетоксичных

кислот или оснований, в том числе неорганических кислот и оснований и органических кислот и оснований. Поскольку соединения настоящего изобретения являются основаниями, соли могут быть получены из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот. Подходящие фармацевтически приемлемые

5 кислотно-аддитивные соли соединений настоящего изобретения включают уксусную, бензолсульфоновую (безилат), бензойную, камфаросульфоновую, лимонную, этиленсульфоновую, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, бромистоводородную, соляную, изетионовую, молочную, малеиновую, миндальную, метансульфоновую,

10 муциновую, азотную, памовую, пантотеновую, фосфорную, янтарную, серную, винную, п-толуолсульфоновую и тому подобные. Предпочтительными являются аддитивные соли соляной и серной кислот. В наиболее предпочтительном варианте структурные и/или функциональные аналоги цизаприда применяются в виде свободных оснований или как моно- или дигидрохлориды.

15 В рамках настоящего изобретения термины «лечение» или «проведение курса лечения» включают профилактический прием соединения или фармацевтических композиций, включающих соединение, («профилактика»), а также лечебную терапию, направленную на сокращение или полное избавление от описанных выше симптомов заболеваний или расстройств. Профилактический прием соединения направлен на предупреждение возникновения расстройств и может быть использован для лечения

20 пациентов группы риска возникновения описанных выше расстройств. Таким образом, термин «лечение», в рамках настоящего изобретения или следующий из него, предполагает частичное или полное подавление определенного болезненного состояния за счет приема активного ингредиента настоящего изобретения профилактически или в случае приступа заболевания, для излечения которого

25 предназначен этот активный ингредиент. «Профилактика» предполагает назначение активного ингредиента(ов) млекопитающим для защиты от расстройств, описанных выше, а также от других.

30 Термин «эффективная терапевтическая доза» означает дозу, необходимую для получения терапевтического эффекта, а именно: 1) доза, достаточная для облегчения состояния рефлюкса, 2) доза, достаточная для облегчения тошноты и рвоты, или 3) доза, достаточная для облегчения состояния, вызванного дисфункцией

35 желудочно-кишечного тракта. Эффективные терапевтические дозы структурного и/или функционального аналогов цизаприда определяются описанными выше дозировками и частотой приема.

«Млекопитающим» может быть, например, мышь, крыса, свинья, лошадь, кролик, козел, корова, кошка, собака или человек. Чаще всего под млекопитающим

40 подразумевается человек.

Термин «пациент(ы)» подразумевает отдельное млекопитающее, которое принимает соединение настоящего изобретения. Млекопитающим может быть, например, мышь, крыса, свинья, лошадь, кролик, козел, корова, кошка, собака или

45 человек. Чаще всего под млекопитающим подразумевается человек.

Термин «этерифицированный цизаприд» относится к терапевтическим соединениям настоящего изобретения, которые являются структурными и/или функциональными аналогами цизаприда и содержат способную гидролизоваться группу, обычно эфирную, что не умаляет пользу от терапии с использованием этих соединений, а

50 делает их более восприимчивыми к разлагающему действию гидролаз, преимущественно сыворотки и/или цитозольных эстераз, причем взаимодействие цитохром P450 системы детоксификации лекарств с соединениями цизаприда

исключается. Метаболизм соединений этерифицированного цизаприда под действием эстераз умалает роль системы детоксификации лекарств цитохрома P450 в метаболизме цизаприда и уменьшает или исключает отрицательные эффекты, связанные с приемом цизаприда.

5 Термин «структурный аналог» в рамках настоящего изобретения означает, что описанное соединение имеет такие же структурные характеристики, как и исходное соединение. Например, структурный аналог цизаприда может иметь одну или несколько структурных характеристик, подобных свойствам исходного соединения
10 цизаприда, в частности замещенное арильное кольцо, связанное с кольцом пиперидина посредством амидной связи, но в остальном структурно отличаться, например, в том, что касается включения или исключения одного или более других химических остатков.

15 Термин «функциональный аналог» в рамках настоящего изобретения означает, что описанное соединение имеет такие же функциональные свойства, как и исходное соединение. Например, функциональный аналог цизаприда может иметь несколько структурных характеристик, подобных характеристикам цизаприда, но выполнять ту же функцию, например, сродство к 5-НТ₄.

20 Термин «отрицательные действия» подразумевает, в том числе, расстройства желудочно-кишечного тракта, такие как диарея, спазмы и вздутие в брюшной полости; усталость; головную боль; повышение систолического давления; смерть; желудочковую тахикардию; фибрилляцию желудочков; желудочковую асистолию;
25 удлинение интервалов QT; учащение сердечного ритма; неврологические расстройства и расстройства ЦНС; и взаимодействие цизаприда с другими лекарствами, при одновременном приеме, в том числе с дигоксином, диазепамом, этанолом, аценокумаролом, циметидином, ранитидином, парацетамолом и пропранололом.

30 Термин «гастроэзофагальный рефлюкс» в рамках настоящего изобретения означает наличие симптомов, обусловленных обратным ходом содержимого желудка в пищевод.

Термины «имеющий противорвотное действие» и «противорвотная терапия» означают снятие или предупреждение симптомов тошноты и рвоты, возникших
35 самопроизвольно или вследствие вызывающей рвоту химиотерапии или лучевой терапии рака.

Термин «лечение состояния, вызванного нарушением моторики желудочно-кишечного тракта» в рамках настоящего изобретения означает лечение симптомов и состояний, связанных с этим расстройством и включающих, в том числе,
40 гастроэзофагальный рефлюкс, диспепсию, гастропарез, запоры, послеоперационный илеус и динамическую кишечную непроходимость.

Термин «прокинетический» означает улучшение перистальтики органов желудочно-кишечного тракта и, следовательно, продвижения по нему.

45 Термин «диспепсия» в рамках настоящего изобретения означает состояние, характеризующееся нарушением пищеварения, которое проявляется как симптом первичной дисфункции желудочно-кишечного тракта, либо как осложнение вследствие других расстройств, таких как аппендицит, нарушение работы желчного пузыря или недостаточное питание.

50 Термин «гастропарез» означает паралич желудка, вызванный аномалией моторики желудка либо проявившийся в виде осложнения после таких болезней как диабет, прогрессирующий системный склероз, нервная анорексия или миотоническая дистрофия.

Термин «запор» в рамках настоящего изобретения означает состояние, характеризующееся редкой или затрудненной дефекацией, вызванное такими причинами, как недостаточный мышечный тонус или мышечная спастичность желудочно-кишечного тракта.

Термин «послеоперационный илеус» означает непроходимость кишечника вследствие нарушения мышечного тонуса после операции.

Термин «динамическая кишечная непроходимость» используется для обозначения состояния, характеризующегося запором, коликами и рвотой, но без признаков физической непроходимости.

Получение соединений

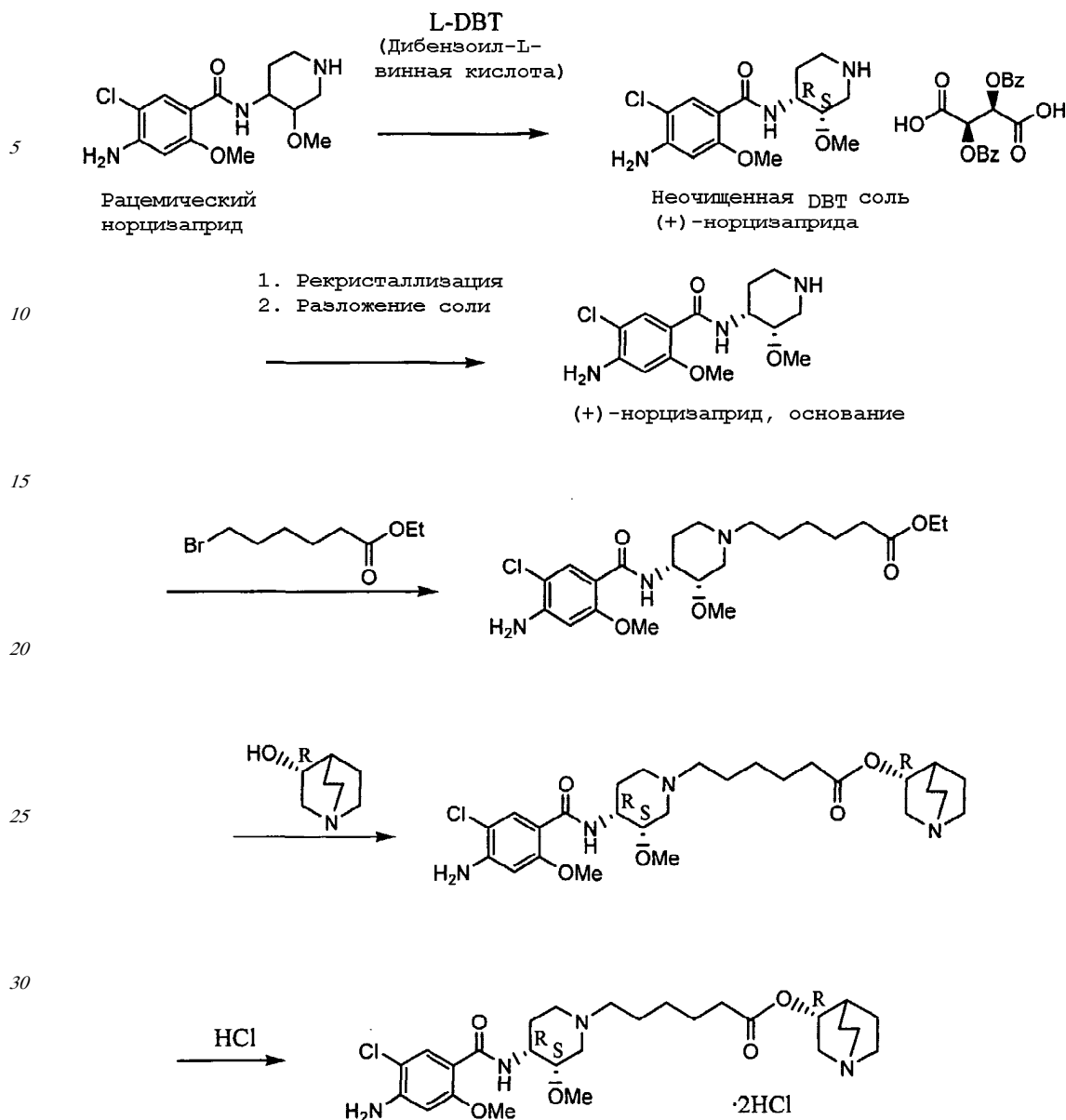
Химический синтез различных аналогов цизаприда может быть осуществлен с помощью методов, описанных в европейской патентной заявке № 0076530A2, опубликованной 13 апреля 1983 года, патентных заявках США №№ 4962115 и 5057525, а также в Van Daele et al., Drug Development Res. 8: 225-232 (1986), содержание которых включено в качестве ссылки в настоящее описание и модифицировано путем введения эфирной группы в точку, удобной для синтеза раскрытых в настоящем патенте соединений. Типичные схемы неограниченного синтеза определенных этерифицированных аналогов цизаприда настоящего изобретения изложены в WO 01/093849.

Далее настоящее изобретение описывается на примерах, которые предназначены только для иллюстрации, а вовсе не для ограничения объема изобретения описанными действиями. Опытные специалисты обнаружат, что исходные материалы и дополнительные шаги для получения соединений, представленных в изобретении, могут быть различными, что и доказывают следующие примеры. Также опытные специалисты обнаружат, что для получения некоторых из описанных выше преобразований может быть необходимо использовать различные растворители и реагенты. В некоторых случаях для получения описанных выше преобразований может быть необходима защита функциональных реагентов. В целом, такая необходимость защиты функциональных групп, также как и условия, необходимые для присоединения или удаления этих групп, должны быть очевидны опытным специалистам по органическому синтезу. При использовании защитной группы может потребоваться дополнительный шаг для снятия защиты. Подходящие защитные группы и способы защиты и снятия защиты, например, описанные в работе «Защитные группы при органическом синтезе» Т.Грина (*Protecting Groups in Organic Synthesis* by T. Greene), хорошо известны опытным специалистам.

Если не указано иного, все реактивы и растворители стандартного товарного качества и используются без предварительной очистки. Подходящая для протекания реакции атмосфера, например воздух, азот, водород, аргон и тому подобные, должна быть очевидна опытным специалистам.

Пример 1

Приготовление 1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3'R-илового эфира 6-[4R-(4-амино-5-хлор-2-метоксиаминобензоил)-3S-метоксиапередин-1-ил]капроновой кислоты, соль дихлоргидрата (ATI-7505 Соль дихлоргидрата)



Шаг 1: Разложение рацемического норцизаприда

(-)-Дибензоил-1-винная кислота ((-)-DBT, около 1 части по весу) растворена в этаноле и профильтрована для удаления остаточных частиц. Отдельно в растворе этанола или воды растворен рацемический норцизаприд (около 0,8 частей по весу), а затем профильтрован. Фильтрат разогрет примерно до 75°C перед добавлением (-)-DBT раствора. После перемешивания в течение около 30 минут при данной температуре смесь медленно охлаждалась в течение нескольких часов до температуры 5°C и в процессе вакуумной фильтрации собрана и промыта смесью EtOH/H₂O получаемая соль. Сырой осадок рекристаллизован из EtOH/H₂O нагревом до приблизительно 79°C и медленным охлаждением до 5°C, как и ранее. Продукт собран на вакуумном фильтре и промыт EtOH/H₂O для получения сырого остатка.

Сырой остаток взвешен в воде и pH был изменен примерно до 12 с помощью 7% (В/В) водн. NaOH. Полученная суспензия перемешивалась в течение 3 часов при комнатной температуре перед вакуумной фильтрацией, промыванием твердых веществ водой и вакуумной сушкой. Затем, для образования соли, продукт повторно

обработан (-)-DBT, следуя указанным выше общим процедурам. Выделенная соль нейтрализована водн. NaOH, как описано выше. Продукт выделен на фильтре и высушен, как и ранее, для получения (+)-норцизапридной основы (около 0,25 частей на по весу). Определенный методом хиральной ВЭЖХ е.е. составляет около 100% (+)-норцизаприда. Подтверждающее положительный изомер норцизаприда оптическое вращение составляло около +5° (метанол; 25°C и 589 нм).

Шаг 2: Сочетание с этил-6-бромогексаноатом

(+)-Норцизаприд (около 1 части по весу), углекислый калий (около 0,48 части по весу) и калий йодид (около 0,063 части по весу) взвешены в безводном этаноле USP. Этил-6-бромогексаноат (около 0,76 частей по весу) медленно добавлен в суспензию при комнатной температуре. Смесь нагрета до температуры дефлегмации, пока не завершится реакция. После нагрева до комнатной температуры реакционная смесь процежена для удаления, например, неорганических твердых частиц, и фильтрат сконцентрирован пониженным давлением до приблизительно половины объема. Продукт осажден медленным добавлением сырья в холодную воду (около 13 частей по весу) с быстрым перемешиванием. Осадок профильтрован под вакуумом, промыт водой, а затем осажден еще два раза растворением в безводном этаноле и медленным добавлением в холодную воду, как описано выше. Полученный сырой остаток промыт н-гептаном и повторно суспензирован в уксусно-этиловом эфире с н-гептаном (соотношение объемов 1:9), перемешивался около 1 часа до фильтрации и вакуумного высушивания для получения 0,73 частей по весу соединенного продукта в виде белой твердой фазы.

Шаг 3: Сочетание с (R)-3-хинуклидином и образование дигидрохлоридной соли.

Эфир (1 часть по весу) и (R)-3-хинуклидиол (около 1,12 частей по весу) были взвешены в толуоле перед медленным добавлением этоксида титана (IV) (около 0,5 частей по весу) в перемешанную суспензию. Парам азота смесь медленно нагрета до примерно 91°C, и через дистилляционный аппарат в колбе был создан неполный вакуум, чтобы азеотропно удалить этанол. Для поддержания минимального объема растворителя в колбу был добавлен дополнительный толуол. Реакцию посчитали завершенной после приблизительно 33 часов.

Смесь была охлаждена до приблизительно комнатной температуры и экстрагирована пять раз водой. Органический слой был сконцентрирован при пониженном давлении и получившийся остаток был повторно растворен в EtOH/iPrOH (соотношение объемов приблизительно 1:1), а затем профильтрован через фильтр с пористой диафрагмой 0,45 микрон для удаления всех частиц. Концентрированная соляная кислота медленно добавлена в перемешанный фильтрат для выделения требуемого продукта в виде дигидрохлоридной соли. Полученная суспензия была перемешана в течение нескольких часов при комнатной температуре, собрана в процессе вакуумной фильтрации и промыта EtOH/iPrOH (соотношение объемов 1:1) для получения 0,53 частей по весу неочищенной соли.

Неочищенная дигидрохлоридная соль была повторно взвешена в этаноле и нагрета до температуры дефлегмации перед охлаждением до комнатной температуры в течение примерно 1 часа. Продукт был собран в процессе вакуумной фильтрации и промыт этанолом, а затем просушен воздухом. Твердые вещества были повторно взвешены в этаноле и нагреты до температуры около 55°C для получения чистого раствора перед добавлением теплого изопропилового спирта, затем продукт осаждали, медленно охлаждая его при комнатной температуре. Полученная суспензия перемешивалась в течение нескольких часов перед вакуумной фильтрацией и

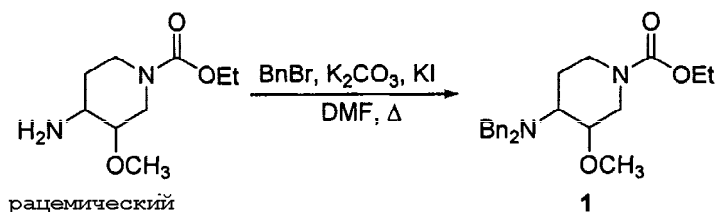
промывкой, например, изопропиловым спиртом. Продукт был окончательно высушен в вакууме при комнатной температуре в течение нескольких часов и затем при приблизительно 55°C, пока не был достигнут постоянный вес.

Пример 2

Приготовление

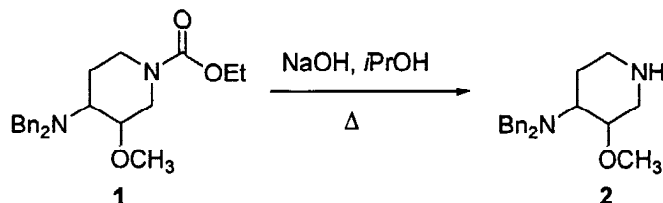
(R)-хинуклидин-3-ил-6-((3S,4R)-4-(4-амино-2-хлор-6-метоксибензамид)-3-метоксиапередин-1-ил)гексаноата

Шаг 1: Синтез этил-4-(дибензиламино)-3-метоксипиперидин-1-карбоксилата (1):



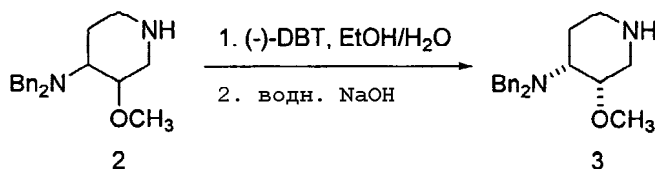
В раствор рацемического этил-4-амино-3-метоксипиперидин-1-карбоксилата (1 часть на моль) в DMF был добавлен бромистый бензол (около 2,2 частей на моль), углекислый калий (около 2,4 частей на моль) и калий йодид (около 0,2 частей на моль) соответственно. Реакционная смесь была нагрета до приблизительно 80°C. Через примерно 6 часов реакционная смесь медленно разбавлена водой (около 12 частей на объем) и извлечена, например, уксусно-этиловым эфиром. Органический слой был промыт соляным раствором и затем высушен над безводным Na₂SO₄. Последующая фильтрация и концентрация раствора дает продукт 1 в виде желто-оранжевого масла (1 часть на моль).

Шаг 2: Синтез N,N-дибензил-3-метоксипиперидин-4 амина (2):



В раствор 1 был добавлен NaOH (около 10 частей на моль) в изопропиловом спирте и раствор был перемешан и нагрет до температуры дефлегмации. По истечении 3-5 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и спиртовой растворитель удаляется путем ротационного выпаривания. Раствор был разбавлен водой и экстрагирован этилацетатом. Органический слой промывается соляным раствором и затем высушивается над безводным Na₂SO₄. Последующая фильтрация и концентрирование раствора дали неочищенный сырой продукт, который был очищен над SiO₂ (CH₂Cl₂ MeOH NH₄OH; (около) 15:1:0,01) с получением продукта 2.

Шаг 3: Синтез (3S,4R)-N,N-дибензил-3-метоксипиперидин-4-амина (3):

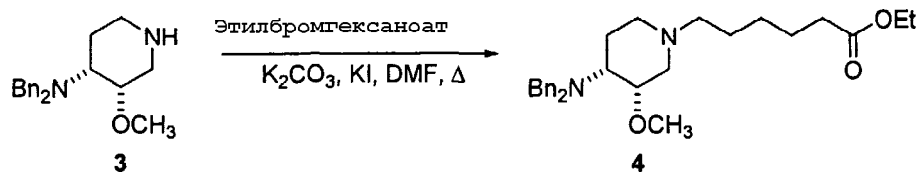


(-)-Дибензоил-1-винная кислота ((-)-DBT, около 1,2 части по весу) растворена в этаноле перед медленным добавлением к раствору продукта 2 (около 1 части по весу). Раствор умеренно нагревают, а затем позволяют ему остыть до комнатной температуры для кристаллизации соли. Соль фильтруется и промывается

смесью EtOH/H₂O перед взвешиванием в воде и преобразованием к основанию путем добавления *водного раствора* NaOH (7%, вес/вес) до тех пор, пока показатель pH не достигнет примерно 12. Суспензия интенсивно размешивается при нужной температуре, и плотные частицы отфильтровываются, отмываются водой и подвергаются вакуумной сушке для выделения *цис-изомера 3*.

Шаг 4: Синтез

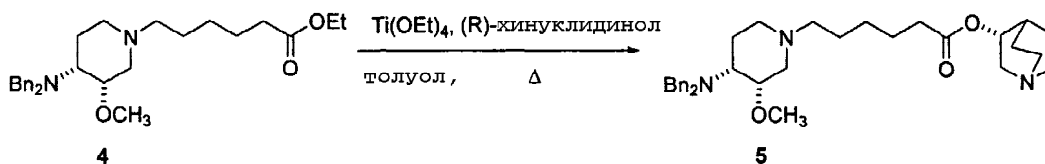
этил-6-((3*S*,4*R*)-4-(дибензиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексаноата (**4**):



В раствор продукта **3** (1 часть на моль) в DMF добавлен этил бромгексаноат (около 1,2 частей на моль), карбонат калия (около 1,4 частей на моль) и иодид калия (около 0,2 частей на моль) соответственно. Реакционная смесь затем нагревается приблизительно до 80°C. Примерно через 8 часов реакционная смесь медленно разбавляется водой (около 12 частей на объем) и выделяется при помощи этилацетата. Органический слой промывается соляным раствором и затем высушивается над безводным Na₂SO₄. Последующая фильтрация и концентрация раствора дает неочищенный сырой продукт. Очистка над SiO₂ дает алкилированный продукт **4**.

Шаг 5: Синтез

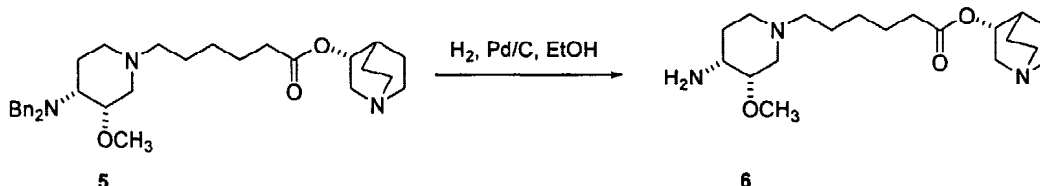
(*R*)-хинуклидин-3-ил-6-((3*S*,4*R*)-4-(дибензиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексаноата (**5**):



Тетраэтоксид титана добавлен к смеси продукта **4** (1 часть на моль) и (*R*)-(-)-3-хинуклидиола (1 часть на моль) в толуоле. Реакционная смесь приготовлена с помощью аппарата Дина-Старка перед нагревом приблизительно до 90°C, потом подается неполный вакуум (для поддержания требуемого объема растворителя дополнительно добавляют толуол). Реакционная смесь затем охлаждается до нужной температуры и разбавляется этилацетатом, а затем в полученную смесь добавляют воду. Органический слой промывается соляным раствором и затем высушивается над безводным Na₂SO₄, фильтруется и сгущается. Очистка над SiO₂ дает обогащенный энантиомерами продукт **5**.

Шаг 6: Синтез

(*R*)-хинуклидин-3-ил-6-((3*S*,4*R*)-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил)гексаноата (**6**):

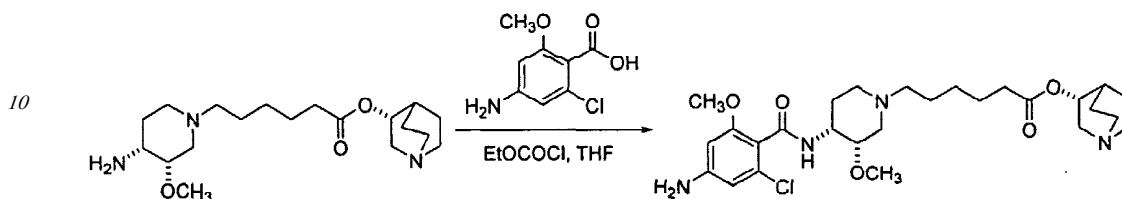


Раствор продукта **5** (1 часть на моль) в EtOH добавляют в колбу, содержащую палладий на угле, (около 0,2 частей на моль). Далее из смеси откачивают воздух, перед тем как подвергнуть ее гидрогенолизу с использованием атмосферного H₂. После

завершения реакции палладий отфильтровывается под целитовой прокладкой, за чем следует промывка EtOH. Фильтрат концентрируется посредством роторного испарения до получения продукта 6.

Шаг 7: Синтез

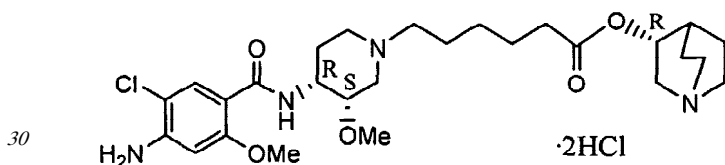
(R)-хинуклидин-3-ил-6-((3S,4R)-4-(4-амино-2-хлор-6-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексаноата (7):



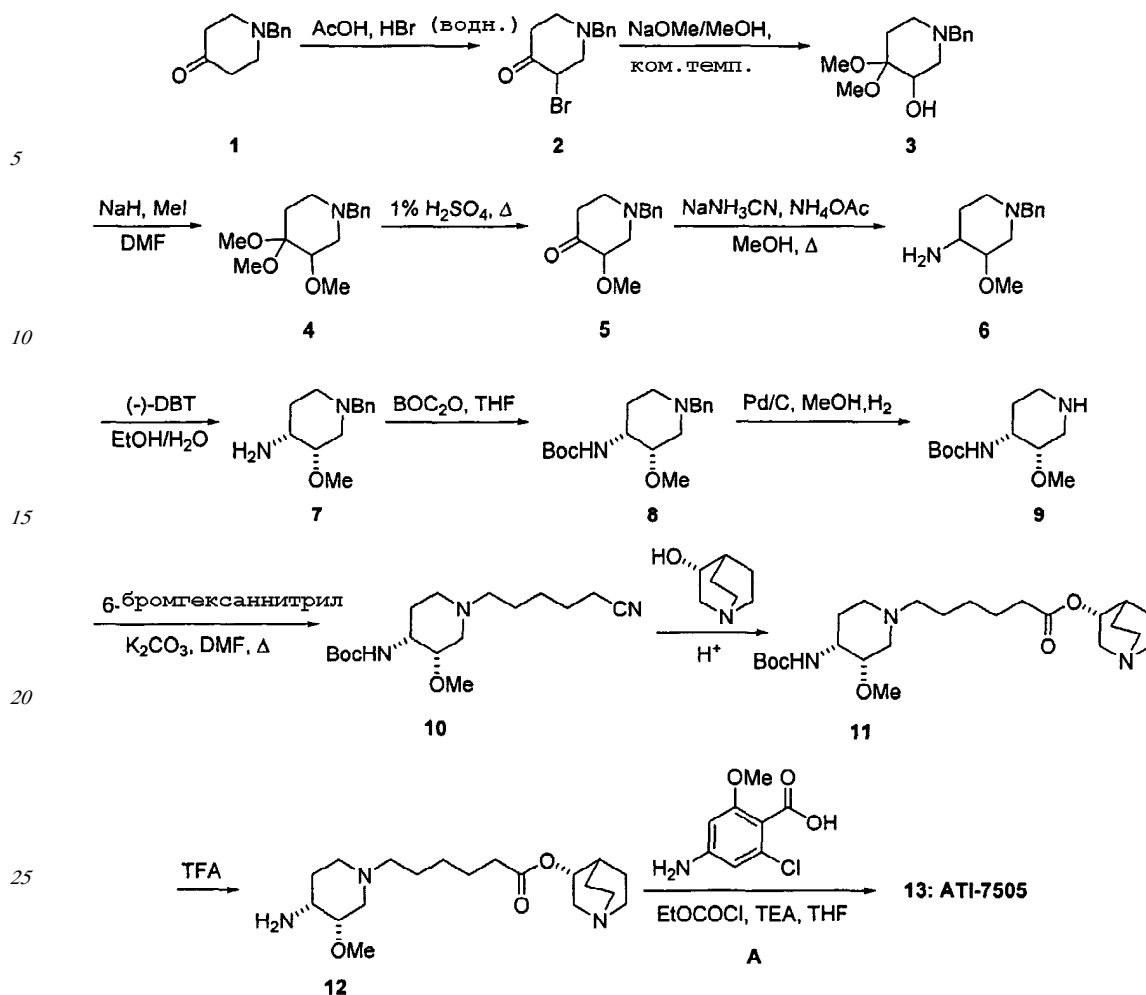
Для растворения, например, этилхлороформиата (1 часть на моль) в THF при приблизительно 0°C добавляют бензойную кислоту (1 часть на моль) в соответствующей пропорции. Смесь нагревают до нужной температуры в течение приблизительно часа пред охлаждением до около 0°C и капельным добавлением раствора 6 (1 часть на моль). Затем реакционную смесь нагревают до нужной температуры. После завершения реакции она подавляется добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ и выделением через EA. Органический слой промывается соляным раствором и затем высушивается над безводным Na₂SO₄, фильтруется и концентрируется до получения требуемого продукта 7.

Пример 3

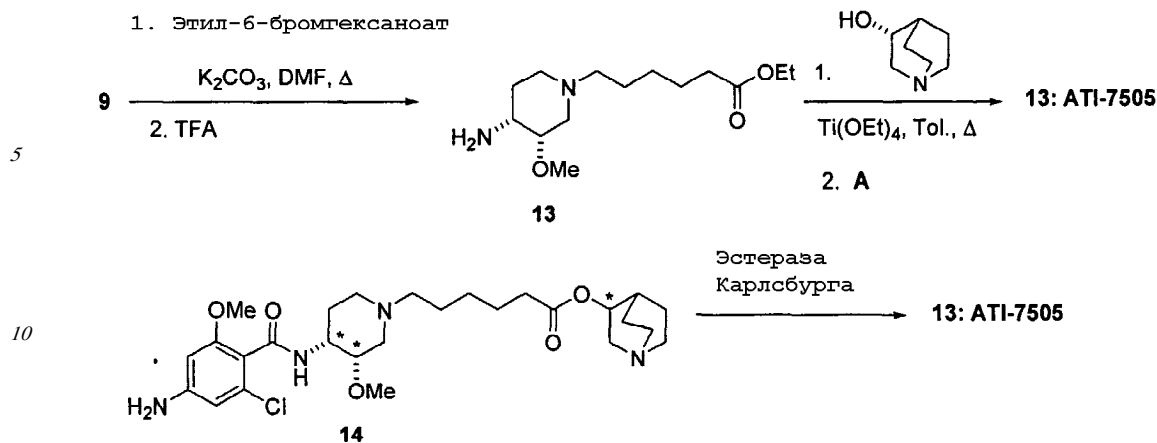
Варианты синтеза ATI-7505:



В кислых условиях 1-бензипиперидин-4-он (1) и бромистоводородная кислота реагируют в присутствии уксусной кислоты с образованием N-бензил-3-бромопиперидина-4-она (2). Обработка продукта 2 метоксидом натрия и раствором метанола обеспечивает получение 1-бензил-4,4-диметоксипиперидин-3-ола (3). [Присутствие бета-аминогруппы сводит к нулю вероятность протекания реакции Фаворского.] Метилирование гидроксильной группы осуществляется при помощи гидридного основания, за ним следует обработка йодометаном в присутствии DMF в качестве растворителя для получения соединения 4.



Последующий ацетальный гидролиз с использованием 1% серной кислоты при нагревании дает пиперидин **5**, который затем подвергается восстановительному аминированию с использованием, например, цианоборгидрида натрия и ацетата аммония в метаноле для получения 1-бензил-3-метокси-4-аминопиперидина (**6**). На этой стадии продукт **6** может быть подвергнут хиральному разделению. Для завершения может использоваться, например, (-)-ДБТ или другой вариант винной кислоты в присутствии подходящего для получения исключительно чистого асимметричного соединения **7** растворителя. Защита первичного амина в **7** ВОС-группой может быть выполнена с использованием ВОС-ангидрида в присутствии THF растворителя, для получения продукта **8**. Реакция дебензилирования за счет гидрогенолиза с использованием Pd/C в метаноле в присутствии атмосферного водорода обеспечивает переход к стадии алкилирования. Обработка 6-бромгексаннитрилом в присутствии мягкого основания и DMF обеспечивает получение соединения **10**. Преобразование нитрила в сложный эфир с использованием (R)-хиноклидинола в присутствии кислоты в качестве разбавителя дает соединение **11**. Последующее удаление защиты (ВОС-группы) с использованием TFA дает свободный амин, который может участвовать в реакции сочетания с требуемой бензойной кислотой в присутствии связующего реагента, такого как этилхлороформат, для получения ATI-7505 в виде энантиомерно чистого сырья.



В другом варианте соединение 9 может быть алкилировано с использованием 6-бромгексаноата в присутствии мягкого основания. Последующее удаление ВОС-группы дает соединение 13. Переэтерификация 13 посредством титана с использованием (R)-хинуклидинола и тетраэтоксид титана в толуоловом растворителе дает ATI-7505. Эстераза Карлсбурга гидролизует эфиры, которые имеют S-конфигурацию, поэтому неповрежденными остаются эфиры R-конфигурации. Следовательно, воздействие на диастереоизомерные смеси 14 эстеразой Карлсбурга также может дать ATI-7505.

Пример 4

(+) и (-)-норцизаприд могут быть получены из их рацемической смеси путем разложения энантиомеров с использованием общепринятых средств, таких как оптически разделяющие кислоты, в соответствии с методом, описанным в патенте США № 6147093, или в работе «Энантиомеры, рацематы и разложения» Дж. Жака, А. Колета и С.Г. Уилена («Enantiomers, Racemates and Resolutions», by J. Jacques, A. Collet, and S.H. Wilen (Wiley-Interscience, New York, NY), а также С.Г. Уилен и др. «Тетраэдрон» (S.H. Wilen et al. Tetrahedron (1977) 33:2725).

Изомеры 4 были получены в количествах меньше миллиграмма с использованием колоночной хроматографии, за которой последовало выпаривание растворителя. Этот метод полезен при получении небольших количеств вещества для исследовательских и описательных целей. Это стандартный метод разделения, обычно применяющийся в аналитических лабораториях для выделения и описания метаболитов.

Возможные пути синтеза Соединения IV, Соединения VI и (+)-Соединения II с использованием (+)-норцизаприда в качестве исходного материала описаны ниже. Пути синтеза Соединения III, Соединения V и (-)-Соединения II аналогичны, только исходным материалом является (-)-норцизаприд.

Пример 5

Получение (+)-Соединения II, этиловый эфир

Эквимольная смесь (+)-норцизаприда и этил 6-бромгексаноата (по 1 эквиваленту каждого), каталитическое количество KI и K_2CO_3 (2 эквивалента) в DMF нагревают до приблизительно 60°C в течение нескольких часов, пока анализ с помощью тонкослойной хроматографии (TLC) не покажет, что реакция закончилась. После охлаждения до комнатной температуры добавляют воду и выделяют смесь при помощи EtOAc. Объединенные органические экстракты последовательно промывают водой, водным раствором LiCl и солевым раствором, а затем высушивают через Na_2SO_4 . Сгущение дает (+)-Соединение II, этиловый эфир.

Получение (+)-Соединения II

Смесь неочищенного (+)-Соединения II, сложного этилового эфира, полученного как описано выше (1 эквивалент), KOH (2 молекулярных веса, 5 эквивалентов) в MeOH и THF (достаточно для растворения) перемешивается в течение приблизительно 1-2 часов при комнатной температуре. MeOH и THF удаляются под вакуумом, и остаток растворяется в воде. Осуществляется промывка органическим растворителем, таким как EtOAc. Водный слой окисляется до значения -5 показателя pH с использованием HCl. Осадок отфильтровывается и высушивается до получения

(+)-Соединения II.

Получение Соединения IV и Соединения VI

Смесь (+)-Соединения II (1 эквивалент), (R)-(-)-3-хинуклидинола, HCl соль, (1 эквивалент), EDAC (1 эквивалент) и DMAP (1 эквивалент) в DMF в течение ночи нагревают до приблизительно 50°C. После охлаждения и разбавления водой смесь очищают с использованием хроматографии или кристаллизации для получения Соединения IV. Также с использованием (S)-(+)-хинуклидинола получают Соединение VI.

Следующие соединения в основном получают с использованием методов и процедур, описанных выше. Названия соединений сгенерированы с использованием ChemDraw Ultra версии 8.03, которую можно получить от CambridgeSoft Corporation, а также программного обеспечения ACD Namepro версии 6.0.

(3S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-{(3S,4R)-4-
[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-3-метоксипиперидин-1-ил}гексаноат;
(3S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-{(3S,4R)-4-
[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-3-метоксипиперидин-1-ил}гексаноат;
(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-{(3S,4R)-4-
[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-3-метоксипиперидин-1-ил}гексаноат;
8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил-6-{(3S,4R)-4-
[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-3-метоксипиперидин-1-ил}гексаноат;
4-[(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-
3-метоксипиперидин-1-ил}ацетил)амино]бензойная кислота;
метил-4-[(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-
3-метоксипиперидин-1-ил}ацетил)амино]бензоат;
метил-4-[(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-
3-метоксипиперидин-1-ил}ацетил)амино]бензоат;
метил-4-[(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-
3-метоксипиперидин-1-ил}ацетил)амино]бензоат;
этил-4-[(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-
3-метоксипиперидин-1-ил}ацетил)амино]бензоат;
изоприл-4-[(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-
3-метоксипиперидин-1-ил}ацетил)амино]бензоат;
2-метоксиэтил-[(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-
3-метоксипиперидин-1-ил}ацетил)амино]бензоат;
2-пирролидин-1-ил-этил-4-[(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-
3-метоксипиперидин-1-ил}ацетил)амино]бензоат;
1-метилпиперидин-4-ил-4-[(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-
3-метоксипиперидин-1-ил}ацетил)амино]бензоат;
2-пиридин-2-ил-этил-4-[(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-
3-метоксипиперидин-1-ил}ацетил)амино]бензоат;

2-(диметиламино)этил-4-[(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-3-метоксипиперидин-1-ил]ацетил)амино]бензоат;
 1-метилпиперидин-3-ил-4-[(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-3-метоксипиперидин-1-ил]ацетил)амино]бензоат;
 5 2-морфолин-4-ил-этил-4-[(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-3-метоксипиперидин-1-ил]ацетил)амино]бензоат;
 1,4-диметилпиперидин-4-ил-4-[(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-3-метоксипиперидин-1-ил]ацетил)амино]бензоат;
 10 4-[(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-3-метоксипиперидин-1-ил]ацетил)амино]бензойная кислота;
 2-оксо-2-(пиперидин-4-ил-амино)этил-4-[(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-3-метоксипиперидин-1-ил]ацетил)амино]бензоат;
 15 1-[(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-3-метоксипиперидин-1-ил]ацетил)пиперидин-4-карбоновая кислота;
 метил-1-[(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-3-метоксипиперидин-1-ил]ацетил)пиперидин-4-карбоксилат;
 20 метил-1-[(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-3-метоксипиперидин-1-ил]ацетил)пиперидин-4-карбоксилат;
 метил-1-[(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-3-метоксипиперидин-1-ил]ацетил)пиперидин-4-карбоксилат;
 25 метил-1-[(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-3-метоксипиперидин-1-ил]ацетил)пиперидин-4-карбоксилат;
 2-метоксиэтил-1-[(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-3-метоксипиперидин-1-ил]ацетил)пиперидин-4-карбоксилат;
 30 4-{[2-{(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-3-метоксипиперидин-1-ил}этил(метил)амино]метил}бензойная кислота;
 метил-4-{[2-{(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-3-метоксипиперидин-1-ил}этил(метил)амино]метил}бензоат;
 метил-4-{[2-{(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-3-метоксипиперидин-1-ил}этил)амино]метил}бензоат;
 35 изопропил-4-{[2-{(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-3-метоксипиперидин-1-ил}этил)амино]метил}бензоат;
 дигидрохлорид-этил-4-{[2-{(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-3-метоксипиперидин-1-ил}этил)амино]метил}бензоата;
 40 (3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил-4-{[2-{(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-3-метоксипиперидин-1-ил}этил)амино]карбонил}бензоат;
 (R)-хиноклидин-3-ил-6-[(3S,4R)-4-(4-амино-2-хлор-6-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексаноат; или
 45 6-[(3S,4R)-4-(4-амино-2-хлор-6-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил]капроновая кислота.

Технология приготовления, назначение и применение лекарственных средств

50 Дозировка и способы применения описанных выше компонентов подобны тем, которые используют опытные специалисты (например, см. Терапевтический справочник, 54-е изд., Медицинская экономическая компания, Монтвэйл, НДж, 2000).
 Дозы структурного и/или функционального аналогов при профилактике или

терапии острых или хронических заболеваний и/или расстройств будут зависеть от степени тяжести состояния больного и назначенных способов применения. Дозировка и частота приема изменяются в зависимости от возраста, веса тела и индивидуальной реакции пациента. В большинстве случаев дневная доза структурного и/или функционального аналогов при описанных выше условиях находится в диапазоне от 1 до 200 мг за один или несколько приемов. Желательно, чтобы дневная доза составляла от 5 до 100 мг за один или несколько приемов, но еще лучше, чтобы дневная доза составляла от 5 до 75 мг за один или несколько приемов. Желательно назначать прием лекарства от 1 до 4 раз в день. В процессе лечения терапию нужно начинать с низкой дозы примерно от 5 мг до 10 мг и повышать до 50 мг и выше в зависимости от общей реакции пациента. Рекомендуются, чтобы дети, пациенты старше 65 лет и пациенты с ослабленной почечной или печеночной функцией начинали с небольших доз, урегулированных в соответствии с индивидуальной реакцией и уровнем в крови. В некоторых случаях по усмотрению специалистов может возникнуть необходимость применить дозировки, выходящие за рекомендуемые пределы. Клинический или лечащий врач будет знать, когда прерывать, изменять или прекращать терапию в связи с индивидуальной реакцией пациента.

Составы согласно настоящему изобретению можно получать в соответствии с известными способами приготовления фармацевтически пригодных композиций. Технологии приготовления детально описаны в серии хорошо известных и доступных специалистам источников. Например, Ремингтон: Фармацевтическая наука, Е.В.Мартин описывает технологии приготовления, которые можно использовать в связи с настоящим изобретением. Композиции настоящего изобретения составлены так, чтобы скомбинировать эффективное количество биоактивного соединения с подходящим носителем для удобства назначения препарата.

Композиции настоящего изобретения включают в себя суспензии, растворы и эликсиры; аэрозоли или композиции, включающие носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, растворители, гранулирующие агенты, смазывающие агенты, связующие вещества, разрыхляющие вещества и тому подобные, в случае твердых оральных лекарств (таких как порошки, капсулы или таблетки), если твердые пероральные лекарства предпочтительнее жидких пероральных лекарств. Желательно использовать твердые оральные препараты в виде капсул. Лучше всего использовать твердые оральные препараты в виде таблеток. Предпочтительная дозировка активного ингредиента (т.е. структурного и/или функционального аналога цизаприда) в твердой форме - 5 мг, 10 мг и 25 мг.

Кроме того, можно использовать и твердые, и жидкие носители. Препараты в твердой форме включают в себя порошки, таблетки, пилюли, желатиновые капсулы, крахмальные капсулы, медицинские свечи и диспергируемые гранулы. Твердым носителем может быть одно и более веществ, действующих как разбавители, вкусовые добавки, солубилизаторы, смазывающие, суспендирующие, связующие вещества, консерванты, дезинтегрирующие агенты или материалы для капсулирования.

Описанные здесь фармацевтические композиции могут быть подразделены на однократные дозы, содержащие необходимое количество активного компонента. Однократная доза может быть представлена в виде запечатанных таблеток, капсул и порошков в бумажных или пластиковых контейнерах, либо пузырьков или ампул. Также однократные дозы могут быть в виде препаратов на жидкой основе или включенных в состав твердых продуктов питания жевательных резинок или пастилок.

В добавление к описанным выше основным формам однократных доз соединения

настоящего изобретения могут быть назначены проверенными способами дозирования и/или средствами доставки, описанными в патентах США №№ 3845700, 3916899, 3536809, 3598123 и 4008719, включенных в описание в качестве ссылок.

Чтобы обеспечить требуемую для пациента дозировку структурного и/или функционального аналога цизаприда, ему может быть назначен любой подходящий курс приема лекарства. Могут применяться, например, пероральный, ректальный, парентеральный (подкожный, внутримышечный, внутривенный), чрескожный и другие подобные методы введения. Дозированные формы включают пилюли, таблетки, дисперсии, суспензии, растворы, капсулы, пластыри и тому подобные.

Один из аспектов изобретения составляет метод лечения гастроэзофагального рефлюкса у млекопитающих, при котором значительно сокращаются отрицательные действия, связанные с применением цизаприда, и который включает прием человеком, нуждающимся в подобном лечении, структурного и/или функционального аналога цизаприда или его фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективных дозах. Предпочтительно применение изобретения для лечения гастроэзофагального рефлюкса у человека.

Еще один аспект изобретения составляет композиция для лечения человека, страдающего гастроэзофагальным рефлюксом, которая содержит эффективную терапевтическую дозу структурного и/или функционального аналога цизаприда или его фармацевтически приемлемой соли.

Еще один аспект изобретения составляет оказание противорвотного действия на млекопитающих, при котором значительно сокращаются отрицательные действия, связанные с применением цизаприда, и который включает прием млекопитающим, нуждающимся в подобной противорвотной терапии, структурных и/или функциональных аналогов цизаприда или их фармацевтически приемлемых солей в эффективных терапевтических дозах. В основном, под млекопитающим подразумевается человек.

Кроме того, настоящее изобретение представляет противорвотную композицию для лечения млекопитающих, нуждающихся в противорвотной терапии, которая содержит эффективную терапевтическую дозу структурного и/или функционального аналога цизаприда или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также включает метод лечения состояний, вызванных дисфункцией желудочно-кишечного тракта у млекопитающих, при котором значительно сокращаются отрицательные действия, связанные с применением цизаприда, и который включает прием млекопитающим, нуждающимся в лечении дисфункции желудочно-кишечного тракта, структурного и/или функционального аналога цизаприда или его фармацевтически приемлемых солей в терапевтически эффективных дозах. Состояния, вызванные дисфункцией желудочно-кишечного тракта, включают, в том числе, диспепсию, гастропарез, запоры, послеоперационный илеус и динамическую кишечную непроходимость. В основном, под млекопитающим подразумевается человек.

Факт наличия взаимодействия цизаприда с центральной нервной системой и его сродство к 5HT₄-рецепторам, указывает на то, что цизаприд может опосредованно оказывать влияние на ЦНС. Цизаприд является сильным лигандом 5HT₄-рецепторов, а эти рецепторы расположены в нескольких областях центральной нервной системы. Воздействие на серотонинергическую систему влечет за собой различные поведенческие реакции. Соответственно, соединения настоящего изобретения могут

быть использованы для лечения: 1) когнитивных расстройств, в том числе болезнь Альцгеймера; 2) расстройств поведения, в том числе шизофрении, мании, навязчивых состояний и зависимости от психоактивных средств; 3) расстройств настроения, в том числе депрессии и тревожных состояний; и 4) расстройств вегетативных функций в том числе эссенциальной гипертензии и расстройств сна.

Соответственно, настоящее изобретение также представляет методы лечения когнитивных, поведенческих расстройств, расстройств настроения и вегетативных функций у млекопитающих, которые включают прием структурного и/или функционального аналога цизаприда или его фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективных дозах. В основном, под млекопитающим подразумевается человек.

АТИ-7505 обладает высоким сродством к 5-HT₄-рецепторам

Известно, что 5-HT₄-рецептор является основным подтипом рецепторов, влияющих на прокинетическую активность цизаприда в кишечнике. АТИ-7505 обладает высоким сродством к 5-HT₄-рецептору при низких наномолярных значениях IC₅₀. Как показано в Таблице 1, сродство АТИ-7505 к 5-HT₄-рецептору было в 18 раз больше, чем у цизаприда и по крайней мере в 360 раз больше, чем к главному метаболиту АТИ-7505, АТИ-7500.

Таблица 1 Связывание с 5-HT ₄ -рецептором			
5-HT ₄ -рецепторы стриатум морской свинки			
Соединение	+IC ₅₀ (нМ)	K _d (нМ)	n _H
АТИ-7505	8,3	1,4	0,7
АТИ-7500	>3000	>500	
Цизаприд	150	24,9	0,8
n _H , коэффициент Хилла			
Прототипом агониста 5-HT ₄ -рецептора служит [³ H]GR113808 (0,70 нМ)			

АТИ-7505 - высокоэффективный частичный агонист 5-HT₄-рецептора человека

ARYx, представленный в in vitro анализе, основанном на стимуляции аденилат-циклазы в клетках, выведенных для устойчивой экспрессии рецептора 5-HT₄ человека. Было доказано, что АТИ-7505 - высокоэффективный агонист 5-HT₄-рецептора, тогда как его основной метаболит, АТИ-7500, оказался относительно слабым (Фиг.2 и Таблица 2). Оценка EC₅₀ для АТИ-7505 (4 нМ) была приблизительно в 10 раз ниже, чем для цизаприда (49 нМ), и приблизительно в 100 раз ниже, чем для АТИ-7500 (395 нМ). На основе оценки значения E_{макс} АТИ-7505 имеет эффективность 85% по отношению к 5-HT₄-рецептору (серотонина) (Таблица 2), это означает, что АТИ-7505 - частичный агонист 5-HT₄-рецепторов.

Таблица 2 Действенность и эффективность (внутренняя активность) по отношению к 5-HT ₄ -рецептору человека			
Соединение	Действенность		Эффективность
	EC ₅₀	pEC ₅₀	% 5HT (серотонина)
5-HT (серотонин)	46	7	+NA
АТИ-7505	4	8,45	85
АТИ-7500	395	6,40	81
Цизаприд	49	7	77

EC₅₀ - концентрация, дающая 50% увеличение активности аденилил цитаза от максимального
 pEC₅₀ - дополнение логарифма EC₅₀

АТИ-7505 ускоряет опорожнение желудка у собак, получивших пищу

Чтобы проанализировать воздействие АТИ-7505 на опорожнение желудка, были поставлены эксперименты с использованием модели послеобеденных процессов, при участии находящихся в сознании собак, состояние которых оценивалось с помощью тензодатчиков, размещенных на желудке и на тонкой кишке. Целью экспериментов было измерение времени, которое требуется мигрирующим сокращениям пищеварительного тракта (ММС) на возврат к исходному состоянию для последующего всасывания твердой пищи. Уменьшение времени возврата ММС в исходное состояние под воздействием лекарств означает раннее завершение пищеварения за счет ускорения опорожнения желудка. Сразу же после прекращения ММС в среднем отделе тонкой кишки различные дозы тестируемых лекарств (переносчики, АТИ-7505, или цизаприд) были введены внутривенно в течение 20 минут. После окончания ввода лекарств собакам дали пищу. Сокращения кишечника были зарегистрированы минимум за 60 минут до начала ввода лекарств, чтобы определить состояния натошак и установить начало ММС в двенадцатиперстной кишке, и по крайней мере через 30 минут после возврата ММС в двенадцатиперстную кишку. Количественное сравнение лекарств основывалось на времени возврата ММС как показателе опорожнения желудка, следующего за всасыванием твердой еды. Как представлено на Фиг. 2, АТИ-7505 значительно ускоряет время возврата ММС. Цизаприд демонстрирует схожее действие.

АТИ-7505 улучшает моторику желудка и тонкой кишки при незначительном воздействии на толстую кишку

Эксперименты проводились на голодных собаках, находящихся в сознании, чтобы оценить влияние АТИ-7505 на моторику желудка, тонкой и толстой кишки, в сравнении с цизапридом. Особой задачей было определение размеров дозы АТИ-7505 (внутривенно и перорально), воздействие которой наиболее близко имитирует влияние цизаприда в обычной терапевтической дозе (0,5 мг/кг внутривенно; 1 мг/кг перорально) на сократительную активность у собак.

При введении внутривенно и перорально как АТИ-7505, так и цизаприд оказывали прокинетическое действие на кишечник собак. Начало действия обычно в течение 1-2 минут и 25-30 минут при приеме внутривенно и перорально соответственно. Воздействие АТИ-7505 на моторику желудка и тонкой кишки такое же, как у цизаприда. Также как и цизаприд, АТИ-7505 используется для дозозависимой стимуляции антральных сокращений и сокращений тонкой кишки с незначительным воздействием на моторику толстой кишки. Прокинетический эффект, вызванный воздействием АТИ-7505 в верхней части ЖКТ, сопровождается небольшим ($p < 0,05$), но значимым увеличением частоты гигантских мигрирующих сокращений (GMC).

АТИ-7505 не связано с развитием ретроградных гигантских мигрирующих сокращений (RGC). Как и цизаприд, АТИ-7505 оказывает минимальное воздействие на характеристики мигрирующего комплекса пищеварительного тракта (ММС) в антральном отделе желудка, а также в проксимальном, среднем и дистальном отделах тонкой кишки. В том, что касается частоты ММС и длительности Фазы III, было отмечено только одно значительное различие: РО АТИ-7505 увеличивает частоту ММС в проксимальном отделе тонкой кишки по отношению к контрольной группе. Собаки переносили внутривенные и пероральные дозы АТИ-7505 хорошо, и таких побочных эффектов как диарея, анорексия и потеря веса не было выявлено.

В целом, полученные результаты показали, что при расчете доз в мг/кг АТИ-7505 приблизительно в 2 раза сильнее цизаприда. Кроме того, воздействия АТИ-7505, подобно воздействиям цизаприда, были согласованы с действием механизма, облегчающего высвобождение ацетилхолина из энтеральных нейронов, в большей степени, чем с прямым действием гладкой мышцы. Вывод: АТИ-7505 улучшает моторику желудка и тонкой кишки, подобно цизаприду, почти без воздействия на толстую кишку.

Метаболизм АТИ-7505 является СYP450-независимым

На основе данных, полученных на объединенных микросомах человека, АТИ-7505 претерпевает биотрансформацию в единственный метаболит, АТИ-7500, который, как оказалось, не является объектом дальнейшего метаболизма. Превращение АТИ-7505 в АТИ-7500 не зависит от присутствия NADPH. Таким образом, направление главной биотрансформации для АТИ-7505 не зависит от ферментов СYP450.

АТИ-7505 не ингибирует ферменты СYP450

Чтобы проверить возможность АТИ-7505 и/или его главного метаболита АТИ-7500 действовать в качестве ингибиторов СYP450, эти две молекулы были испытаны с использованием Gentest SupersomesTM. В соответствии с опубликованными отчетами цизаприд проявляет ингибиторную активность по отношению к изоформам ферментов СYP450 - СYP3A4, 2D6 и в меньшей степени к 2C9. Ни АТИ-7505, ни его главный метаболит, АТИ-7500, не обнаружили значительной ингибиторной активности ни по отношению к этим трем изоформам ферментов СYP450, ни к ряду других изоформ, принимающих участие в метаболизме лекарств.

АТИ-7505 обладает незначительным сродством к сердечному каналу, I_{K_r}

За быструю активизацию калиевого (K^+) тока задержанного выпрямления у человека (I_{K_r} человека) отвечает K^+ -канал, который кодируется геном человека hERG. Как известно, под воздействием цизаприда происходит удлинение QT-интервалов за счет блокады I_{K_r} , поэтому интерес представляла задача определить, оказывают ли АТИ-7505 и АТИ-7500 влияние на I_{K_r} человека. Тестируемой системой были НЕК-293 клетки млекопитающего, в которых экспрессированы K^+ -каналы hERG, при этом калиевый ток измерялся методом фиксации потенциала. Расстановка в соответствии со значениями IC_{50} : цизаприд (9,5 нМ) > АТИ-7505 (24,521 нМ) > АТИ-7500 (204,080 нМ) (Таблица 3). В целом, полученные данные показывают, что АТИ-7505 имеет значительно более низкий проаритмический потенциал, чем цизаприд, а также предполагается, что и АТИ-7505, и АТИ-7500 обладает незначительным сродством к каналам человека.

Таблица 3
Подавление I_{K_r} активности

Активность I_{K_r} в НЕК-клетках		
Соединение	% I_{K_r} регулирования (10 000 нМ)	IC_{50}
АТИ-7505	78,0	24521
АТИ-7500	88,9	204080
Цизаприд	0	9,5

Данные нормированы для % регулирования I_{K_r} (ток устанавливался без присутствия лекарства или переносчика)

АТИ-7505 не вызывают значительных электрофизиологических изменений в сердечной мышце морской свинки

Электрофизиологические эффекты на сердечную мышцу, связанные с АТІ-7505, были исследованы на изолированных перфузируемых сердцах морских свинок. При исследовании изучались АТІ-7505, АТІ-7500 и цизаприд, каждый из которых был протестирован при концентрациях вплоть до 10000 нМ. Уровень, при котором эффект не наблюдается (NOEL), был определен как самая высокая концентрация тестируемого соединения, при которой ответ незначительно отличается от исходного состояния ($p < 0,05$). Были рассмотрены следующие 6 параметров сердечной мышцы: (1) QT-интервал; (2) $MAPD_{90}$; (3) SA-интервал; (4) QRS-интервал; (5) АН-интервал; и (6) HV. Если АТІ-7505 оказался очень слабым модулятором электрофизиологических параметров сердечной мышцы, его метаболит, АТІ-7500, вообще не подействовал на электрофизиологическую активность. NOEL для АТІ-7500 был >10000 нМ для всего набора из 6 сердечно-сосудистых параметров. Поскольку цизаприд имеет NOEL 10 нМ для объединенного набора из 6 исследовавшихся параметров сердечной мышцы, тогда как АТІ-7505 имеет объединенный NOEL 1000 нМ, оказалось, что АТІ-7505 не обладает действенностью цизаприда для модулирования электрофизиологических параметров сердечной мышцы. В целом, полученные данные показывают, что АТІ-7505 является значительно более безопасным, чем цизаприд, в том, что касается возможности индуцировать электрофизиологические изменения в сердечной мышце.

Таблица 4

Электрофизиологические параметры для изолированных перфузируемых сердец

Электрофизиологический параметр	Уровень, при котором эффект не наблюдается (NOEL)		
	Цизаприд	АТІ-7505	АТІ-7500
QT-интервал	10	1 000	$> 10\ 000$
$MAPD_{90}$	10	1 000	$> 10\ 000$
SA-интервал	100	$> 10\ 000$	$> 10\ 000$
QRS-интервал	1 000	$> 10\ 000$	$> 10\ 000$
АН-интервал	1 000	$> 10\ 000$	$> 10\ 000$
HV-интервал	1 000	1 000	$> 10\ 000$
Объединенные параметры	10	1 000	$> 10\ 000$

Все молекулы были исследованы в исходной концентрации, 10, 100, 1000 и 10000 нМ.

С другой стороны, в случаях, для которых указано >10000 нМ значительное отличие от исходного состояния ($p < 0,05$) наблюдалось, когда молекула исследовалась при десятикратном увеличении

Микросомальный метаболизм у человека

Метаболизм представленных соединений изучался на объединенных микросомах человека в случаях присутствия и отсутствия кофермента NADPH системы цитохрома P-450, а также при одновременном исчезновении исходного соединения и возникновении соответствующего кислотного метаболита, т.е. изомера соединения II, наблюдаемом во времени.

Как показано в Таблице 5, Соединения III и IV были быстро гидролизированы эстеразой в соответствующие метаболиты - (+) и (-)-Соединения II. Метаболизм не зависел от CYP450, т.к. скорость гидролиза не зависела от присутствия NADPH, который является необходимым коферментом для функционирования CYP450. Напротив, ($\pm$)-S Соединения V и VI оказались довольно устойчивыми во времени при тех же условиях. В данном эксперименте количество субстрата (соединений III, IV, V, и VI) в реакции после 5, 60, и 90 минут оценивалось методом хромато-масс-спектрометрии (сочетание) высокоэффективной колоночной хроматографии с масс-спектрометрией. Это оставшееся количество коррелировало с появлением метаболита соединения II. В совокупности оставшийся субстрат и соединение II составляли неизменное в течение времени количество, равное количеству

исходного материала в нулевой момент времени, а это указывает, что единственной реакцией метаболизма был гидролиз.

Таблица 5
Исследуемые соединения были инкубированы в объединенных микросомах человека в присутствии кофермента NADPH. Оставшееся количество исследуемого соединения и появление метаболита соединения II наблюдались более 90 минут.

Исследуемое соединение	Соединения III и IV			Соединения V и VI		
Время	Оставшееся исследуемое соединение (нг/мл)	Метаболит (нг/мл)	Совокупность	Оставшееся исследуемое соединение (нг/мл)	Метаболит (нг/мл)	Совокупность
5	31,3	2	33,3	32,9	1,5	34,4
60	20,7	14,5	35,2	29,9	1,5	31,4
90	16,9	19,4	36,3	31,9	1,5	33,4

Метаболизм в крови человека

Исследуемые соединения были растворены в DMSO для получения 12,5 мМ исходного раствора и разбавлена водой до получения конечной концентрации 2,5 мМ (DMSO/H₂O=20/80). Свежая кровь была отобрана в пробирки, обработанные гепарином от 3 доноров-людей, и хранилась во льду вплоть до инкубации.

Аликвотные количества крови от каждого из доноров были отмерены пипеткой в отдельные пробирки для центрифугирования по 1,5 мл, и пробирки были подготовлены к инкубации в качалке с водяным термостатом при 37°C в течение 5 минут. Реакция была запущена с помощью добавления 10 мкл соответствующих исследуемых соединений в каждую пробирку (конечная концентрация = 100 мкМ). Инкубация была подавлена на 0, 5, 15, 30 и 60 минутах за счет добавления ацетонитрила (750 мл), после чего осуществлялось центрифугирование при 12000 оборотах в минуту в течение 2 минут, и всплывающий слой анализировался с помощью системы Agilent 1100 для проведения высокоэффективной колоночной хроматографии. Разделение выполнялось на Keystone Intersil ODS2, 250×4,6 мм, 5 м колонке. Жидкая подвижная фаза состояла из 20 мМ буферного раствора ацетата аммония (pH 5,7) и органической фазы ацетонитрила. Использованный градиент: начальное условие - 20% ацетонитрила в минуту. Концентрация ацетонитрила линейно снизилась до 90% в течение 8 последующих минут и удерживалась в течение 1 минуты. Затем система была возвращена к начальным условиям в течение минуты и оставалась в этом состоянии в течение 4 минут до следующего введения. Площадь пика для исходного пика определялась путем отслеживания логарифма коэффициента распределения на 240, 254 и 290 нМ. Результаты были выражены как оставшееся количество исходного соединения и в виде данных, подвергшихся кинетическому анализу с использованием WinNonLin. Периоды полувыведения отдельных соединений представлены в Таблице 6.

Таблица 6

Соединение	Конфигурация диастереоизомера		Период полувыведения (мин)
	«половина» норцизаприда	«половина» хинуклидинола	
III	—	R	
Объект 1			12,03
Объект 2			10,37
Объект 3			9,23
Среднее ±SD			10,5±1,41
IV	+	R	
Объект 1			8,47
Объект 2			8,61

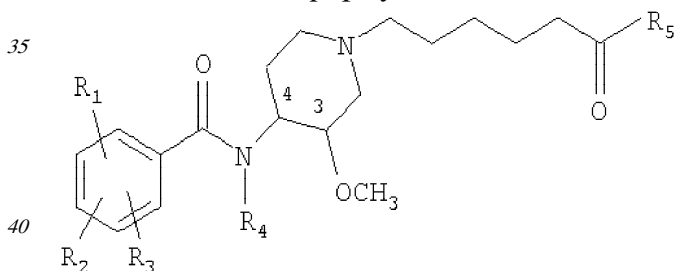
Объект 3			8,58
Среднее $\pm$ SD			8,59 $\pm$ 0,077
V	-	S	
Объект 1			> 60 мин
Объект 2			> 60 мин
Объект 3			> 60 мин
VI	+	S	
Объект 1			> 60 мин
Объект 2			> 60 мин
Объект 3			> 60 мин

Следует иметь в виду, что примеры и аспекты, описанные в настоящем изобретении, являются иллюстративными, и что их различные модификации или изменения в их интерпретации могут быть предложены опытным специалистам и, предположительно, будут включены в настоящее изобретение в соответствии с сущностью и перспективами конкретного приложения и объемом патентной формулы изобретения. Кроме того, все патенты, заявки на патент, предварительные заявки, публикации, на которые ссылается данное изобретение, и цитируемые публикации включены в виде ссылки в настоящее описание, если они не противоречат открытым положениям данного описания.

Изобретение, а также методы и способы его получения и использования описаны здесь полными, ясными, лаконичными и точными терминами для того, чтобы каждый опытный в данной сфере специалист мог получить и использовать это изобретение. Следует иметь в виду, что выше описаны предпочтительные аспекты изобретения, и их модификации могут быть включены в настоящее изобретение, если они не содержат отклонений от объема и сущности настоящего изобретения, изложенных в патентной формуле изобретения. Особо отмечено и четко провозглашается, что предмет обсуждения рассматривается в качестве изобретения, и приведенная ниже патентная формула подводит итог подробного описания настоящего изобретения.

Формула изобретения

1. Соединения формулы



и их фармацевтически приемлемые соли, в которых связи 3 и 4 находятся в цис-положениях относительно друг друга;

R_1 - галоген;

R_2 - аминогруппа, $NH(C_1-C_4\text{-алкил})$, либо $N(C_1-C_4\text{-алкил})(C_1-C_4\text{-алкил})$;

R_3 - OH , либо $C_1-C_4\text{-алкокси}$;

R_4 - H или метил; и

R_5 представляет собой $-O-C_3-C_8$ циклоалкил, $-O$ -гетероциклоалкил, гетероциклоалкил, арил, $-O$ -арил, $-N(R_9)-(C_0-C_6\text{-алкил})-C(O)$ -арил, либо $-N(R_9)-C_0-C_6\text{-алкиларил}$, $-O$ -гетероарил, $-N(R_9)-C_1-C_6(O)$ -гетероарил, либо

-N(R₉)-C₀-C₆-алкилгетероарил, где каждая из циклических групп может быть незамещенной или замещенной по одной или более замещаемым позициям следующими заместителями: C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси, галоген, C₁-C₆-галоалкил, C₁-C₆-галоалкокси, гидроксил, гидроксид-С₁-С₄-алкил, амин, -NH(C₁-C₆-алкил),
 5 -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил), -(C₀-C₆-алкил)-C(O)R₁₁, либо -O-(C₀-C₆-алкил)-C(O)R₁₁, метилсульфон, C₀-C₆-сульфонамид, или NO₂;

где R₉ при каждом появлении независимо представляет собой Н или C₁-C₄-алкил;

10 R₁₁ представляет собой C₁-C₆-алкил, ОН, либо

R₁₁ представляет собой C₁-C₆-алкокси, необязательно замещенный 1 или 2 группами, независимо представляющими C₁-C₄-алкокси, аминогруппу, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкил),

15 -(C₀-C₆-алкил)-C(O)N(R₉)-гетероциклоалкил, -О-гетероциклоалкил, -C₁-C₆(O)N(R₉)-гетероарил, либо гетероарил, где

гетероциклоалкильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, которые независимо представляют собой галоген, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси, гидроксид, гидроксид-С₁-С₆-алкил, C₁-C₆-алкоксикарбонил, -CO₂H, CF₃, либо OCF₃,

гетероарильная группа может быть замещена 1, 2 или 3 группами, которые независимо представляют собой галоген, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси, гидроксид, гидроксид-С₁-С₆-алкил, C₁-C₆-алкоксикарбонил, -CO₂H, CF₃, либо OCF₃; либо

25 R₁₁ означает -О-гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, которые независимо представляют собой галоген, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси, гидроксид, гидроксид-С₁-С₆-алкил, C₁-C₆-алкоксикарбонил, -CO₂H, CF₃, либо OCF₃.

30 2. Соединение по п.1,

где R₁ представляет собой хлор,

R₂ представляет собой аминогруппу, NH(C₁-C₄-алкил), либо N(C₁-C₄-алкил)(C₁-C₄-алкил);

35 R₃ -ОН либо C₁-C₄-алкокси;

R₄ - Н или метил; и

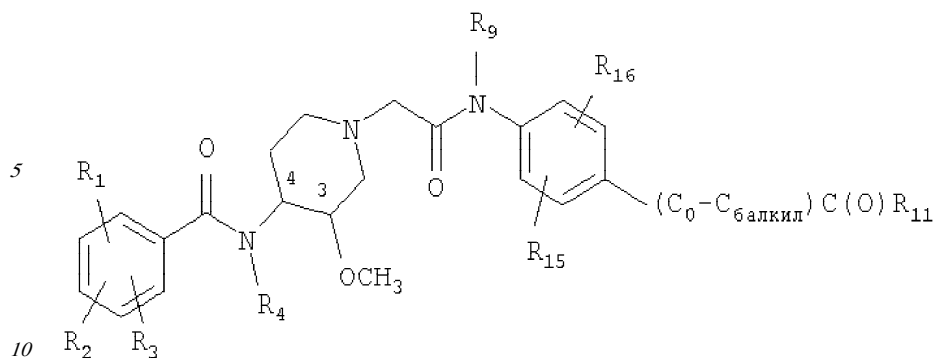
R₅ представляет собой -О-гетероциклоалкил, где гетероциклоалкильная группа выбрана из аза-бициклооктила, аза-бициклононила, аза-бициклодецила, в которых аза-азот может быть замещен метилом или этилом, и гетероциклоалкильная группа необязательно замещена метилом или этилом;

40 независимо представляющими C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкокси, галоген, C₁-C₄-галоалкил, C₁-C₄-галоалкокси, гидроксид, гидроксид-С₁-С₄-алкил, аминогруппу, -NH(C₁-C₄-алкил), -N(C₁-C₄-алкил)(C₁-C₄-алкил), -(C₁-C₆-алкил)-C(O)R₁₁, либо NO₂.

3. Соединение по п.2,

45 где R₅ представляет собой это гетероциклоалкил, выбранный из 1-аза-бицикло[2.2.2]окт-3-ила или 8-аза-бицикло[3.2.1]окт-3-ила, где азот в группе 8-аза-бицикло[3.2.1]окт-3-ила может быть замещен метилом или этилом.

4. Соединения формулы



и их фармацевтически приемлемые соли, в которых связи 3 и 4 находятся в транс-положениях относительно друг друга;

R_1 - галоген;

R_2 - аминогруппа, $NH(C_1-C_4\text{-алкил})$ либо $N(C_1-C_4\text{-алкил})(C_1-C_4\text{-алкил})$;

R_3 - OH либо $C_1-C_4\text{-алкокси}$;

R_4 - H или метил;

R_9 при каждом появлении независимо представляет собой H или $C_1-C_4\text{-алкил}$;

R_{11} представляет собой $C_1-C_6\text{-алкил}$, OH , либо

R_{11} представляет собой $C_1-C_6\text{-алкокси}$, необязательно замещенный 1 или 2

группами, независимо представляющими $C_1-C_4\text{-алкокси}$, аминогруппу,

$-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$,

$-(C_0-C_6\text{-алкил})-C(O)N(R_9)\text{-гетероциклоалкил}$, $-O\text{-гетероциклоалкил}$,

$-C_1-C_6(O)N(R_9)\text{-гетероарил}$, либо гетероарил, где гетероциклоалкильные группы

необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, которые независимо представляют собой галоген, $C_1-C_6\text{-алкил}$, $C_1-C_6\text{-алкокси}$, гидроксиль, гидроксиль- $C_1-C_6\text{-алкил}$,

$C_1-C_6\text{-алкоксикарбонил}$, $-CO_2H$, CF_3 , либо OCF_3 , гетероарильная группа

необязательно замещена 1, 2 или 3 группами, которые независимо представляют собой галоген, $C_1-C_6\text{-алкил}$, $C_1-C_6\text{-алкокси}$, гидроксиль, гидроксиль- $C_1-C_6\text{-алкил}$,

$C_1-C_6\text{-алкоксикарбонил}$, $-CO_2H$, CF_3 , либо OCF_3 ; либо

R_{11} означает $-O\text{-гетероциклоалкил}$, где гетероциклоалкил необязательно

замещен 1, 2 или 3 группами, которые независимо представляют собой галоген,

$C_1-C_6\text{-алкил}$, $C_1-C_6\text{-алкокси}$, гидроксиль, гидроксиль- $C_1-C_6\text{-алкил}$, $C_1-C_6\text{-алкоксикарбонил}$,

$-CO_2H$, CF_3 , либо OCF_3 ;

R_{15} представляет собой H , $C_1-C_6\text{-алкил}$, $C_1-C_6\text{-алкокси}$, галоген, $C_1-C_6\text{-галоалкил}$,

$C_1-C_6\text{-галоалкокси}$, гидроксиль, гидроксиль- $C_1-C_4\text{-алкил}$, амино-, $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$,

$-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$ или метилсульфон, $C_0-C_6\text{-сульфонамид}$, NO_2 , а

R_{16} представляет собой H или $-O-(C_0-C_6\text{-алкил})-C(O)R_{11}$.

5. Соединение по п.4,

где R_1 - галоген;

R_2 - аминогруппа, $NH(C_1-C_4\text{-алкил})$ либо $N(C_1-C_4\text{-алкил})(C_1-C_4\text{-алкил})$;

R_3 - OH либо $C_1-C_4\text{-алкокси}$;

R_4 - H или метил;

R_9 - H или метил;

R_{11} является OH , $C_1-C_4\text{-алкокси}$ либо $C_1-C_2\text{-алкокси}-C_1-C_3\text{-алкокси}$, где

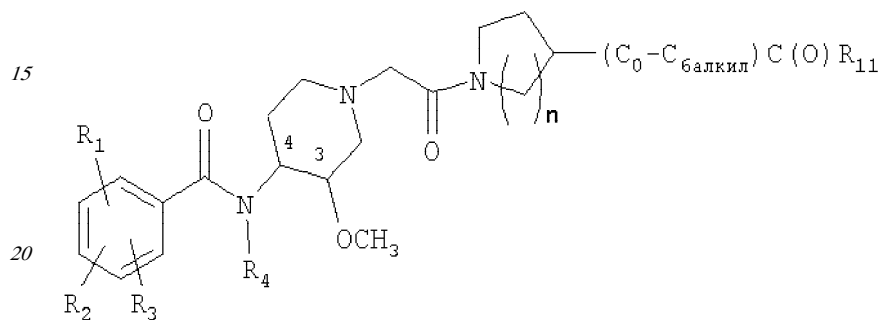
C_1-C_6 -алкокси необязательно замещен аминогруппой, $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$,
 $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$, аза-бициклооктилом, аза-бициклононилом,
 аза-бициклодецилом, в которых аза-азот может быть замещен метилом или этилом;

пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиридил или $-(C_0-C_6\text{-алкил})$
 $-C(O)NH$ -пирид-4-ил;

R_{15} представляет собой H , C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкокси, галоген, C_1-C_6 -галоалкил,
 C_1-C_6 -галоалкокси, гидроксил, гидроксид- C_1-C_4 -алкил, amino, $-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$,
 $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$ или метилсульфон, C_0-C_6 -сульфонамид, NO_2 , а

R_{16} представляет собой H или $-O-(C_0-C_6\text{-алкил})-C(O)R_{11}$.

6. Соединения формулы



и их фармацевтически приемлемые соли, в которых связи 3 и 4 находятся в
 цис-положениях относительно друг друга;

n представляет собой 1 или 2;

R_1 - галоген;

R_2 - аминогруппа, $NH(C_1-C_4\text{-алкил})$ либо $N(C_1-C_4\text{-алкил})(C_1-C_4\text{-алкил})$;

R_3 - OH либо C_1-C_4 -алкокси;

R_4 - H или метил;

R_{11} - это OH у C_1-C_4 -алкокси; или

R_{11} представляет собой C_1-C_6 -алкокси, необязательно замещенный 1 или 2
 группами, независимо представляющими C_1-C_4 -алкокси, аминогруппу,

$-NH(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_6\text{-алкил})(C_1-C_6\text{-алкил})$,

$-(C_0-C_6\text{-алкил})-C(O)N(R_9)$ -гетероциклоалкил, $-O$ -гетероциклоалкил,

$-C_1-C_6(O)N(R_9)$ -гетероарил, либо гетероарил, где гетероциклоалкильные группы
 необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, которые независимо представляют
 собой галоген, C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкокси, гидроксид, гидроксид- C_1-C_6 -алкил,
 C_1-C_6 -алкоксикарбонил, $-CO_2H$, CF_3 , либо OCF_3 ,

гетероарильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 группами, которые
 независимо представляют собой галоген, C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкокси, гидроксид,
 гидроксид- C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкоксикарбонил, $-CO_2H$, CF_3 , либо OCF_3 ;

R_9 при каждом появлении независимо представляет собой H или C_1-C_4 -алкил; либо

R_{11} означает $-O$ -гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил необязательно
 замещен 1, 2 или 3 группами, которые независимо представляют собой галоген,
 C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкокси, гидроксид, гидроксид- C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкоксикарбонил,
 $-CO_2H$, CF_3 , либо OCF_3 .

7. Соединение по п.6, где n представляет собой 1 или 2;

R_1 - галоген;

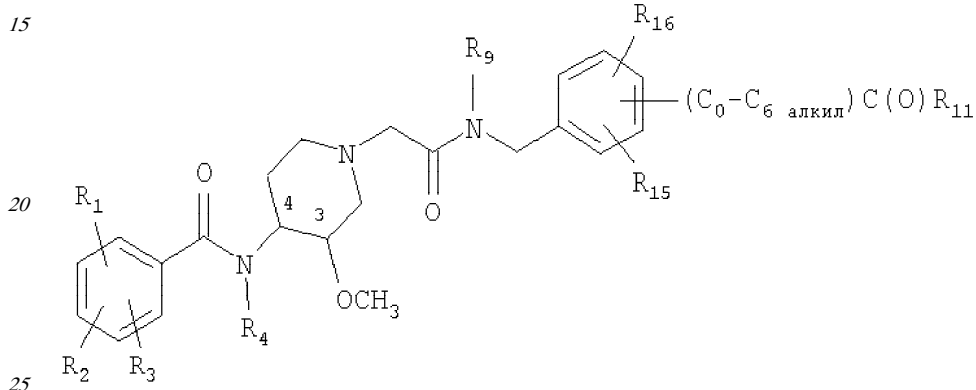
R_2 - аминогруппа, $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$ либо $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$;

R_3 - OH либо $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси}$;

5 R_4 - H или метил;

R_{11} - OH , $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси}$ или $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-алкокси-C}_1\text{-C}_3\text{-алкоксигруппа}$, где $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси}$ необязательно замещен аминогруппой, группами $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, аза-бициклооктилом, аза-бициклононилом, аза-бициклодецилом, в которых аза-азот может быть замещен метилом или этилом; пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиридил или $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{алкил})\text{-C(O)NH-пирид-4-ил}$.

8. Соединения формулы



и их фармацевтически приемлемые соли, в которых связи 3 и 4 находятся в цис-положениях относительно друг друга;

R_1 - галоген;

30 R_2 - аминогруппа, $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$ либо $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$;

R_3 - OH либо $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси}$;

R_4 - H или метил; и

R_9 при каждом появлении независимо представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил}$;

35 R_{11} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, OH , либо

R_{11} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$, необязательно замещенный 1 или 2 группами, независимо представляющими $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси}$, аминогруппу, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, -

40 $(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкил})\text{-C(O)N}(\text{R}_9)\text{-гетероциклоалкил}$, $-\text{O-гетероциклоалкил}$,

$-\text{C}_1\text{-C}_6(\text{O})\text{N}(\text{R}_9)\text{-гетероарил}$, либо гетероарил, где

гетероциклоалкильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, которые независимо представляют собой галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$,

45 гидрокси, гидрокси- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкоксикарбонил}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, CF_3 , либо OCF_3 ,

гетероарильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 группами, которые независимо представляют собой галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$, гидрокси, гидрокси- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкоксикарбонил}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, CF_3 , либо OCF_3 ;

50 R_9 при каждом появлении независимо представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил}$;

R_{11} означает $-\text{O-гетероциклоалкил}$, где гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, которые независимо представляют собой галоген,

C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкокси, гидроксид, гидроксид- C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкоксикарбонил, $-CO_2H$, CF_3 , либо OCF_3 ;

R_{15} представляет собой H, C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкокси, галоген, C_1-C_6 -галоалкил, C_1-C_6 -галоалкокси, гидроксил, гидроксид- C_1-C_4 -алкил, амино, $-NH(C)-C_6$ -алкил), $NH(C_1-C_6$ -алкил)(C_1-C_6 -алкил) или метилсульфон, C_0-C_6 -сульфонамид, NO_2 , а

R_{16} представляет собой H или $-O-(C_0-C_6$ -алкил) $-C(O)R_{11}$.

9. Соединение по п.8,

где R_1 - галоген;

R_3 - аминогруппа, $NH(C_1-C_4$ -алкил) либо $N(C_1-C_4$ -алкил) (C_1-C_4 -алкил);

R_3 - OH либо C_1-C_5 -алкокси;

R_4 - H или метил; и

R_9 - H или метил;

R_{11} - OH, C_1-C_4 -алкокси или C_1-C_2 -алкокси- C_1-C_3 -алкоксигруппа, где C_1-C_4 -алкокси необязательно замещен аминогруппой, группами

$-NH(C_1-C_6$ -алкил), $-N(C_1-C_6$ -алкил)(C_1-C_6 -алкил), аза-бициклооктилом,

аза-бициклононилом, аза-бициклодецилом, в которых аза-азот может быть замещен метилом или этилом;

пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиридил или

$-(C_0-C_6$ -алкил)- $C(O)NH$ -пирид-4-ил;

R_{15} представляет собой H, C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкокси, галоген, C_1-C_6 -галоалкил, C_1-C_6 -галоалкокси, гидроксил, гидроксид- C_1-C_4 -алкил, амино, $-NH(C_1-C_6$ -алкил), $-N(C_1-C_6$ -алкил) (C_1-C_6 -алкил), метилсульфон, C_0-C_6 -сульфонамид, или NO_2 , а

R_{16} представляет собой H или $-O-(C_0-C_6$ -алкил)- $C(O)R_{11}$.

10. Соединение по любому из пп.1-9,

где R_1 представляет собой хлор.

11. Соединение по любому из пп.1-9,

где R_2 представляет собой аминогруппу.

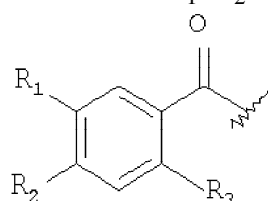
12. Соединение по любому из пп.1-9,

где R_3 представляет собой метокси.

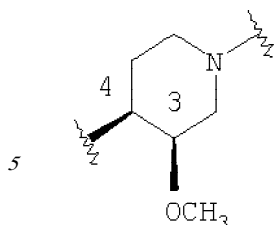
13. Соединение по любому из пп.1-9,

где R_4 представляет собой H.

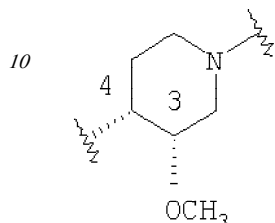
14. Соединение по любому из пп.1-9, где R_1 представляет собой хлор; R_2 представляет собой аминогруппу; R_3 представляет собой метокси; R_4 представляет собой H, и R_1 , R_2 и R_3 имеют следующую ориентацию в фенильном кольце



15. Соединение по любому из пп.1-9, где ориентация связей 3 и 4 следующая



16. Соединение по любому из пп.1-9, где ориентация связей 3 и 4 следующая



15 17. Соединение по п.1, представляющее собой
 (3S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-{(3S,4R)-4-
 [(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-3-метоксипиперидин-1-ил}гексаноат;
 (3S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-{(3R,4S)-4-
 20 [(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-3-метоксипиперидин-1-ил} гексаноат;
 (3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил-6-{(3R,4S)-4-
 [(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-3-метоксипиперидин-1-ил} гексаноат;
 8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил-6-{(3S,4R)-4-
 [(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-3-метоксипиперидин-1-ил} гексаноат;
 25 (R)-хинуклидин-3-ил-6-((3S,4R)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-
 3-метоксипиперидин-1-ил)гексаноат.

18. Соединение по п.4, представляющее собой
 4-[({(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-
 30 3-метоксипиперидин-1-ил}ацетил)амино]бензойная кислота;
 метил-4-[({(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-
 3-метоксипиперидин-1-ил}ацетил)амино]бензоат;
 метил-4-[({(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-
 3-метоксипиперидин-1-ил}ацетил)амино]бензоат;
 35 метил-4-[({(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-
 3-метоксипиперидин-1-ил}ацетил)амино]бензоат;
 этил-4-[({(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-
 3-метоксипиперидин-1-ил}ацетил)амино]бензоат;
 40 изопропил-4-[({(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-
 3-метоксипиперидин-1-ил}ацетил)амино]бензоат;
 2-метоксиэтил-4-[({(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-
 3-метоксипиперидин-1-ил}ацетил)амино]бензоат;
 2-пирролидин-1-ил-этил-4-[({(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-
 45 3-метоксипиперидин-1-ил}ацетил)амино]бензоат;
 1-метилпиперидин-4-ил-4-[({(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-
 3-метоксипиперидин-1-ил}ацетил)амино]бензоат;
 2-пиридин-2-ил-этил-4-[({(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-
 3-метоксипиперидин-1-ил}ацетил)амино]бензоат;
 50 2-(диметиламино)этил-4-[({(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-
 3-метоксипиперидин-1-ил}ацетил)амино]бензоат;
 1-метилпиперидин-3-ил-4-[({(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-

3-метоксипиперидин-1-ил}ацетил)амино]бензоат;

2-морфолин-4-ил-этил-4-[(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-

3-метоксипиперидин-1-ил}ацетил)амино]бензоат;

1,4-диметилпиперидин-4-ил-4-[(3S,4R)-4-

5 [(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-

3-метоксипиперидин-1-ил}ацетил)амино]бензоат;

2-оксо-2-(пиперидин-4-ил-амино)этил-4-[(3S,4R)-4-

[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-

10 3-метоксипиперидин-1-ил}ацетил)амино]бензоат;

(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил-4-[(2-{(3S,4R)-4-

[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-

3-метоксипиперидин-1-ил}этил)амино]карбонил}бензоат.

19. Соединение по п.6, представляющее собой

15 1-[(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-3-метоксипиперидин-1-ил}ацетил)пиперидин-4-карбоновая кислота;

метил-1-[(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-

3-метоксипиперидин-1-ил}ацетил)пиперидин-4-карбоксилат;

20 этил-1-[(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-

3-метоксипиперидин-1-ил}этил)амино]карбонил}бензоат;

2-метоксиэтил-2-[(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-

3-метоксипиперидин-1-ил}ацетил)пиперидин-4-карбоксилат.

20. Соединение по п.8, представляющее собой

25 4-{[2-{(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-

3-метоксипиперидин-1-ил}этил)метил)амино]метил}бензойная кислота;

метил-4-{[2-{(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-

3-метоксипиперидин-1-ил}этил)(метил)амино]метил}бензоат;

30 метил-4-{[2-{(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-

3-метоксипиперидин-1-ил}этил)амино]метил}бензоат;

изопропил-4-{[2-{(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-

3-метоксипиперидин-1-ил}этил)амино]метил}бензоат;

дигидрохлорид

35 этил-4-{[(2-{(3S,4R)-4-[(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил)амино]-

3-метоксипиперидин-1-ил}этил)амино]метил}бензоата.

21. Соединение по п.1, представляющее

(R)-хинуклидин-3-ил-6-((3S,4R)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-

40 3-метоксипиперидин-1-ил)гексаноат.

22. Соединение по п.1, представляющее собой следующую соль: дигидрохлорид

(R)-хинуклидин-3-ил-6-((3S,4R)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-

3-метоксипиперидин-1-ил)гексаноата.

23. Фармацевтическая композиция, обладающая агонистической активностью к

45 серотониновому рецептору 5HT₄, включающая соединение или фармацевтически

приемлемую соль по пп.1-22, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, адъювант, носитель или растворитель.

24. Применение соединения или соли по любому из пп.1-22 для приготовления

50 лекарственного средства для лечения рвоты, диспепсии, гастропареза, запоров,

динамической кишечной непроходимости, гастроэзофагального рефлюкса и послеоперационного илеуса.

25. Применение по п.24, где соединение или соль вводится внутривенно.

26. Фармацевтическая композиция, обладающая агонистической активностью к серотониновому рецептору $5HT_4$, включающая по меньшей мере одно из соединений, выбранных из (R)-хинуклидин-3-ил-6-

5 ((3S,4R)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексаноата и дигидрохлорида

(R)-хинуклидин-3-ил-6-((3S,4R)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексаноата, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, адъювант, носитель или растворитель.

10 27. Применение по п.24, где соединение или соль представляют собой соединение по п.21 или его соль.

15

20

25

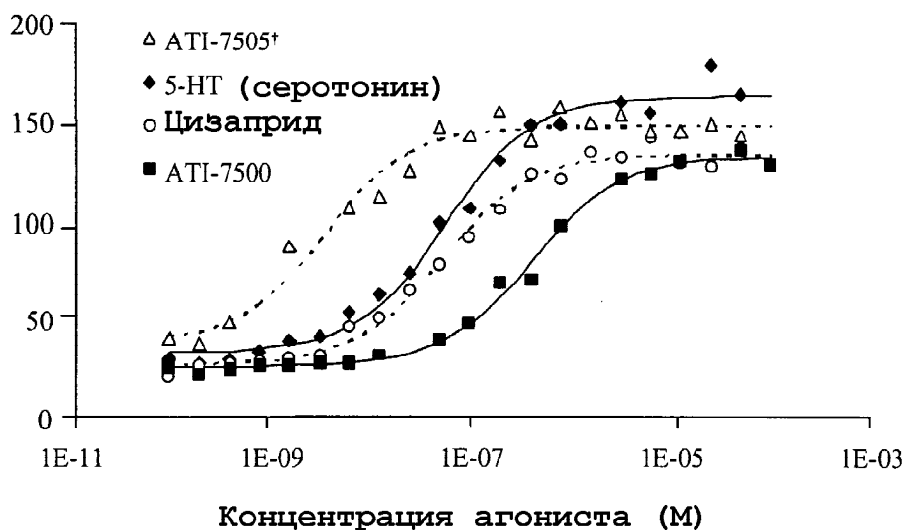
30

35

40

45

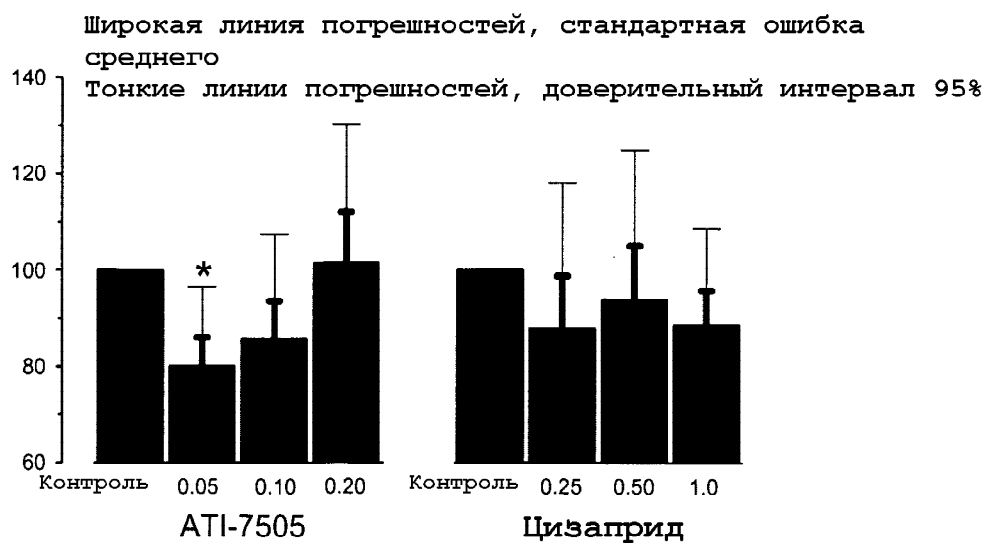
50

Концентрационные кривые сродства к 5-HT₄-рецепторамАктивность аденилил циклаза
(пмоль/мг белок/мин)

ФИГ. 1

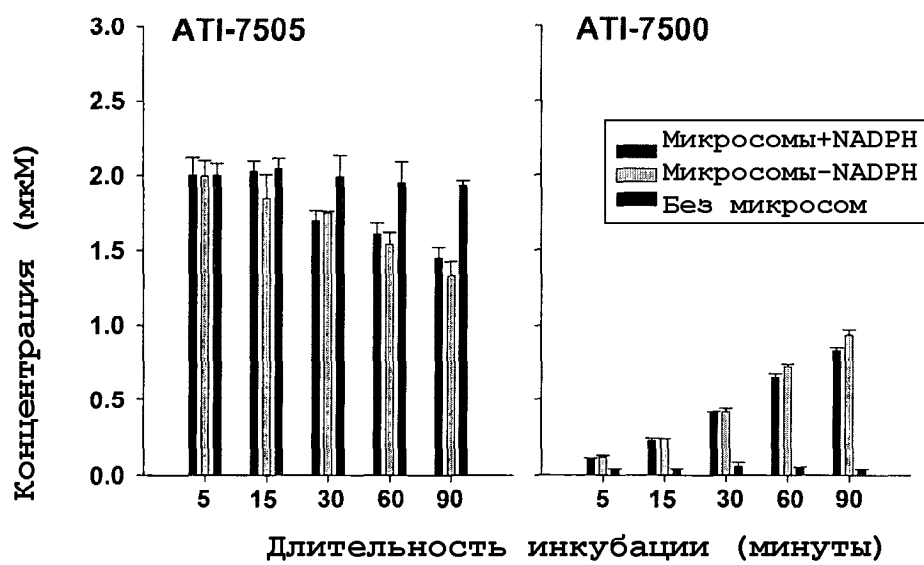
Опорожнение желудка у накормленных собак

Время возврата ММС (% контроля)

Доза прокинетического средства (мг/кг
внутривенно)

ФИГ. 2

Метаболизм с зависящим от CYP450
коферментом NADPH и без него



ФИГ. 3