



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** (11) **2 265 018** (13) **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 D 401/04, A 61 K**
31/454, A 61 P 29/00

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003133452/04, 18.04.2002

(24) Дата начала действия патента: 18.04.2002

(30) Приоритет: 18.04.2001 US 60/284666
18.04.2001 US 60/284667
18.04.2001 US 60/284668
18.04.2001 US 60/284669

(43) Дата публикации заявки: 27.03.2005

(45) Опубликовано: 27.11.2005 Бюл. № 33

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2147583 C1, 20.04.2000. US 4410528
A, 18.10.1983. US 5661169 A, 26.08.1997.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 18.11.2003

(86) Заявка РСТ:
US 02/12351 (18.04.2002)

(87) Публикация РСТ:
WO 02/085357 (31.10.2002)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

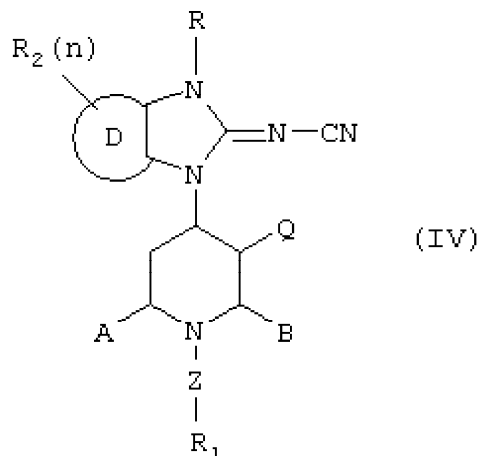
СУН Кун (US),
ГЕРИНГ Р. Ричард (US),
КАЙЛ Дональд (US),
ЧЭНЬ Чжэньмин (US),
ВИКТОРИ Сэм (US),
УАЙТХЕД Джон (US)

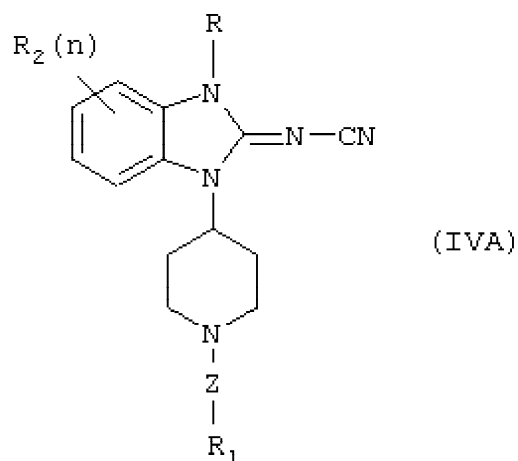
(73) Патентообладатель(ли):
ЭРО-СЕЛТИК, С.А. (LU)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к производным
бензимидазола общих формул (IV) и (IVA)





Для соединений формулы (IV): R представляет водород, C₁₋₁₀алкил и др; D представляет фенил или азафенил; n=0; A, B и Q представляют водород, C₁₋₁₀алкил и др.; Z представляет связь, C₁₋₆алкилен или -CH₂O-; R₁ представляет водород, C₁₋₁₀алкил и др.; R₂ представляет водород. Для соединений формулы (IVA): n=0, Z представляет связь, -CH₂-, -CH₂O-, CH₂CH₂-; R представляет водород или C₁₋₁₀алкил; R₁ представляет водород, C₃₋₁₂циклоалкил, бензил и др.; R₂ представляет водород. Соединения формул (IV) и (IVA) обладают аффинностью в отношении ноцицептина и μ рецептора и могут найти применение в медицине. 8 н. и 10 з.п. ф-лы, 5 табл.

RU 2 2 6 5 0 1 8 C 2

RU 2 2 6 5 0 1 8 C 2

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 265 018** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 401/04, A 61 K**
31/454, A 61 P 29/00

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2003133452/04, 18.04.2002**

(24) Effective date for property rights: **18.04.2002**

(30) Priority: **18.04.2001 US 60/284666**
18.04.2001 US 60/284667
18.04.2001 US 60/284668
18.04.2001 US 60/284669

(43) Application published: **27.03.2005**

(45) Date of publication: **27.11.2005 Bull. 33**

(85) Commencement of national phase: **18.11.2003**

(86) PCT application:
US 02/12351 (18.04.2002)

(87) PCT publication:
WO 02/085357 (31.10.2002)

Mail address:
129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj

(72) Inventor(s):
SUN Kun (US),
GERING R. Richard (US),
KAJL Donal'd (US),
ChEhN' Chzhenn'min (US),
VIKTORI Sehm (US),
UAJTKhED Dzhon (US)

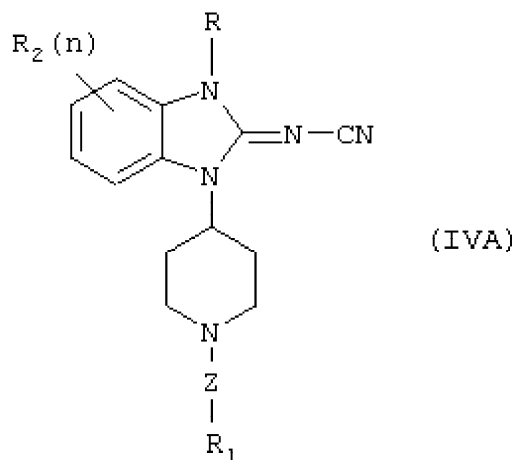
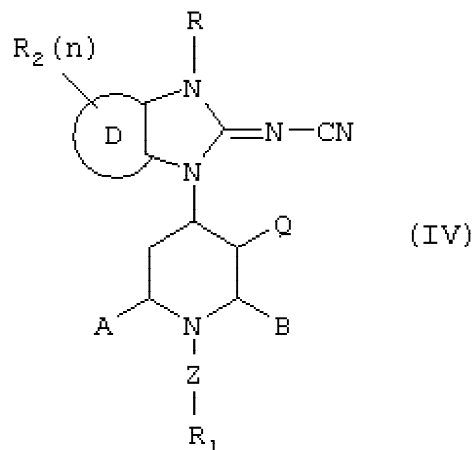
(73) Proprietor(s):
EhRO-SELTIK, S.A. (LU)

(54) DERIVATIVES OF BENZIMIDAZOLE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS BASED ON THEREOF

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to derivatives of benzimidazole of general formulae (IV)



For compounds of the formula (IV): R represents hydrogen atom, (C₁-C₁₀)-alkyl and others; D represents phenyl or azaphenyl; n = 0; A, B and Q represent hydrogen atom, (C₁-C₁₀)-alkyl and others; Z represents a bond, (C₁-C₆)-alkylene

or -CH₂O-; R₁ represents hydrogen atom, (C₁-C₁₀)-alkyl and others; R₂ represents hydrogen atom. For compounds of the formula (IVA): n = 0; Z represents a bond, -CH₂-, -CH₂O-, -CH₂CH₂-; R represents hydrogen atom or (C₁-C₁₀)-alkyl; R₁ represents hydrogen atom, (C₃-C₁₂)-cycloalkyl, benzyl and others; R₂ represents hydrogen atom.

Compounds of formulae (IV) and (IVA) possess affinity with respect to nociceptin and μ -receptors and can be used in medicine.

EFFECT: valuable medicinal properties of compounds.

18 cl, 5 tbl, 16 ex

Предпосылки изобретения

Хроническая боль является основной причиной, которая вызывает бессилие и причиняет сильные страдания. Успешное лечение резкой и хронической боли является первичной целью врача с применением в качестве предпочтительных лекарственных средств

5 опиоидных анальгезирующих средств.

До недавнего времени было очевидно существование в центральной нервной системе (ЦНС) трех основных классов опиоидных рецепторов, при этом каждый класс имеет подтипы рецепторов. Данные классы рецепторов были обозначены как μ , δ и κ . Поскольку опиаты имеют высокую аффинность в отношении указанных рецепторов, при этом не

10 являясь эндогенными для организма, было проведено последующее исследование с целью идентификации и выделения эндогенных лигандов для данных рецепторов. Указанные лиганды идентифицировали как энкефалины, эндорфины и динорфины.

Проведенные в последнее время эксперименты привели к идентификации кДНК, кодирующей рецептор, подобный опиоидному рецептору, (ORL1), с высокой степенью

15 гомологии с известными классами рецепторов. Этот новый обнаруженный рецептор был классифицирован как опиоидный рецептор только на основании его структуры, так как рецептор не проявлял фармакологической гомологии. Изначально было показано, что неселективные лиганды, имеющие высокую аффинность в отношении μ , δ и κ рецепторов, обладают низкой аффинностью в отношении ORL1. Данная характеристика наряду с тем

20 фактом, что эндогенный лиганд еще не был открыт, привела к термину «орфановый рецептор».

Последующее исследование привело к выделению и установлению структуры эндогенного лиганда рецептора ORL1. Данный лиганд представляет собой пептид из

25 семнадцати аминокислот, структурно схожий с членами опиоидного пептидного семейства. Открытие рецептора ORL1 предоставляет возможность открытия новых соединений для разработки лекарственных средств, которые можно вводить для контролирования боли или других синдромов, смодулированных данным рецептором.

Все документы, цитированные в данном описании, включены во всей их полноте посредством ссылки для всех целей.

30 Цели и краткое изложение изобретения

Соответственно, целью некоторых вариантов воплощения данного изобретения является предоставление новых соединений, которые проявляют аффинность в отношении рецептора ORL1.

35 Целью некоторых вариантов воплощения данного изобретения является обеспечение новых соединений, которые проявляют аффинность в отношении рецептора ORL1 и одного или нескольких из рецепторов μ , δ или κ .

Целью некоторых вариантов воплощения данного изобретения является обеспечение новых соединений для лечения пациента, страдающего от хронической или острой боли, путем введения соединения, имеющего аффинность в отношении рецептора ORL1.

40 Целью некоторых вариантов воплощения данного изобретения является обеспечение новых соединений, обладающих агонистической активностью в отношении μ , δ и κ рецепторов, которая является большей, чем у имеющихся в настоящее время соединений, например морфина.

45 Целью некоторых вариантов воплощения данного изобретения является обеспечение способов лечения хронической или острой боли путем введения соединений, обладающих агонистической активностью в отношении μ , δ и κ рецепторов, которая является большей, чем у имеющихся в настоящее время соединений.

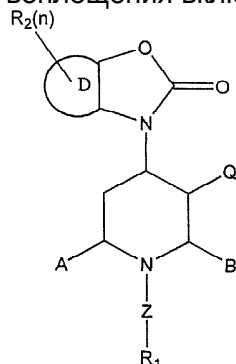
50 Целью некоторых вариантов воплощения данного изобретения является обеспечение способов лечения хронической или острой боли путем введения неопиоидных соединений, обладающих агонистической активностью в отношении μ , δ и κ рецепторов и вызывающих меньше побочных эффектов, чем имеющиеся в настоящее время соединения.

Целью некоторых вариантов воплощения данного изобретения является обеспечение соединений, полезных в качестве анальгезирующих средств, противовоспалительных

средств, диуретиков, анестетиков и нейрозащитных средств, антигипертензивных средств, успокоительных средств; средств для регулирования аппетита; регуляторов слуха; средств от кашля, противоастматических средств, модуляторов двигательной активности, модуляторов познавательной способности и памяти, регуляторов высвобождения нейротрансмиттеров и гормонального высвобождения, модуляторов функции почек, антидепрессантов, средств для лечения потери памяти в результате болезни Альцгеймера или других деменций, средств против эпилепсии, противосудорожных средств, средств для лечения алкогольной и наркотической абстиненции, средств для регулирования водного баланса, средств для регулирования выделения натрия и средств для регулирования нарушений артериального кровяного давления, и способов для введения указанных соединений.

Соединения данного изобретения полезны для модулирования фармакодинамического ответа от одного или более опиоидных рецепторов (ORL1, μ , δ и κ) центральной и/или периферической нервной системы. Ответ можно отнести за счет соединения, стимулирующего (агонист) или ингибирующего (антагонист) один или более рецепторов. Некоторые соединения могут стимулировать один рецептор (например, μ агонист) и ингибировать другой рецептор (например, ORL1 антагонист).

Другие цели и преимущества данного изобретения станут понятны из следующего подробного описания изобретения. Данное изобретение в некоторых вариантах воплощения включает соединения, имеющие общую формулу (I):



(I)

где

D представляет 5-8-членную циклоалкильную, 5-8-членную гетероциклическую или 6-членную ароматическую или гетероароматическую группу;

n представляет целое число от 0 до 3;

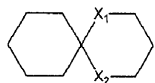
A, B и Q представляют, независимо, водород, C₁₋₁₀алкил, C₃₋₁₂циклоалкил, C₁₋₁₀алкокси, C₃₋₁₂циклоалкокси, -CH₂OH, -NHSO₂, гидроксис C₁₋₁₀алкил-, аминокарбонил-,

, C₁₋₄алкиламинокарбонил-, диC₁₋₄алкиламинокарбонил-, ациламино-, ациламиноалкил-,

амид, сульфонамино C₁₋₁₀алкил-, или A-B вместе могут образовывать мостик C₂₋₆, или B-Q вместе могут образовывать мостик C₃₋₇, или A-Q вместе могут образовывать мостик C₁₋₅;

Z выбран из группы, состоящей из связи, прямого или разветвленного C₁₋₆алкилена, -NH-, -CH₂O-, -CH₂NH-, -CH₂N(CH₃)-, -NHCH₂-, -CH₂CONH-, -NHCH₂CO-, -CH₂CO-, -COCH₂-, -CH₂COCH₂-, -CH(CH₃)-, -CH=, -O- и -HC=CH-, в которой атомы углерода и/или азота являются незамещенными или замещены одной или несколькими группами низший алкил, гидроксиль, галоген или алкокси;

R₁ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₁₀алкила, C₃₋₁₂циклоалкила, C₂₋₁₀алкенила, amino, C₁₋₁₀алкиламино-, C₃₋₁₂циклоалкиламино-, -COOV₁, -C₁₋₄COOV₁, циано, цианоC₁₋₁₀алкила-, цианоC₃₋₁₀циклоалкила-, NH₂SO₂-, NH₂SO₂C₁₋₄алкила-, NH₂SOC₁₋₄алкила-, аминокарбонила-, C₁₋₄алкиламинокарбонила-, диC₁₋₄алкиламинокарбонила-, бензила, C₃₋₁₂циклоалкенила-, моноциклической, бициклической или трициклической арильной или гетероарильной кольцевой, гетеромоноциклической кольцевой, гетеробициклической кольцевой системы, и спиро-кольцевой системы формулы (V):



(V)

где X_1 и X_2 независимо выбраны из группы, состоящей из NH, O, S и CH_2 ; в которой
 указанный алкил, циклоалкил, алкенил, C_{1-10} алкиламино-, C_{3-12} циклоалкиламино- или
 бензил из группы R_1 необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы,
 состоящей из галогена, гидроксигруппы, C_{1-10} алкила, C_{1-10} алкокси, нитро, трифторметила-,
 циано-, $-COOV_1$, $-C_{1-4}COOV_1$, циано C_{1-10} алкила-, $-C_{1-5}(=O)W_1$, $-C_{1-5}NHS(=O)_2W_1$, $-C_{1-5}NHS(=O)W_1$, 5-членного гетероарил C_{0-4} алкила-, фенила, бензила, бензилокси, при этом
 указанные фенил, бензил и бензилокси необязательно замещены 1-3 заместителями,
 выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-10} алкила-, C_{1-10} алкокси- и циано; где
 указанные C_{3-12} циклоалкил, C_{3-12} циклоалкенил, моноциклическая, бициклическая или
 трициклическая арильная, гетероарильная кольцевая, гетеромоноциклическая кольцевая,
 гетеробициклическая кольцевая система или спиро-кольцевая система формулы (V)
 необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из
 галогена, C_{1-10} алкила, C_{1-10} алкокси, нитро, трифторметила-, фенила, бензила, фенилокси и
 бензилокси, где указанные фенил, бензил, фенилокси или бензилокси необязательно
 замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-10} алкила,
 C_{1-10} алкокси и циано;

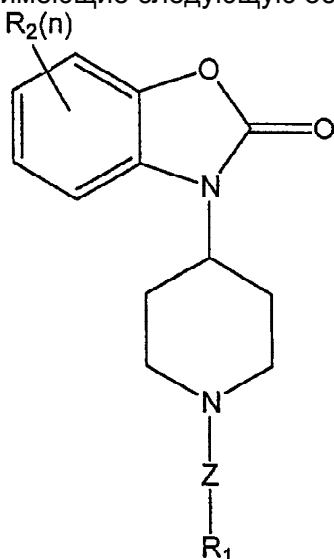
W_1 представляет водород, C_{1-10} алкил, C_{3-12} циклоалкил, C_{1-10} алкокси, C_{3-12} циклоалкокси,
 $-CH_2OH$, amino, C_{1-4} алкиламино-, ди C_{1-4} алкиламино- или 5-членное гетероароматическое
 кольцо, необязательно замещенное 1-3 низшими алкилами;

V_1 представляет H, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, бензил или фенил;

R_2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-12} циклоалкила- и
 галогена, при этом указанный алкил или циклоалкил необязательно замещен оксо, amino,
 алкиламино или диалкиламиногруппой;

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Данное изобретение в некоторых вариантах воплощения включает соединения,
 имеющие следующую общую формулу (IA):



(IA)

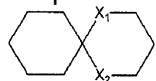
где

n представляет целое число от 0 до 3;

Z выбран из группы, состоящей из связи, $-CH_2-$, $-NH-$, $-CH_2O-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2NH-$,
 $-CH_2N(CH_3)-$, $-NHCH_2-$, $-CH_2CONH-$, $-NHCH_2CO-$, $-CH_2CO-$

, $-COCH_2-$, $-CH_2COCH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH=$ и $-HC=CH-$, в которой атомы углерода и/или
 азота являются незамещенными или замещены низшим алкилом, галогеном, гидроксигруппой или
 алкоксигруппой;

R_1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-12} циклоалкила, C_{2-10} алкенила, амина, C_{1-10} алкиламино, C_{3-12} циклоалкиламино, бензила, C_{3-12} циклоалкенила, моноциклической, бициклической или трициклической арильной или гетероарильной кольцевой, гетеромоноциклической кольцевой, гетеробициклической кольцевой системы и спиро-кольцевой системы формулы (V):



(V)

где X_1 и X_2 независимо выбраны из группы, состоящей из NH, O, S и CH_2 ;
в которой указанный моноциклический арил предпочтительно представляет фенил;
в которой указанный бициклический арил предпочтительно представляет нафтил;
в которой указанный алкил, циклоалкил, алкенил, C_{1-10} алкиламино, C_{3-12} циклоалкиламино или бензил необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-10} алкила, C_{1-10} алкокси, нитро, трифторметила, циано, фенила, бензила, бензилокси, при этом указанные фенил, бензил и бензилокси необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-10} алкила, C_{1-10} алкокси и циано;

в которой указанные C_{3-12} циклоалкил, C_{3-12} циклоалкенил, моноциклическая, бициклическая или трициклическая арильная, гетероарильная кольцевая, гетеромоноциклическая кольцевая, гетеробициклическая кольцевая система и спиро-кольцевая система формулы (V) необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-10} алкила, C_{1-10} алкокси, нитро, трифторметила, фенила, бензила, фенилокси и бензилокси, где указанные фенил, бензил, фенилокси и бензилокси необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-10} алкила, C_{1-10} алкокси и циано;

R_2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-12} циклоалкила и галогена, при этом указанный алкил необязательно замещен оксогруппой; и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

В некоторых предпочтительных вариантах воплощения формулы (I) D представляет фенил или 6-членную гетероароматическую группу, содержащую 1-3 атома азота.

В некоторых предпочтительных вариантах воплощения формулы (I) или (IA) R_1 алкил представляет собой метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил.

В некоторых предпочтительных вариантах воплощения формулы (I) или (IA) R_1 циклоалкил представляет собой циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил или норборнил.

В других предпочтительных вариантах воплощения формулы (I) или (IA) бициклическая кольцевая система R_1 представляет собой нафтил. В других предпочтительных вариантах воплощения формулы (I) или (IA) бициклическая кольцевая система R_1 представляет собой тетрагидронафтил или декагидронафтил; и трициклическая кольцевая система R_1 представляет собой дибензоциклогептил. В других предпочтительных вариантах воплощения R_1 представляет фенил или бензил.

В других предпочтительных вариантах воплощения формулы (I) или (IA) бициклическое ароматическое кольцо R_1 представляет собой 10-членное кольцо, предпочтительно хинолин или нафтил.

В других предпочтительных вариантах воплощения формулы (I) или (IA) бициклическое ароматическое кольцо R_1 представляет собой 9-членное кольцо, предпочтительно инден.

В некоторых вариантах воплощения формулы (I) или (IA) Z представляет связь, метил или этил.

В некоторых вариантах воплощения формулы (I) или (IA) группа Z является максимально замещенной, так что на основной Z группе отсутствует какое-либо водородное замещение. Например, если основная группа Z представляет $-CH_2-$, при замещении двумя метильными группами удаляются водороды основной $-CH_2-$ группы Z.

В других предпочтительных вариантах воплощения формулы (I) или (IA) n равно 0.

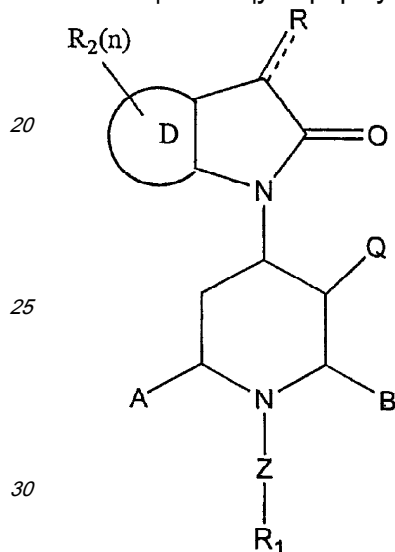
В некоторых вариантах воплощения формулы (I) или (IA) X_1 и X_2 оба представляют О.

В некоторых вариантах воплощения формулы (I) ZR_1 представляет циклогексилэтил-, циклогексилметил-, цикlopентилметил-, диметилциклогексилметил-, фенилэтил-, пирролилтрифторэтил-, тиенилтрифторэтил-, пиридилэтил-, цикlopентил-, циклогексил-, метоксициклогексил-, тетрагидропиранил-, пропилпиперидинил-, индолилметил-, пиразолилпентил-, тиазолилэтил-, фенилтрифторэтил-, гидроксигексил-, метоксигексил-, изопропоксибутил-, гексил- или оксоанилпропил-.

В некоторых вариантах воплощения формулы (I) ZR_1 представляет $-CH_2COOV_1$, тетразолилметил-, цианометил-, NH_2SO_2 метил-, NH_2SO метил-, аминокарбонилметил-, C_{1-4} алкиламинокарбонилметил- или ди C_{1-4} алкиламинокарбонилметил-.

В некоторых вариантах воплощения формулы (I) ZR_1 представляет 3,3-дифенилпропил, необязательно замещенный при 3 атоме углерода пропила группой $-COOV_1$, тетразолил C_{0-4} алкилом-, циано-, аминокарбонил-, C_{1-4} алкиламинокарбонил- или ди C_{1-4} алкиламинокарбонил-.

Данное изобретение в некоторых вариантах воплощения включает соединения, имеющие общую формулу (II):



(II)

где

пунктирная линия представляет необязательную двойную связь;

R представляет водород, C_{1-10} алкил, C_{3-12} циклоалкил, C_{3-12} циклоалкил C_{1-4} алкил-, C_{1-10} алкокси, C_{3-12} циклоалкокси-, C_{1-10} алкенил, C_{1-10} алкилиден, оксо, C_{1-10} алкил, замещенный 1-3 галогенами, C_{3-12} циклоалкил, замещенный 1-3 галогенами, C_{3-12} циклоалкил C_{1-4} алкил-, замещенный 1-3 галогенами, C_{1-10} алкокси, замещенный 1-3 галогенами, C_{3-12} циклоалкокси-, замещенный 1-3 галогенами, $-COOV_1$, $-C_{1-4}COOV_1$, $-CH_2OH$, $-SO_2N(V_1)_2$, гидроксид C_{1-10} алкил-, гидроксид C_{3-10} циклоалкил-, циано C_{1-10} алкил-, циано C_{3-10} циклоалкил-, $-CON(V_1)_2$, $NH_2SO_2C_{1-4}$ алкил-, NH_2SOC_{1-4} алкил-, сульфониламино C_{1-10} алкил-, диаминоалкил-, -сульфонил C_{1-4} алкил, 6-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероароматическое кольцо, 6-членный гетероциклил C_{1-4} алкил-, 6-членный гетероарил C_{1-4} алкил-, 6-членное ароматическое кольцо, 6-членный арил C_{1-4} алкил-, 5-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное оксо или тио, 5-членное гетероароматическое кольцо, 5-членный гетероциклил C_{1-4} алкил-, необязательно замещенный оксо или тио, 5-членный гетероарил C_{1-4} алкил-, $-C_{1-5}(=O)W_1$, $-C_{1-5}(=NH)W_1$, $-C_{1-5}NHC(=O)W_1$, $-C_{1-5}NHS(=O)_2W_1$, $-C_{1-5}NHS(=O)W_1$, где W_1 представляет водород, C_{1-10} алкил, C_{3-12} циклоалкил, C_{1-10} алкокси, C_{3-12} циклоалкокси, $-CH_2OH$, amino, C_{1-4} алкиламино-, ди C_{1-4} алкиламино- или 5-членное гетероароматическое кольцо, необязательно замещенное 1-3 низшими алкилами;

где каждый V_1 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, бензила и фенила;

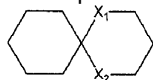
n представляет целое число от 0 до 3;

D представляет 5-8-членную циклоалкильную, 5-8-членную гетероциклическую или 6-членную ароматическую или гетероароматическую группу;

A, B и Q представляют, независимо, водород, C₁₋₁₀алкил, C₃₋₁₂циклоалкил, C₁₋₁₀алкокси, C₃₋₁₂циклоалкокси, C₁₋₁₀алкенил, C₁₋₁₀алкилиден, оксо, -CH₂OH, -NHSO₂, гидроксис₁₋₁₀алкил-, аминокарбонил-, C₁₋₄алкиламинокарбонил-, диC₁₋₄алкиламинокарбонил-, ациламино-, ациламиноалкил-, амид, сульфоаминоC₁₋₁₀алкил-, или A-B вместе могут образовывать мостик C₂₋₆, или B-Q вместе могут образовывать мостик C₃₋₇, или A-Q вместе могут образовывать мостик C₁₋₅;

Z выбран из группы, состоящей из связи, прямого или разветвленного C₁₋₆алкилена, -NH-, -CH₂O-, -CH₂NH-, -CH₂N(CH₃)-, -NHCH₂-, -CH₂CONH-, -NHCH₂CO-, -CH₂CO-, -COCH₂-, -CH₂COCH₂-, -CH(CH₃)-, -CH=, -O- и -HC=CH-, в которой атомы углерода и/или азота являются незамещенными или замещены одной или несколькими группами низший алкил, гидроксис, галоген или алкоксис;

R₁ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₁₀алкила, C₃₋₁₂циклоалкила, C₂₋₁₀алкенила, амина, C₁₋₁₀алкиламино-, C₃₋₁₂циклоалкиламино-, -COOV₁, -C₁₋₄COOV₁, циано, цианоC₁₋₁₀алкила-, цианоC₃₋₁₀циклоалкила-, NH₂SO₂-, NH₂SO₂C₁₋₄алкила-, NH₂SOC₁₋₄алкила-, аминокарбонила-, C₁₋₄алкиламинокарбонила-, диC₁₋₄алкиламинокарбонила-, бензила, C₃₋₁₂циклоалкенила-, моноциклической, бициклической или трициклической арильной или гетероарильной кольцевой, гетеромоноциклической кольцевой, гетеробициклической кольцевой системы и спиро-кольцевой системы формулы (V):



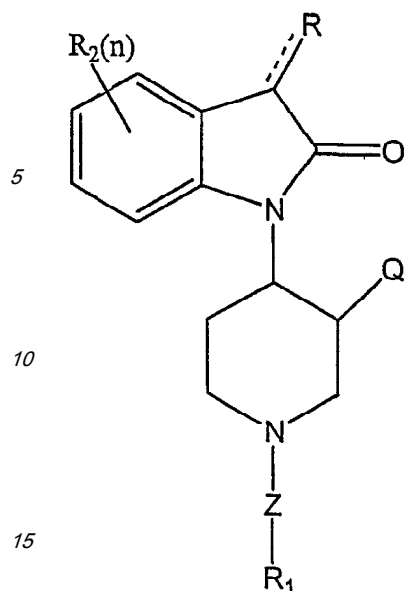
(V)

где X₁ и X₂ независимо выбраны из группы, состоящей из NH, O, S и CH₂; в которой указанный алкил, циклоалкил, алкенил, C₁₋₁₀алкиламино-, C₃₋₁₂циклоалкиламино- или бензил из группы R₁ необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксис, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀алкоксис, нитро, трифторметила-, циано, -COOV₁, -C₁₋₄COOV₁, цианоC₁₋₁₀алкила-, -C₁₋₅(=O)W₁, -C₁₋₅NHS(=O)₂W₁, -C₁₋₅NHS(=O)W₁, 5-членного гетероарилC₀₋₄алкила-, фенила, бензила, бензилоксис, при этом указанные фенил, бензил и бензилоксис необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₁₀алкила-, C₁₋₁₀алкоксис- и циано; в которой указанные C₃₋₁₂циклоалкил, C₃₋₁₂циклоалкенил, моноциклическая, бициклическая или трициклическая арильная, гетероарильная кольцевая, гетеромоноциклическая кольцевая, гетеробициклическая кольцевая система или спиро-кольцевая система формулы (V) необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀алкоксис, нитро, трифторметила-, фенила, бензила, фенилоксис и бензилоксис, где указанные фенил, бензил, фенилоксис или бензилоксис необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀алкоксис и циано;

R₂ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₁₀алкила, C₃₋₁₂циклоалкила- и галогена, при этом указанный алкил или циклоалкил необязательно замещен оксо, амина, алкиламино или диалкиламиногруппой;

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Данное изобретение в некоторых вариантах воплощения включает соединения, имеющие общую формулу (IIA):



(IIA)

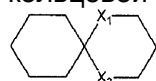
где

пунктирная линия представляет необязательную двойную связь;

Z выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-\text{NHCH}_2\text{CO}-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, $-\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}=\text{}$ и $-\text{HC}=\text{CH}-$, где атомы углерода и/или азота являются незамещенными или замещены низшим алкилом, галогеном, гидроксильной или алкоксигруппой;

R и Q являются одинаковыми или различными и каждый выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{1-10} алкенила, C_{1-10} алкилидена, C_{3-12} циклоалкила, C_{1-10} алкокси и оксо;

R_1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-12} циклоалкила, C_{2-10} алкенила, амина, C_{1-10} алкиламино-, C_{3-12} циклоалкиламино-, бензила, C_{3-12} циклоалкенила-, моноциклической, бициклической или трициклической арильной или гетероарильной кольцевой, гетеромоноциклической кольцевой, бициклической кольцевой системы и спирокольцевой системы формулы (V):



(V)

в которой X_1 и X_2 независимо выбраны из группы, состоящей из NH , O , S и CH_2 ;

в которой указанный моноциклический арил предпочтительно представляет фенил;

в которой указанный бициклический арил предпочтительно представляет нафтил;

в которой указанный алкил, циклоалкил, алкенил, C_{1-10} алкиламино-, C_{3-12} циклоалкиламино или бензил необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-10} алкила, C_{1-10} алкокси, нитро, трифторметила, циано, фенила, бензила, бензилокси, при этом указанные фенил, бензил и бензилокси необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-10} алкила, C_{1-10} алкокси и циано;

в которой указанные C_{3-12} циклоалкил, C_{3-12} циклоалкенил, моноциклическая, бициклическая или трициклическая арильная, гетероарильная кольцевая, гетеромоноциклическая кольцевая, гетеробициклическая кольцевая система и спирокольцевая система формулы (V) необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-10} алкила, C_{1-10} алкокси, нитро, трифторметила, фенила, бензила, фенилокси и бензилокси, где указанные фенил, бензил, фенилокси и бензилокси необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-10} алкила, C_{1-10} алкокси и циано;

R_2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-12} циклоалкила и галогена, при этом указанный алкил необязательно замещен оксогруппой; и их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых предпочтительных вариантах воплощения Q в формулах (II) или (IIA) представляет водород или метил.

В некоторых предпочтительных вариантах воплощения R в формулах (II) или (IIA) представляет водород, метил, этил или этилиден.

В некоторых предпочтительных вариантах воплощения формулы (II) D представляет фенил или 6-членную гетероароматическую группу, содержащую 1-3 атома азота.

В некоторых предпочтительных вариантах воплощения формулы (II) или (IIA) R_1 алкил представляет метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил.

В некоторых предпочтительных вариантах воплощения формулы (II) или (IIA) R_1 циклоалкил представляет собой циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил или норборнил.

В других предпочтительных вариантах воплощения формулы (II) или (IIA) R_1 бициклическая кольцевая система представляет собой нафтил. В других предпочтительных вариантах воплощения формулы (II) или (IIA) R_1 бициклическая кольцевая система представляет собой тетрагидронафтил или декагидронафтил и R_1 трициклическая кольцевая система представляет собой дибензоциклогептил. В других предпочтительных вариантах воплощения R_1 представляет фенил или бензил.

В других предпочтительных вариантах воплощения формулы (II) или (IIA) R_1 бициклическое ароматическое кольцо представляет собой 10-членное кольцо, предпочтительно хинолин или нафтил.

В других предпочтительных вариантах воплощения формулы (II) или (IIA) R_1 бициклическое ароматическое кольцо представляет собой 9-членное кольцо, предпочтительно инденил.

В некоторых вариантах воплощения формулы (II) или (IIA) Z представляет связь, метил или этил.

В некоторых вариантах воплощения формулы (II) или (IIA) группа Z является максимально замещенной, так что на основной Z группе отсутствует какое-либо водородное замещение. Например, если основная группа Z представляет $-CH_2-$, при замещении двумя метильными группами удаляются водороды основной $-CH_2-$ группы Z.

В других предпочтительных вариантах воплощения формулы (II) или (IIA) n равно 0.

В некоторых вариантах воплощения формулы (II) или (IIA) X_1 и X_2 оба представляют O.

В других предпочтительных вариантах воплощения пунктирная линия представляет двойную связь.

В некоторых вариантах воплощения формулы (II) R представляет $-CH_2C(=O)NH_2$, $-C(NH)NH_2$, пиридилметил, циклопентил, циклогексил, фуранилметил, $-C(=O)CH_3$, $-CH_2CH_2NHC(=O)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $CH_2CH_2NHSO_2CH_3$, фуранилкарбонил-, метилпирролилкарбонил-, диазолкарбонил-, азолметил-, трифторэтил-, гидроксиэтил-, цианометил-, оксооксазолметил- или диазолметил-.

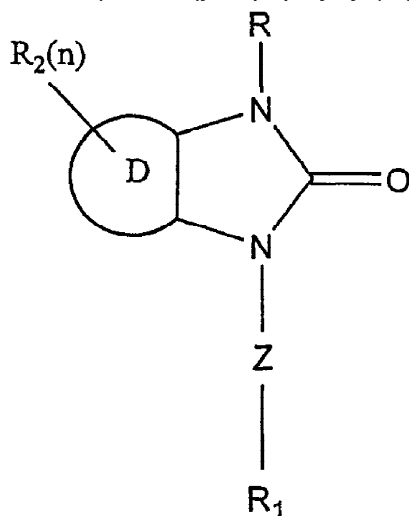
В некоторых вариантах воплощения формулы (II) ZR_1 представляет циклогексилэтил-, циклогексилметил-, циклопентилметил-, диметилциклогексилметил-, фенилэтил-, пирролилтрифторэтил-, тиенилтрифторэтил-, пиридилэтил-, циклопентил-, циклогексил-, метоксициклогексил-, тетрагидропиранил-, пропилпиперидинил-, индолилметил-, пиразолилпентил-, тиазолилэтил-, фенилтрифторэтил-, гидроксигексил-, метоксигексил-, изопропоксибутил-, гексил- или оксоканилпропил-.

В некоторых вариантах воплощения формулы (II) по меньшей мере один из ZR_1 и R представляет $-CH_2COOV_1$, тетразолилметил-, цианометил-, NH_2SO_2 метил-, NH_2SO метил-, аминокарбонилметил-, C_{1-4} алкиламинокарбонилметил- или ди- C_{1-4} алкиламинокарбонилметил-.

В некоторых вариантах воплощения формулы (II) ZR_1 представляет 3,3-дифенилпропил, необязательно замещенный при 3 атоме углерода пропила группой $-COOV_1$, тетразолил C_0 .

алкилом-, циано-, аминокарбонил-, C₁₋₄алкиламинокарбонил- или диC₁₋₄алкиламинокарбонил-.

Данное изобретение в некоторых вариантах воплощения включает соединения, имеющие общую формулу (III):



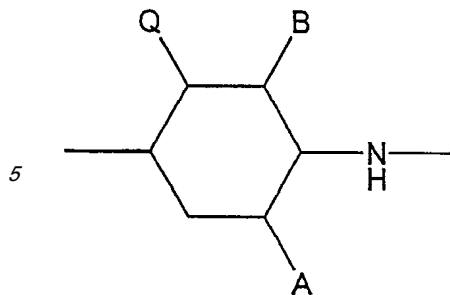
(III)

где R представляет водород, C₁₋₁₀алкил, C₃₋₁₂циклоалкил, C₃₋₁₂циклоалкилC₁₋₄алкил-, C₁₋₁₀алкокси, C₃₋₁₂циклоалкокси-, C₁₋₁₀алкил, замещенный 1-3 галогенами, C₃₋₁₂циклоалкил, замещенный 1-3 галогенами, C₃₋₁₂циклоалкилC₁₋₄алкил-, замещенный 1-3 галогенами, C₁₋₁₀алкокси, замещенный 1-3 галогенами, C₃₋₁₂циклоалкокси-, замещенный 1-3

галогенами, -COOV₁, -C₁₋₄COOV₁, -CH₂OH, -SO₂N(V₁)₂, гидроксисC₁₋₁₀алкил-, гидроксисC₃₋₁₀циклоалкил-, цианоC₁₋₁₀алкил-, цианоC₃₋₁₀циклоалкил-, -CON(V₁)₂, NH₂SO₂C₁₋₄алкил-, NH₂SOC₁₋₄алкил-, сульфонаминоC₁₋₁₀алкил-, диаминоалкил-, -сульфонилC₁₋₄алкил, 6-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероароматическое кольцо, 6-членный гетероциклилC₁₋₄алкил-, 6-членный гетероарилC₁₋₄алкил-, 6-членное ароматическое кольцо, 6-членный арилC₁₋₄алкил-, 5-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное оксо или тио, 5-членное гетероароматическое кольцо, 5-членный гетероциклилC₁₋₄алкил-, необязательно замещенный оксо или тио, 5-членный гетероарилC₁₋₄алкил-, -C₁₋₅(=O)W₁, -C₁₋₅(=NH)W₁, -C₁₋₅NHC(=O)W₁, -C₁₋₅NHS(=O)₂W₁, -C₁₋₅NHS(=O)W₁, где W₁ представляет водород, C₁₋₁₀алкил, C₃₋₁₂циклоалкил, C₁₋₁₀алкокси, C₃₋₁₂циклоалкокси, -CH₂OH, amino, C₁₋₄алкиламино-, диC₁₋₄алкиламино- или 5-членное гетероароматическое кольцо, необязательно замещенное 1-3 низшими алкилами; где каждый V₁ независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила, бензила и фенила; n представляет целое число от 0 до 3;

D представляет 5-8-членную циклоалкильную, 5-8-членную гетероциклическую или 6-членную ароматическую или гетероароматическую группу;

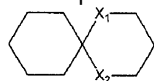
Z выбран из группы, состоящей из связи, прямого или разветвленного C₁₋₆алкилена, -NH-, -CH₂O-, -CH₂NH-, -CH₂N(CH₃)-, -NHCH₂-, -CH₂CONH-, -NHCH₂CO-, -CH₂CO-, -COCH₂-, -CH₂COCH₂-, -CH(CH₃)-, -CH=, -O- и -HC=CH-, где атомы углерода и/или азота являются незамещенными или замещены одной или несколькими группами низших алкил, гидроксис, галоген или алкоксис; или Z представляет систему циклоалкиламино формулы(VI):



(VI)

10 где A, B и Q представляют, независимо, водород, C₁₋₁₀алкил, C₃₋₁₂циклоалкил, C₁₋₁₀алкокси, C₃₋₁₂циклоалкокси, -CH₂OH, -NHSO₂, гидроксис₁₋₁₀алкил-, аминокарбонил-, C₁₋₄алкиламинокарбонил-, диC₁₋₄алкиламинокарбонил-, ациламино-, ациламиноалкил-, амид, сульфониламиноC₁₋₁₀алкил-, или A-B вместе могут образовывать мостик C₂₋₆, или B-Q вместе могут образовывать мостик C₃₋₇, или A-Q вместе могут образовывать мостик C₁₋₅;

15 R₁ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₁₀алкила, C₃₋₁₂циклоалкила, C₂₋₁₀алкенила, амина, C₁₋₁₀алкиламино-, C₃₋₁₂циклоалкиламино-, -COOV₁, -C₁₋₄COOV₁, циано, цианоC₁₋₁₀алкила-, цианоC₃₋₁₀циклоалкила-, NH₂SO₂-, NH₂SO₂C₁₋₄алкила-, NH₂SOC₁₋₄алкила-, аминокарбонила-, C₁₋₄алкиламинокарбонила-, диC₁₋₄алкиламинокарбонила-, бензила, C₃₋₁₂циклоалкенила-, моноциклической, бициклической или трициклической арильной или гетероарильной кольцевой, гетеромоноциклической кольцевой, гетеробициклической кольцевой системы и спиро-кольцевой системы формулы (V):



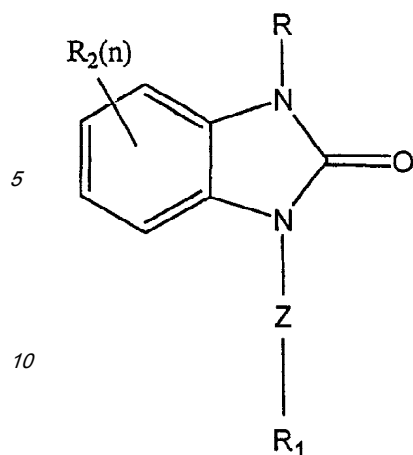
(V)

30 где X₁ и X₂ независимо выбраны из группы, состоящей из NH, O, S и CH₂; где указанный алкил, циклоалкил, алкенил, C₁₋₁₀алкиламино-, C₃₋₁₂циклоалкиламино- или бензил из группы R₁ необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксис, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀алкокси, нитро, трифторметила-, циано, -COOV₁, -C₁₋₄COOV₁, цианоC₁₋₁₀алкила-, -C₁₋₅(=O)W₁, -C₁₋₅NHS(=O)₂W₁, -C₁₋₅NHS(=O)W₁, 5-членного гетероарилC₀₋₄алкила-, фенила, бензила, бензилокси, при этом указанные фенил, бензил и бензилокси необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₁₀алкила-, C₁₋₁₀алкокси- и циано; где указанные C₃₋₁₂циклоалкил, C₃₋₁₂циклоалкенил, моноциклическая, бициклическая или трициклическая арильная, гетероарильная кольцевая, гетеромоноциклическая кольцевая, гетеробициклическая кольцевая система и спиро-кольцевая система формулы (V) необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀алкокси, нитро, трифторметила-, фенила, бензила, фенилокси и бензилокси, где указанные фенил, бензил, фенилокси или бензилокси необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀алкокси и циано;

45 R₂ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₁₀алкила, C₃₋₁₂циклоалкила- и галогена, при этом указанный алкил или циклоалкил необязательно замещен оксо, амина, алкиламино или диалкиламиногруппой;

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Данное изобретение в некоторых вариантах воплощения включает соединения, имеющие общую формулу (IIIA):

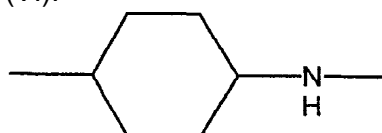


(IIIA)

где

n представляет целое число от 0 до 3;

Z выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-\text{NHCH}_2\text{CO}-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, $-\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}=\text{}$, $-\text{HC}=\text{CH}-$ и системы циклоалкиламино формулы (VI):

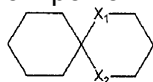


(VI)

где атомы углерода и/или азота являются незамещенными или замещены низшим алкилом, галогеном, гидроксигруппой, фенилом, бензилом или алкоксигруппой;

R выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-10} алкила, C_{1-10} алкокси и C_{3-12} циклоалкила;

R_1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-12} циклоалкила, C_{2-10} алкенила, амина, C_{1-10} алкиламино-, C_{3-12} циклоалкиламино-, бензила, C_{3-12} циклоалкенила-, моноциклической, бициклической или трициклической арильной или гетероарильной кольцевой, гетеромоноциклической кольцевой, гетеробициклической кольцевой системы и спиро-кольцевой системы формулы (V):



(V)

в которой X_1 и X_2 независимо выбраны из группы, состоящей из NH, O, S и CH_2 ;

в которой указанный моноциклический арил предпочтительно представляет фенил;

в которой указанный бициклический арил предпочтительно представляет нафтил;

в которой указанный алкил, циклоалкил, алкенил, C_{1-10} алкиламино, C_{3-12} циклоалкиламино или бензил необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-10} алкила, C_{1-10} алкокси, нитро, трифторметила, циано, фенила, бензила, бензилокси, при этом указанные фенил, бензил и бензилокси необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-10} алкила, C_{1-10} алкокси и циано;

в которой указанные C_{3-12} циклоалкил, C_{3-12} циклоалкенил, моноциклическая, бициклическая или трициклическая арильная, гетероарильная кольцевая, гетеромоноциклическая кольцевая, гетеробициклическая кольцевая система и спиро-кольцевая система формулы (V) необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-10} алкила, C_{1-10} алкокси, нитро, трифторметила, фенила, бензила, фенилокси и бензилокси, где указанные фенил, бензил, фенилокси и бензилокси необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из

группы, состоящей из галогена, C₁₋₁₀алкила, C₁₋₁₀алкокси и циано;

R₂ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₁₀алкила, C₃₋₁₂циклоалкила и галогена, причем указанный алкил необязательно замещен оксогруппой; и их фармацевтически приемлемые соли.

5 В некоторых предпочтительных вариантах воплощения формулы (III) D представляет фенил или 6-членную гетероароматическую группу, содержащую 1-3 атома азота.

В некоторых предпочтительных вариантах воплощения формулы (III) или (IIIA) R₁ алкил представляет собой метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил.

В некоторых предпочтительных вариантах воплощения формулы (III) или (IIIA) R₁ циклоалкил представляет собой циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил или норборнил.

В других предпочтительных вариантах воплощения формулы (III) или (IIIA) бициклическая кольцевая система R₁ представляет собой нафтил. В других предпочтительных воплощениях формулы (III) или (IIIA) бициклическая кольцевая система R₁ представляет собой тетрагидронафтил или декагидронафтил и трициклическая кольцевая система R₁ представляет собой дибензоциклогептил. В других предпочтительных вариантах воплощения R₁ представляет фенил или бензил.

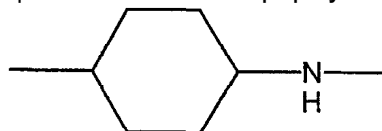
В других предпочтительных вариантах воплощения формулы (III) или (IIIA) бициклическое ароматическое кольцо R₁ представляет собой 10-членное кольцо, предпочтительно хинолин или нафтил.

В других предпочтительных вариантах воплощения формулы (III) или (IIIA) бициклическое ароматическое кольцо R₁ представляет собой 9-членное кольцо, предпочтительно инден.

В некоторых вариантах воплощения формулы (III) или (IIIA) Z представляет связь, метил или этил.

В некоторых вариантах воплощения формулы (III) или (IIIA) группа Z является максимально замещенной, так что на основной Z группе отсутствует какое-либо водородное замещение. Например, если основная группа Z представляет -CH₂-, при замещении двумя метильными группами удаляются водороды основной -CH₂-группы Z.

В некоторых вариантах воплощения формулы (III) или (IIIA) Z представляет систему циклоалкиламино формулы (VI):



(VI)

где атом азота необязательно замещен C₁₋₃алкилом, фенилом или бензилом.

В других предпочтительных вариантах воплощения формулы (III) или (IIIA) n равно 0.

В некоторых вариантах воплощения формулы (III) или (IIIA) X₁ и X₂ оба представляют O.

В некоторых вариантах воплощения формулы (III) R представляет -CH₂C(=O)NH₂, -C(NH)NH₂, пиридилметил, циклопентил, циклогексил, фуранилметил, -C(=O)CH₃, -CH₂CH₂NHC(=O)CH₃, -SO₂CH₃, CH₂CH₂NHSO₂CH₃, фуранилкарбонил-, метилпирролилкарбонил-, диазолкарбонил-, азолметил-, трифторэтил-, гидроксипентил-, цианометил-, оксооксазолметил- или диазолметил-.

В некоторых вариантах воплощения формулы (III) ZR₁ представляет циклогексилэтил-, циклогексилметил-, циклопентилметил-, диметилциклогексилметил-, фенилэтил-, пирролилтрифторэтил-, тиенилтрифторэтил-, пиридилэтил-, циклопентил-, циклогексил-, метоксициклогексил-, тетрагидропиранил-, пропилпиперидинил-, индолилметил-, пирозолилпентил-, тиазолилэтил-, фенилтрифторэтил-, гидроксигексил-, метоксигексил-, изопропоксипентил-, гексил- или оксоканилпропил-.

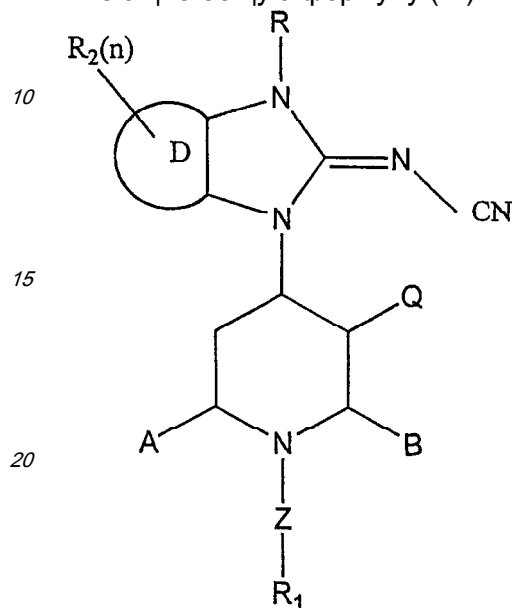
В некоторых вариантах воплощения формулы (III) по меньшей мере один из ZR₁ и R представляет -CH₂COOV₁, тетразолилметил-, цианометил-, NH₂SO₂метил-, NH₂SOметил-, аминокарбонилметил-, C₁₋₄алкиламинокарбонилметил- или

диС₁₋₄алкиламинокарбонилметил-.

В некоторых вариантах воплощения формулы (III) ZR₁ представляет 3,3-дифенилпропил, необязательно замещенный при 3 атоме углерода пропила группой -COOV₁, тетразолилС₀₋₄алкилом-, циано-, аминакарбонил-, С₁₋₄алкиламинокарбонил- или

диС₁₋₄алкиламинокарбонил-.

Данное изобретение в некоторых вариантах воплощения включает соединения, имеющие общую формулу (IV):



(IV)

где R представляет водород, С₁₋₁₀алкил, С₃₋₁₂циклоалкил, С₃₋₁₂циклоалкилС₁₋₄алкил-, С₁₋₁₀алкокси, С₃₋₁₂циклоалкокси-, С₁₋₁₀алкил, замещенный 1-3 галогенами, С₃₋₁₂циклоалкил, замещенный 1-3 галогенами, С₃₋₁₂циклоалкилС₁₋₄алкил-, замещенный 1-3 галогенами, С₁₋₁₀алкокси, замещенный 1-3 галогенами, С₃₋₁₂циклоалкокси-, замещенный 1-3

галогенами, -COOV₁, -С₁₋₄COOV₁, -CH₂OH, -SO₂N(V₁)₂, гидроксис₁₋₁₀алкил-, гидроксис₃₋₁₀циклоалкил-, цианоС₁₋₁₀алкил-, цианоС₃₋₁₀циклоалкил-, -CON(V₁)₂, NH₂SO₂С₁₋₄алкил-, NH₂SOC₁₋₄алкил-, сульфонаминоС₁₋₁₀алкил-, диаминоалкил-, -сульфонилС₁₋₄алкил, 6-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероароматическое кольцо, 6-членный гетероциклилС₁₋₄алкил-, 6-членный гетероарилС₁₋₄алкил-, 6-членное ароматическое кольцо, 6-членный арилС₁₋₄алкил-, 5-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное оксо или тио, 5-членное гетероароматическое кольцо, 5-членный гетероциклилС₁₋₄алкил-, необязательно замещенный оксо или тио, 5-членный гетероарилС₁₋₄алкил-, -С₁₋₅(=O)W₁, -С₁₋₅(=NH)W₁, -С₁₋₅NHC(=O)W₁, -С₁₋₅NHS(=O)₂W₁, -С₁₋₅NHS(=O)W₁, где W₁ представляет водород, С₁₋₁₀алкил, С₃₋₁₂циклоалкил, С₁₋₁₀алкокси, С₃₋₁₂циклоалкокси, -CH₂OH, amino, С₁₋₄алкиламино-, диС₁₋₄алкиламино- или 5-

членное гетероароматическое кольцо, необязательно замещенное 1-3 низшими алкилами; где каждый V₁ независимо выбран из H, С₁₋₆алкила, С₃₋₆циклоалкила, бензила и фенила;

D представляет 5-8-членную циклоалкильную, 5-8-членную гетероциклическую или 6-членную ароматическую или гетероароматическую группу;

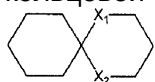
n представляет целое число от 0 до 3;

A, B и Q представляют, независимо, водород, С₁₋₁₀алкил, С₃₋₁₂циклоалкил, С₁₋₁₀алкокси, С₃₋₁₂циклоалкокси, -CH₂OH, -NHSO₂, гидроксис₁₋₁₀алкил-, аминакарбонил-, С₁₋₄алкиламинокарбонил-, диС₁₋₄алкиламинокарбонил-, ациламино-, ациламиноалкил-, амид, сульфонаминоС₁₋₁₀алкил-, или A-B вместе могут образовывать мостик С₂₋₆, или B-Q вместе могут образовывать мостик С₃₋₇, или A-Q вместе могут образовывать мостик С₁₋₅;

Z выбран из группы, состоящей из связи, прямого или разветвленного С₁₋₆алкилена, -NH-, -CH₂O-, -CH₂NH-, -CH₂N(CH₃)-, -NHCH₂-, -CH₂CONH-, -NHCH₂CO-, -CH₂CO-, -COCH₂-, -CH₂COCH₂-, -CH(CH₃)-, -CH=, -O- и -HC=CH-, где атомы углерода и/или

азота являются незамещенными или замещены одной или несколькими группами низший алкил, гидроксид, галоген или алкокси;

R_1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-12} циклоалкила, C_{2-10} алкенила, amino, C_{1-10} алкиламино-, C_{3-12} циклоалкиламино-, $-COOV_1$, $-C_{1-4}COOV_1$, циано, циано C_{1-10} алкила-, циано C_{3-10} циклоалкила-, NH_2SO_2 -, $NH_2SO_2C_{1-4}$ алкила-, NH_2SOC_{1-4} алкила-, аминокарбонила-, C_{1-4} алкиламинокарбонила-, ди C_{1-4} алкиламинокарбонила-, бензила, C_{3-12} циклоалкенила-, моноциклической, бициклической или трициклической арильной или гетероарильной кольцевой, гетеромоноциклической кольцевой, гетеробициклической кольцевой системы и спиро-кольцевой системы формулы (V):



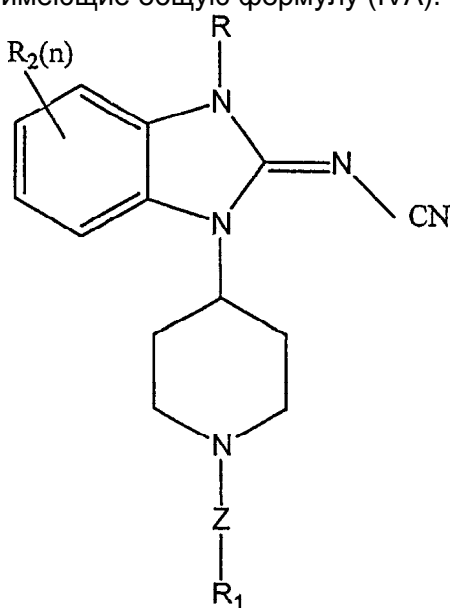
(V)

где X_1 и X_2 независимо выбраны из группы, состоящей из NH, O, S и CH_2 ; где указанный алкил, циклоалкил, алкенил, C_{1-10} алкиламино-, C_{3-12} циклоалкиламино- или бензил из группы R_1 необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, C_{1-10} алкила, C_{1-10} алкокси, нитро, трифторметила-, циано, $-COOV_1$, $-C_{1-4}COOV_1$, циано C_{1-10} алкила-, $-C_{1-5}(=O)W_1$, $-C_{1-5}NHS(=O)_2W_1$, $-C_{1-5}NHS(=O)W_1$, 5-членного гетероарил C_{0-4} алкила-, фенила, бензила, бензилокси, при этом указанные фенил, бензил и бензилокси необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-10} алкила-, C_{1-10} алкокси- и циано; и где указанные C_{3-12} циклоалкил, C_{3-12} циклоалкенил, моноциклическая, бициклическая или трициклическая арильная, гетероарильная кольцевая, гетеромоноциклическая кольцевая, гетеробициклическая кольцевая система и спиро-кольцевая система формулы (V) необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-10} алкила, C_{1-10} алкокси, нитро, трифторметила-, фенила, бензила, фенилокси и бензилокси, где указанные фенил, бензил, фенилокси или бензилокси необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-10} алкила, C_{1-10} алкокси и циано;

R_2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-12} циклоалкила- и галогена, при этом указанный алкил или циклоалкил необязательно замещен оксо, amino, алкиламино или диалкиламиногруппой;

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Данное изобретение в некоторых вариантах воплощения включает соединения, имеющие общую формулу (IVA):



(IVA)

где

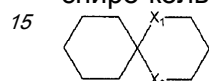
n представляет целое число от 0 до 3;

Z выбран из группы, состоящей из связи, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-\text{NHCH}_2\text{CO}-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$

5, $-\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}=$ и $-\text{HC}=\text{CH}-$, где атомы углерода и/или азота являются незамещенными или замещены низшим алкилом, галогеном, гидроксильной или алкоксигруппой;

R выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-10} алкила, C_{1-10} алкокси и C_{3-12} циклоалкила;

10 R₁ выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-12} циклоалкила, C_{2-10} алкенила, амина, C_{1-10} алкиламино-, C_{3-12} циклоалкиламино-, бензила, C_{3-12} циклоалкенила-, моноциклической, бициклической или трициклической арильной или гетероарильной кольцевой, гетеромоноциклической кольцевой, гетеробициклической кольцевой системы и спиро-кольцевой системы формулы (V):



(V)

в которой X₁ и X₂ независимо выбраны из группы, состоящей из NH, O, S и CH₂;

20 в которой указанный моноциклический арил предпочтительно представляет фенил;

в которой указанный бициклический арил предпочтительно представляет нафтил;

в которой указанный алкил, циклоалкил, алкенил, C_{1-10} алкиламино, C_{3-12}

12 циклоалкиламино или бензил необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными

из группы, состоящей из галогена, C_{1-10} алкила, C_{1-10} алкокси, нитро, трифторметила,

25 циано, фенила, бензила, бензилокси, при этом указанные фенил, бензил и бензилокси

необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из

галогена, C_{1-10} алкила, C_{1-10} алкокси и циано;

в которой указанные C_{3-12} циклоалкил, C_{3-12} циклоалкенил, моноциклическая, бициклическая или трициклическая арильная, гетероарильная кольцевая,

30 гетеромоноциклическая кольцевая, гетеробициклическая кольцевая система и спиро-кольцевая система формулы (V) необязательно замещены 1-3 заместителями,

выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-10} алкила, C_{1-10} алкокси, нитро,

трифторметила, фенила, бензила, фенилокси и бензилокси, где указанные фенил, бензил, фенилокси и бензилокси необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из

35 группы, состоящей из галогена, C_{1-10} алкила, C_{1-10} алкокси и циано;

R₂ выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-12} циклоалкила и галогена, при этом указанный алкил необязательно замещен оксигруппой;

и их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых предпочтительных вариантах воплощения формулы (IV) D представляет фенил или 6-членную гетероароматическую группу, содержащую 1-3 атома азота.

В некоторых предпочтительных вариантах воплощения формулы (IV) или (IVA) алкил R₁ представляет собой метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил.

В некоторых предпочтительных вариантах воплощения формулы (IV) или (IVA) циклоалкил R₁ представляет собой циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил или норборнил.

В других предпочтительных вариантах воплощения формулы (IV) или (IVA) бициклическая кольцевая система R₁ представляет собой нафтил. В других предпочтительных вариантах воплощения формулы (IV) или (IVA) бициклическая кольцевая система R₁ представляет собой тетрагидронафтил или декагидронафтил и трициклическая кольцевая система R₁ представляет собой дибензоциклогептил. В других предпочтительных вариантах воплощения R₁ представляет фенил или бензил.

В других предпочтительных вариантах воплощения формулы (IV) или (IVA) бициклическое ароматическое кольцо R₁ представляет собой 10-членное кольцо, предпочтительно хинолин или нафтил.

В других предпочтительных вариантах воплощения формулы (IV) или (IVA) бициклическое ароматическое кольцо R_1 представляет собой 9-членное кольцо, предпочтительно инденил.

В некоторых вариантах воплощения формулы (IV) или (IVA) Z представляет связь, метил или этил.

В некоторых вариантах воплощения формулы (IV) или (IVA) группа Z является максимально замещенной, так что на основной Z группе отсутствует какое-либо водородное замещение. Например, если основная группа Z представляет $-CH_2-$, при замещении двумя метильными группами удаляются водороды основной $-CH_2-$ группы Z.

В других предпочтительных вариантах воплощения формулы (IV) или (IVA) n равно 0.

В некоторых вариантах воплощения формулы (IV) или (IVA) X_1 и X_2 оба представляют O.

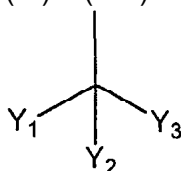
В некоторых вариантах воплощения формулы (IV) R представляет $-CH_2C(=O)NH_2$, $-C(NH)NH_2$, пиридилметил, цикlopентил, циклогексил, фуранилметил, $-C(=O)CH_3$, $-CH_2CH_2NHC(=O)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $CH_2CH_2NHSO_2CH_3$, фуранилкарбонил-, метилпирролилкарбонил-, диазолкарбонил-, азолметил-, трифторэтил-, гидроксиэтил-, цианометил-, оксооксазолметил- или диазолметил-.

В некоторых вариантах воплощения формулы (IV) ZR_1 представляет циклогексилэтил-, циклогексилметил-, цикlopентилметил-, диметилциклогексилметил-, фенилэтил-, пирролилтрифторэтил-, тиенилтрифторэтил-, пиридилэтил-, цикlopентил-, циклогексил-, метоксициклогексил-, тетрагидропиранил-, пропилпиперидинил-, индолилметил-, пиазолилпентил-, тиазолилэтил-, фенилтрифторэтил-, гидроксигексил-, метоксигексил-, изопропоксибутил-, гексил- или оксоканилпропил-.

В некоторых вариантах воплощения формулы (IV) по меньшей мере один из ZR_1 и R представляет $-CH_2COOV_1$, тетразолилметил-, цианометил-, NH_2SO_2 метил-, NH_2SO метил-, аминокарбонилметил-, C_{1-4} алкиламинокарбонилметил- или ди- C_{1-4} алкиламинокарбонилметил-.

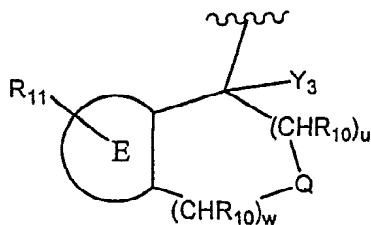
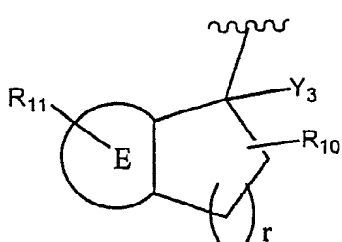
В некоторых вариантах воплощения формулы (IV) ZR_1 представляет 3,3-дифенилпропил, необязательно замещенный при 3 атоме углерода пропила группой $-COOV_1$, тетразолил- C_{0-4} алкилом-, циано-, аминокарбонил-, C_{1-4} алкиламинокарбонил- или ди- C_{1-4} алкиламинокарбонил-.

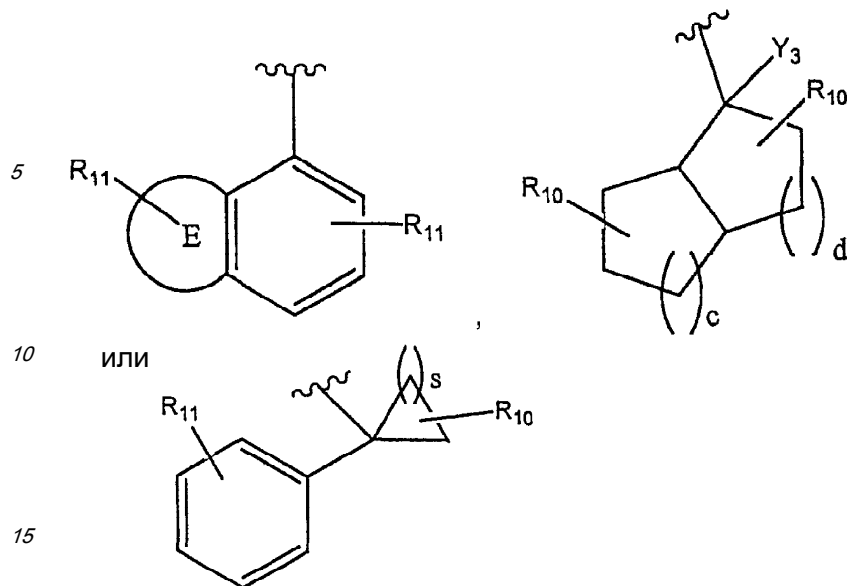
В альтернативных вариантах воплощения формул (I), (IA), (II), (IIA), (III), (IIIA), (IV) и (IVA) ZR_1 может быть следующим



где

Y_1 представляет $R_3-(C_1-C_{12})$ алкил, R_4 -арил, R_5 -гетероарил, $R_6-(C_3-C_{12})$ циклоалкил, $R_7-(C_3-C_7)$ гетероциклоалкил, $-CO_2(C_1-C_6)$ алкил, CN или $-C(O)NR_8R_9$; Y_2 представляет водород или Y_1 ; Y_3 представляет водород или (C_1-C_6) алкил; или Y_1 , Y_2 и Y_3 вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют одну из следующих структур:





где r равно 0-3; w и u каждый равен 0-3, при условии, что сумма w и u равна 1-3; c и d каждый независимо равен 1 или 2; s равно 1-5; и кольцо E представляет собой конденсированное R_4 -фенильное или R_5 -гетероарильное кольцо;

R_{10} представляет 1-3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из H , (C_1-C_6) алкила, $-OR_8$, $-(C_1-C_6)$ алкил- OR_8 , $-NR_8R_9$ и $-(C_1-C_6)$ алкил- $-NR_8R_9$;

R_{11} представляет 1-3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из R_{10} , $-CF_3$, $-OCF_3$, NO_2 и галогена, или R_{11} заместители на смежных кольцевых атомах углерода вместе могут образовывать кольцо метилendiокси или этилендиокси;

R_8 и R_9 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_{12}) циклоалкила, арила и арил (C_1-C_6) алкила;

R_3 представляет 1-3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из H , R_4 -арила, R_6 -(C_3-C_{12})циклоалкила, R_5 -гетероарила, R_7 -(C_3-C_7)гетероциклоалкила, $-NR_8R_9$, $-OR_{12}$ и $-S(O)_{0-2}R_{12}$;

R_6 представляет 1-3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из H , (C_1-C_6) алкила, R_4 -арила, $-NR_8R_9$, $-OR_{12}$ и $-SR_{12}$;

R_4 представляет 1-3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из водорода, галогена, (C_1-C_6) алкила, R_{13} -арила, (C_3-C_{12}) циклоалкила, $-CN$, $-CF_3$, $-OR_8$, $-(C_1-C_6)$ алкил- OR_8 , $-OCF_3$, $-NR_8R_9$, $-(C_1-C_6)$ алкил- $-NR_8R_9$, $-NHSO_2R_8$, $-SO_2N(R_{14})_2$, $-SO_2R_8$, $-SOR_8$, $-SR_8$, $-NO_2$, $-CONR_8R_9$, $-NR_9COR_8$, $-COR_8$, $-COCF_3$, $-OCOR_8$, $-OCO_2R_8$, $-COOR_8$, $-(C_1-C_6)$ алкил- $NHCOOC(CH_3)_3$, $-(C_1-C_6)$ алкил- $NHCOCF_3$, $-(C_1-C_6)$ алкил- $NHSO_2$ -(C_1-C_6)алкила, $-(C_1-C_6)$ алкил- $NHCONH$ -(C_1-C_6)алкила и $-(CH_2)_f-N$  $N-R_8$

где f равно 0-6; или R_4 заместители на смежных кольцевых атомах углерода вместе могут образовывать кольцо метилendiокси или этилендиокси;

R_5 представляет 1-3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из водорода, галогена, (C_1-C_6) алкила, R_{13} -арила, (C_3-C_{12}) циклоалкила, $-CN$, $-CF_3$, $-OR_8$, $-(C_1-C_6)$ алкил- OR_8 , $-OCF_3$, $-NR_8R_9$, $-(C_1-C_6)$ алкил- $-NR_8R_9$, $-NHSO_2R_8$, $-SO_2N(R_{14})_2$, $-NO_2$, $-CONR_8R_9$, $-NR_9COR_8$, $-COR_8$, $-OCOR_8$, $-OCO_2R_8$ и $-COOR_8$;

R_7 представляет H , (C_1-C_6) алкил, $-OR_8$, $-(C_1-C_6)$ алкил- OR_8 , $-NR_8R_9$ или $-(C_1-C_6)$ алкил- $-NR_8R_9$;

R_{12} представляет H , (C_1-C_6) алкил, R_4 -арил, $-(C_1-C_6)$ алкил- OR_8 , $-(C_1-C_6)$ алкил- $-NR_8R_9$, $-(C_1-C_6)$ алкил- $-SR_8$ или арил (C_1-C_6) алкил;

R_{13} представляет 1-3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из H , (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси и галогена;

R_{14} независимо выбран из группы, состоящей из H , (C_1-C_6) алкила и $R_{13}-C_6H_4-CH_2-$.

Как используется в данном описании, термин «алкил» означает линейную или разветвленную насыщенную алифатическую углеводородную группу, имеющую один радикал и 1-10 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают метил, пропил, изопропил, бутил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и пентил. Разветвленный алкил означает, что одна или более алкильных групп, таких как метил, этил или пропил, замещает один или оба водорода в группе $-CH_2-$ линейной алкильной цепи. Термин «низший алкил» означает алкил, состоящий из 1-3 атомов углерода.

Термин «алкокси» означает «алкил», как определено выше, связанный с кислородным радикалом.

Термин «циклоалкил» означает неароматическую моно- или полициклическую углеводородную кольцевую систему, имеющую один радикал и 3-12 атомов углерода. Примеры моноциклических циклоалкильных колец включают циклопропил, цикlopентил и циклогексил. Примеры полициклических циклоалкильных колец включают адамантил и норборнил.

Термин «алкенил» означает линейную или разветвленную алифатическую углеводородную группу, содержащую двойную углерод-углеродную связь, имеющую один радикал и 2-10 атомов углерода.

«Разветвленный алкенил» означает, что одна или более алкильных групп, таких как метил, этил или пропил, замещает один или оба водорода в группе $-CH_2-$ или $-CH=$ линейной алкенильной цепи. Примеры алкенильных групп включают этенил, 1- и 2-пропенил, 1-, 2- и 3-бутенил, 3-метилбут-2-енил, 2-пропенил, гептенил, октенил и деценил.

Термин «циклоалкенил» означает неароматическую моноциклическую или полициклическую углеводородную кольцевую систему, содержащую двойную связь углерод-углерод, имеющую один радикал и 3-12 атомов углерода. Примеры моноциклических циклоалкенильных колец включают циклопропенил, цикlopентенил, циклогексенил или циклогептенил. Примеры полициклических циклоалкенильных колец включают норборненил.

Термин «арил» означает карбоциклическую ароматическую кольцевую систему, содержащую одно, два или три кольца, которые могут быть присоединены друг к другу или конденсированы, и содержащую один радикал. Примеры арильных групп включают фенил, нафтил и аценафтил.

Термин «гетероциклический» означает циклические соединения, имеющие один или более гетероатомов (атомов, отличных от углерода) в кольце и имеющие один радикал. Кольцо может быть насыщенным, частично насыщенным или ненасыщенным, и гетероатомы могут быть выбраны из группы, состоящей из азота, серы и кислорода. Примеры насыщенных гетероциклических радикалов включают насыщенные 3-6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1-4 атома азота, такие как пирролидинил, имидазолидинил, пиперидино, пиперазинил; насыщенные 3-6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1-2 атома кислорода и 1-3 атома азота, такие как морфолинил; насыщенные 3-6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1-2 атома серы и 1-3 атома азота, такие как тиазолидинил. Примеры частично насыщенных гетероциклических радикалов включают дигидротиофен, дигидропиран и дигидрофуран. Другие гетероциклические группы могут быть кольцами, состоящими из 7-10 атомов углерода, замещенных гетероатомами, такие как оксоканил и тиоканил. Если гетероатом представляет собой серу, то сера может быть диоксидом серы, таким как тиоканилдиоксид.

Термин «гетероарил» означает ненасыщенные гетероциклические радикалы, где термин «гетероциклический» является таким, как определено выше. Примеры гетероарильных групп включают ненасыщенные 3-6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1-4 атома азота, такие как пирролил, пиридил, пиримидил и пиразинил; ненасыщенные конденсированные гетероциклические группы, содержащие 1-5 атомов азота, такие как индолил, хинолил и изохинолил; ненасыщенные 3-6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие атом кислорода, такие как фурил; ненасыщенные 3-6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие атом серы, такие как тиенил; ненасыщенные

3-6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1-2 атома кислорода и 1-3 атома азота, такие как оксазолил; ненасыщенные конденсированные гетероциклические группы, содержащие 1-2 атома кислорода и 1-3 атома азота, такие как бензоксазолил; ненасыщенные 3-6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1-2 атома серы и 1-3 атома азота, такие как тиазолил; и ненасыщенные конденсированные гетероциклические группы, содержащие 1-2 атома серы и 1-3 атома азота, такие как бензотиазолил. Термин «гетероарил» также включает ненасыщенные гетероциклические радикалы, где термин «гетероциклический» является таким, как определено выше, в которых гетероциклическая группа конденсирована с арильной группой, в которой арил является таким, как определено выше. Примеры конденсированных радикалов включают бензофуран, бенздиоксол и бензотиофен.

Как используется в данном описании, термин «гетероциклил_{C₁₋₄}алкил», «гетероарил_{C₁₋₄}алкил» и подобные относятся к кольцевой структуре, связанной с _{C₁₋₄}алкильным радикалом.

Все циклические кольцевые структуры, раскрытые в данном описании, могут быть присоединены в любом положении, где такое присоединение возможно, как очевидно специалисту в данной области.

Как используется в данном описании, термин «пациент» включает человека или животного, такого как домашнее животное или домашний скот.

Как используется в данном описании, термин «галоген» включает фторид, бромид, хлорид, иодид или алабамид.

Изобретение, раскрытое в данном описании, предназначено для охвата всех фармацевтически приемлемых солей раскрываемых соединений. Фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются ими, соли металлов, такие как соль натрия, соль калия, соль цезия и т.п.; соли щелочноземельных металлов, такие как соль кальция, соль магния и т.п.; соли органического амина, такие как соль триэтиламина, соль пиридина, соль пиколина, соль этаноламина, соль триэтаноламина, соль дициклогексиламина, соль N,N'-дибензилэтилендиамина и т.п.; соли неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, сульфат, фосфат и т.п.; соли органических кислот, такие как формиат, ацетат, трифторацетат, малеат, фумарат, тартрат и т.п.; сульфонаты, такие как метансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и т.п.; соли аминокислот, такие как аргинат, аспаргинат, глутамат и т.п.

Изобретение, раскрытое в данном описании, также охватывает все пролекарства раскрываемых соединений. Пролекарствами считаются любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают активное исходное лекарственное средство *in vivo*.

Изобретение, раскрытое в данном описании, также охватывает продукты *in vivo* метаболизма раскрываемых соединений. Такие продукты могут образовываться, например, в результате окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, этерификации и тому подобное вводимого соединения, в первую очередь благодаря ферментативным процессам. Соответственно изобретение включает соединения, полученные способом, включающим контактирование соединения настоящего изобретения с млекопитающим в течение периода времени, достаточного для получения его метаболического продукта. Такие продукты обычно идентифицируют путем получения радиоактивно меченного соединения изобретения, введения его парентерально в обнаруживаемой дозе животному, такому как крыса, мышь, морская свинка, обезьяна, или человеку, по истечении промежутка времени, достаточного для прохождения метаболизма, и выделения его продуктов преобразования из мочи, крови или других биологических образцов.

Изобретение, раскрытое в данном описании, также охватывает раскрываемые соединения, являющиеся изотопно мечеными путем замены одного или нескольких атомов атомом, имеющим другую атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в раскрываемые соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F и ³⁶Cl соответственно. Некоторые

соединения, раскрываемые в данном описании, могут содержать один или более асимметрических центров, что приводит к образованию энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм. Данное изобретение также охватывает все такие возможные формы, так же как их рацемические и разделенные формы и их смеси. Если соединения, описанные в данном изобретении, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, имеется в виду, что включены как E, так и Z геометрические изомеры. Также имеется в виду, что все таутомеры охватываются данным изобретением.

Как используется в данном описании, термин «стереоизомеры» является общим термином для всех изомеров индивидуальных молекул, которые отличаются только пространственной ориентацией их атомов. Он включает энантиомеры и изомеры соединений с более чем одним хиральным центром, которые не являются зеркальными изображениями друг друга (диастереомеры).

Термин «хиральный центр» относится к атому углерода, к которому присоединены четыре различные группы.

Термин «энантиомер» или «энантиомерный» относится к молекуле, на которую нельзя наложить ее зеркальное изображение и, следовательно, оптически активной, в которой энантиомер вращает плоскость поляризованного света в одном направлении, а его зеркальное изображение вращает плоскость поляризованного света в противоположном направлении.

Термин «рацемический» относится к смеси равных частей энантиомеров, которая является оптически неактивной.

Термин «разделение» относится к отделению, или концентрированию, или истощению одной или двух энантиомерных форм молекулы.

Термин «модулировать», как используется в данном описании, по отношению к рецептору ORL1 означает опосредование фармакодинамического ответа (например, анальгезии) у субъекта (i) из-за ингибирования или активирования рецептора, или (ii) прямо или косвенно, из-за воздействия на нормальную регуляцию активности рецептора. Соединения, которые модулируют активность рецептора, включают агонисты, антагонисты, смешанные агонисты/антагонисты и соединения, которые прямо или косвенно воздействуют на регуляцию активности рецептора.

Конкретные предпочтительные соединения формулы (I) и (IA) включают:

3-[1-(нафт-2-илметил)-4-пиперидинил]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(нафт-1-илметил)-4-пиперидинил]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(п-фенилбензил)-4-пиперидинил]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(п-бензилоксибензил)-4-пиперидинил]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(п-цианобензил)-4-пиперидинил]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(3,3-дифенилпропил)-4-пиперидинил]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-[4,4-бис-(4-фторфенил)бутил]-4-пиперидинил]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(2-фенилэтил)-4-пиперидинил]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(циклооктилметил)-4-пиперидинил]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил)-4-пиперидинил]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(5-метилгекс-2-ил)-4-пиперидинил]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(10,11-дигидро-5Н-дibenzo[a,d]циклогептен-5-ил)-4-пиперидинил]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(4-пропилциклогексил)-4-пиперидинил]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(норборнан-2-ил)-4-пиперидинил]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(декагидро-2-нафтил)-4-пиперидинил]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(3,3-диметил-1,5-диоксаспиро[5,5]ундека-9-ил)-4-пиперидинил]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-[4-(1-метилэтил)циклогексил]-4-пиперидинил]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(1,3-дигидроинден-2-ил)-4-пиперидинил]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-2Н-бензоксазол-2-он; и

их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Конкретные предпочтительные соединения формулы (II) и (IIA) включают:

3-этилиден-1-[1-(5-метилгекс-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

3-этилиден-1-[1-(4-пропилциклогексил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

3-этилиден-1-[1-(1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-

5 он;

3-этилиден-1-[1-(1,3-дигидроинден-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

3-этилиден-1-[1-(нафт-2-илметил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

3-этилиден-1-[1-(п-бензилоксибензил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

3-этилиден-1-[1-(бензил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

10 3-этилиден-1-[1-(циклооктилметил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

3-этилиден-1-[1-(норборнан-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

3-этилиден-1-[1-(3,3-дифенилпропил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

3-этилиден-1-[1-(п-цианобензил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

3-этил-1-[1-(5-метилгекс-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

15 3-этил-1-[1-[4-(1-метилэтил)циклогексил]-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

3-этил-1-[1-(4-пропилциклогексил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

3-этил-1-[1-(1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

3-этил-1-[1-(декагидро-2-нафтил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

3-этил-1-[1-(1,3-дигидроинден-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

20 3-этил-1-[1-(циклооктилметил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

3-этил-1-[1-(норборнан-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

1-[1-(нафт-1-илметил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

1-[1-(нафт-2-илметил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

1-[1-(п-фенилбензил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

25 1-[1-(3,3-бис(фенил)пропил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

1-[1-(п-цианобензил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

1-[1-(п-бензилоксибензил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

1-[1-(1,2,3,4-тетрагидронафт-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

1-[1-(5-метилгекс-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

30 1-[1-(норборнан-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

1-[1-(1,3-дигидроинден-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

1-[1-(циклооктилметил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

1-[1-(бензил)-3-(метил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

1-[1-(4-пропилциклогексил)-3-(метил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

35 1-[1-(5-метилгекс-2-ил)-3-(метил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

1-[1-(декагидро-2-нафтил)-3-(метил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

1-[1-(4-(1-метилэтил)циклогексил)-3-(метил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

1-[1-(циклооктилметил)-3-(метил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

1-[1-(3,3-бис(фенил)пропил)-3-(метил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

40 3-этил-1-[1-(3,3-бис(фенил)пропил)-3-(метил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

3-этил-1-[1-(4-пропилциклогексил)-3-(метил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

3-этил-1-[1-(5-метилгекс-2-ил)-3-(метил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

3-этил-1-[1-[4-(1-метилэтил)циклогексил]-3-метил-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

45 3-этил-1-[1-(декагидро-2-нафтил)-3-(метил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Конкретные предпочтительные соединения формулы (III) и (IIIA) включают:

3-этил-1-(п-фенилбензил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он;

3-этил-1-(5-метилгекс-2-ил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он;

50 3-этил-1-(4-пропилциклогексил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он;

3-этил-1-(декагидро-2-нафтил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он;

3-этил-1-(нафт-2-илметил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он;

1-(п-бензилоксибензил)-3-этил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он;

1-бензил-3-этил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;
 1-[4-(бензиламино)циклогексил]-3-этил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;
 3-этил-1-(нафтилметил)-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;
 3-этил-1-[5-(3-фторфенил)-5-(4-фторфенил)гексил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;
 5 1-[4-[(нафт-2-илметил)этиламино]циклогексил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;
 1-[4-(норборнан-2-иламино)циклогексил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;
 1-[4-[[4-(1-метилэтил)циклогексил]амино]циклогексил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;
 1-[4-[(декагидро-2-нафтил)амино]циклогексил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;
 10 1-[4-(этиламино)циклогексил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;
 1-[4-(бензиламино)циклогексил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;
 1-[4-[(индан-2-ил)бензиламино]циклогексил]-3-этил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;
 1-[4-[(циклооктилметил)амино]циклогексил]-3-этил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;
 1-[4-[(нафт-2-ил)амино]циклогексил]-3-этил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;
 15 1-[4-[(п-бензилоксибензил)амино]циклогексил]-3-этил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;
 1-[4-[(циклооктилметил)амино]циклогексил]-3-этил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;
 1-[4-[(декагидро-2-нафтил)амино]циклогексил]-3-этил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;
 1-[4-(бензиламино)циклогексил]-5-карбамоил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;
 1-[4-(дibenзиламино)циклогексил]-5-карбамоил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;
 20 1-[4-[(п-фенилбензил)амино]циклогексил]-5-карбамоил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;
 1-[4-[(1,2,3,4-тетрагидронафтил)амино]циклогексил]-5-карбамоил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;
 1-[4-[(4-пропилциклогексил)амино]циклогексил]-5-карбамоил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;
 25 1-[4-[(5-метилгекс-2-ил)амино]циклогексил]-5-карбамоил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;
 1-[4-[(декагидро-2-нафтил)амино]циклогексил]-5-карбамоил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;
 1-[4-(циклооктиламино)циклогексил]-5-карбамоил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;
 30 1-[4-[(индан-2-ил)амино]циклогексил]-5-карбамоил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;
 1-[4-[(4-фенилциклогексил)амино]циклогексил]-5-карбамоил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он;
 1-[4-[(5-метилгекс-2-ил)амино]циклогексил]-7-карбамоил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он; и
 35 их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.
 Другие предпочтительные соединения формулы (IV) и (IVA) включают:
 2-цианоимино-3-этил-1-[1-(п-фенилбензил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол;
 2-цианоимино-3-этил-1-[1-(п-бензилоксибензил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол;
 40 2-цианоимино-3-этил-1-[1-(нафт-2-илметил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол;
 2-цианоимино-3-этил-1-[1-(4-пропилциклогексил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол;
 2-цианоимино-3-этил-1-[1-[4-(2-пропил)циклогексил]-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол;
 45 2-цианоимино-3-этил-1-[1-(декагидро-2-нафтил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол;
 2-цианоимино-3-этил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол;
 50 2-цианоимино-3-этил-1-[1-(10,11-дигидро-5Н-дibenзо[а,d]циклопентен-5-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол;
 2-цианоимино-3-этил-1-[1-(3,3-бис(фенил)пропил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол;

2-цианоимино-3-этил-1-[1-(1,2,3,4-тетрагидронафтил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол;

2-цианоимино-3-этил-1-[1-(5-метилгекс-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол;

5 2-цианоимино-3-этил-1-[1-(норборнан-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол;

2-цианоимино-3-этил-1-[1-(1,3-дигидроинден-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол;

10 2-цианоимино-3-этил-1-[1-(циклооктилметил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол;

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Другие предпочтительные соединения формулы (IV) включают:

2-цианоимино-3-(2-гидрокси)этил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол;

15 2-цианоимино-3-метоксикарбонилметил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол;

2-цианоимино-3-цианометил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол;

2-цианоимино-3-бутил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол;

20 2-цианоимино-3-(2-метансульфонамидо)этил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол;

2-цианоимино-3-ацетамидо-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол;

2-цианоимино-3-карбоксиметил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол;

2-цианоимино-3-(2-диметиламино)этил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол;

2-цианоимино-1-[1-(циклооктил)-3-гидроксиметил-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол;

30 2-цианоимино-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-7-азабензимидазол;

2-цианоимино-1-[1-(циклооктил)-2,6-этан-4-он-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол; и

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

35 Данное изобретение также обеспечивает применение любого из раскрытых соединений при получении лекарственного средства для лечения боли и другого болезненного состояния, модулируемого опиоидным рецептором, например, рецептором ORL-1.

Подробное описание изобретения

40 Соединения данного изобретения могут быть введены любому субъекту, нуждающемуся в модуляции опиоидных и ORL1 рецепторов. Введение можно осуществлять перорально, местно, при помощи суппозитория, ингаляции или парентерально.

Данное изобретение также охватывает все фармацевтически приемлемые соли соединений, приведенных выше. Специалисту в данной области будет понятно, что кислотно-аддитивные соли соединений по данному изобретению могут быть получены взаимодействием соединений с подходящими кислотами с помощью множества известных 45 способов.

Могут быть использованы различные дозированные формы для перорального применения, включая такие твердые формы, как таблетки, гелевые капсулы, капсулы, капли, гранулы, лепешки и сыпучие порошки, и жидкие формы, такие как эмульсии, растворы и суспензии. Соединения данного изобретения могут быть введены отдельно или 50 могут быть объединены с различными фармацевтически приемлемыми носителями и эксципиентами, известными специалисту в данной области, включая, но не ограничиваясь ими, разбавители, суспендирующие средства, солюбилизаторы, связующие вещества, дезинтеграторы, консерванты, красители, лубриканты и т.п.

Если соединения данного изобретения включают в таблетки для перорального применения, то такие таблетки могут быть спрессованы, обработаны на машине для таблетирования, покрыты энтеросолюбильной оболочкой, покрыты сахаром, покрыты пленкой, многократно спрессованы или покрыты несколькими слоями. Жидкие

5 дозированные формы для перорального применения включают водные и неводные растворы, эмульсии, суспензии и растворы и/или суспензии, восстановленные из нешипучих гранул, содержащие подходящие растворители, консерванты, эмульсифицирующие средства, суспендирующие средства, разбавители, подсластители, красители и отдушки. Если соединения данного изобретения вводят парентерально, то они

10 могут быть, например, в форме изотонического стерильного раствора. Альтернативно, если соединения данного изобретения представляют собой средство для ингаляций, то они могут быть составлены в сухой аэрозоль или могут быть составлены в водный или частично водный раствор.

Кроме того, если соединения данного изобретения вводят в дозированных формах для

15 перорального введения, то имеется в виду, что такие дозированные формы могут обеспечивать немедленное высвобождение соединения в желудочно-кишечном тракте или, альтернативно, могут обеспечивать контролируемое и/или замедленное высвобождение на протяжении желудочно-кишечного тракта. Специалисту в данной области хорошо известен широкий спектр композиций контролируемого и/или замедленного высвобождения, которые

20 могут быть использованы в связи с композициями по данному изобретению. Контролируемое и/или замедленное высвобождение может быть обеспечено, например, нанесением покрытия на дозированную форму для перорального введения или введением соединения(ий) по изобретению в матрицу контролируемого и/или замедленного высвобождения.

Конкретные примеры фармацевтически приемлемых носителей и эксципиентов, которые могут быть использованы для получения дозированных форм для перорального введения, описаны в Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986). Технологии и композиции для получения твердых дозированных форм для перорального введения описаны в Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz, editors) 2-е издание, опубликованное Marcel Dekker, Inc.

30 Технологии и композиции для получения таблеток (прессованных и формованных), капсул (твердых и мягких желатиновых) и пилюль также описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553B1593 (1980). Технологии и композиции для получения жидких дозированных форм для перорального введения описаны в

35 Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, (Lieberman, Rieger and Banker, editors), опубликовано Marcel Dekker, Inc.

Если соединения данного изобретения включают в композицию для парентерального введения путем инъекции (например, непрерывное вливание или болюсная инъекция), то композиция для парентерального введения может быть в форме суспензий, растворов,

40 эмульсий в масляных или водных носителях, и такие композиции могут также содержать фармацевтически необходимые добавки, такие как стабилизаторы, суспендирующие средства, диспергирующие средства и т.п. Соединения по изобретению могут быть также в форме порошка, подлежащего восстановлению в композиции для инъекций.

В конкретных воплощениях соединения данного изобретения могут быть использованы в комбинации с, по меньшей мере, одним другим терапевтическим средством.

45 Терапевтические средства включают, но не ограничиваются ими, μ -опиоидные агонисты; неопиоидные анальгезирующие средства; нестероидные противовоспалительные средства; ингибиторы Cox-II; противорвотные средства; β -адренергические блокаторы; противосудорожные средства; антидепрессанты; блокаторы Ca^{2+} -каналов;

50 противоопухолевые средства и их смеси.

В конкретных вариантах воплощения соединения данного изобретения могут быть составлены в фармацевтическую дозированную форму в комбинации с μ -опиоидным агонистом. μ -Опиоидные агонисты, которые могут быть включены в композиции по данному

изобретению, включают, но не ограничиваются ими, алфентанил, аллилпродин, альфапродин, анилеридин, бензилморфин, безитрамид, бупренорфин, буторфанол, клонитазен, кодеин, дезоморфин, декстроморамид, дезоцин, диампромид, диаморфон, дигидрокодеин, дигидроморфин, дименоксадол, димефептанол, диметилтиамбутен, диоксафетилбутират, дипипанон, эптазоцин, этогептазин, этилметилтиамбутен, этилморфин, этонитазенфентанил, героин, гидрокодон, гидроморфон, гидроксипетидин, изометадон, кетобемидон, леворфанол, левофенацилморфан, лофентанил, меперидин, мептазинол, метазоцин, метадон, метопон, морфин, мирофин, налбуфин, нарцеин, никоморфин, норлеворфанол, норметадон, налорфин, норморфин, норпипанон, опиум, оксикодон, оксиморфон, папаверетум, пентазоцин, фенадоксон, феноморфан, феназоцин, фенотеридин, пиминодин, пиритрамид, прогептазин, промедол, проперидин, пропирам, пропоксифен, суфентанил, тилидин, трамадол, их фармацевтически приемлемые соли и смеси.

В конкретных предпочтительных вариантах воплощения μ -опиоидные агонисты выбирают из кодеина, гидроморфона, гидрокодона, оксикодона, дигидрокодеина, дигидроморфина, морфина, трамадола, оксиморфона, их фармацевтически приемлемых солей и смесей.

В другом варианте воплощения изобретения лекарственное средство включает смесь ингибитора Cox-II и ингибитора 5-липоксигеназы для лечения боли и/или воспаления.

Подходящие ингибиторы Cox-II и ингибиторы 5-липоксигеназы, так же как их комбинации, описаны в патенте США № 6136839, который включен во всей его полноте в данное описание посредством ссылки. Ингибиторы Cox-II включают, но не ограничиваются ими, рофекоксиб (Vioxx), целекоксиб (Celebrex), DUP-697, флосулид, мелоксикам, 6-MNA, L-745337, набуметон, нимесулид, NS-398, SC-5766, T-614, L-768277, GR-253035, JTE-522, RS-57067-000, SC-58125, SC-078, PD-138387, NS-398, флосулид, D-1367, SC-5766, PD-164387, эторикоксиб, валдекоксиб и парекоксиб или их фармацевтически приемлемые соли, энантиомеры или таутомеры.

Соединения данного изобретения также могут быть объединены в дозированные формы с неопиоидными анальгетиками, например, нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами, включая аспирин, ибупрофен, диклофенак, напроксен, беноксапрофен, флурбипрофен, фенпрофен, фллубуфен, кетопрофен, индопрофен, пирпрофен, карпрофен, оксапрозин, прампрофен, мурпрофен, триоксапрофен, супрофен, аминопрофен, тиапрофеновую кислоту, флупрофен, буклоксановую кислоту, индометацин, сулиндак, толметин, зомепирак, тиопинак, зидометацин, ацеметацин, фентиазак, клиданак, окспинак, мефенамовую кислоту, меклофенамовую кислоту, флуфенамовую кислоту, нифлуминовую кислоту, толфенамовую кислоту, дифлуризал, флуфенизал, пироксикам, судоксикам или изоксикам, их фармацевтически приемлемые соли и смеси. Другие подходящие неопиоидные анальгетики, которые могут быть включены в дозированные формы настоящего изобретения, включают следующие, не ограничиваясь ими, химические классы анальгезирующих, жаропонижающих, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств: производные салициловой кислоты, включая аспирин, салицилат натрия, холинмагнийтрисалицилат, салсалат, дифлунизал, салицилсалициловую кислоту, сульфасалазин и олсалазин; производные пара-аминофенола, включая ацетаминофен; индоловые и инденовые уксусные кислоты, включая индометацин, сулиндак и этодолак; гетероарильные уксусные кислоты, включая толметин, диклофенак и кеторолак; антралиловые кислоты (фенаматы), включая мефенамовую кислоту и меклофенамовую кислоту; енольные кислоты, включая оксикамы (пироксикам, теноксикам), и пиразолидиндионы (фенилбутазон, оксифентартазон); и алканоны, включая набуметон. Для более подробного описания НСПВС, которые могут быть включены в лекарственные средства, используемые в соответствии с данным изобретением, см. Paul A. Insel Analgesic-Antipyretic and Anti-Inflammatory Agents and Drugs Employed in the treatment of Gout in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 617-57 (Perry B. Molinohoff and Raymond W. Ruddon, Eds., Ninth

Edition, 1996), and Glen R. Hanson Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol II, 1196-1221 (A. R. Gennaro, Ed. 19th Ed. 1995), которые включены в данное описание во всей их полноте посредством ссылки.

5 В некоторых вариантах воплощения соединения данного изобретения могут быть составлены в фармацевтическую дозированную форму в комбинации с лекарственными средствами против мигрени. Лекарственные средства против мигрени включают, но не ограничиваются ими, алпипроприд, дигидроэрготамин, доласетрон, эргокорнин, эргокорнинин, эргокриптин, эргот, эрготамин, флумедроксона ацетат, фоназин, лизурид, 10 ломеризин, метисергид оксеторон, пизотилин и их смеси.

Другое терапевтическое средство может быть также адъювантом для снижения потенциальных побочных эффектов, например, противорвотное средство. Подходящие противорвотные средства включают, но не ограничиваются ими, метоклопромид, домперидон, прохлорперазин, прометазин, хлорпромазин, тримеобензамид, ондансетрон, 15 гранисетрон, гидроксизин, ацетиллейцинмоноэтаноламин, ализаприд, азасетрон, бензхинамид, биетанаутин, бромоприд, буклизин, клебоприд, циклизин, дименгидринат, дифенидол, доласетрон, меклизин, металлатал, метопимазин, набилон, оксиперндил, пипамазин, скополамин, сулпирид, тетрагидроканнабинолс, тиетилперазин, тиопроперазин, трописетрон и их смеси.

20 В некоторых вариантах воплощения соединения данного изобретения могут быть составлены в фармацевтическую дозированную форму в комбинации с β -адренергическими блокаторами. Подходящие β -адренергические блокаторы включают, но не ограничиваются ими, ацебутолол, алпренолол, амосулабол, аротинолол, атенолол, бефунолол, бетаксоллол, бевантолол, бисопролол, бипиндолол, букумолол, буфетолол, 25 буфуролол, бунитролол, бупранолол, бутидрина гидрохлорид, бутофилолол, каразолол, картеолол, карведилол, целипролол, цетамолол, клоранолол, дилевалола, эпанола, эсмолол, инденолол, лабеталола, левобунолол, мепиндола, метипранолол, метопролол, мопролол, надолол, надоксоллол, небивалола, нифеналола, нипрадилола, окспренолол, пенбутолол, пиндола, практолол, пронеталола, пропранолола, соталола, сулфиналола, 30 талинолол, тертатолола, тилисоллола, тимолола, толипролола и ксибенолола.

В некоторых вариантах воплощения соединения данного изобретения могут быть составлены в фармацевтическую дозированную форму в комбинации с противосудорожными средствами. Подходящие противосудорожные средства включают, но не ограничиваются ими, ацетилфенетурид, албутоин, алоксидон, аминоклутетимид, 4- 35 аминокс-3-гидроксимасляную кислоту, атролактамид, беклаамид, бурамат, кальция бромид, карбамазепин, цинромид, клонетиазол, клоназепам, децимемид, диетатион, диметатион, доксенитроин, этеробарб, этадион, этосуксимид, этотион, фелбамат, флуорезон, габапентин, 5-гидрокситриптофан, ламотригин, магния бромид, магния сульфат, мефенитоин, мефобарбитал, метарбитал, мететион, метсуксимид, 5-метил-5-(3- 40 фенантрил)гидантоин, 3-метил-5-фенилгидантоин, наркобарбитал, ниметазепам, нитразепам, окскарбазепин, параметатион, фенацетид, фенетарбитал, фенетурид, фенобарбитал, фенсуксимид, фенилметилбарбитуровую кислоту, фенитоин, натрия фетенилат, калия бромид, прегабалин, примидон, прогабид, натрия бромид, соланум, стронция бромид, суклофенид, султиам, тетрантоин, тиагабин, топирамат, триметгатион, 45 валпроевую кислоту, валпромид, вигабатрин и зонисамид.

В некоторых вариантах воплощения соединения данного изобретения могут быть составлены в фармацевтическую дозированную форму в комбинации с антидепрессантами. Подходящие антидепрессанты включают, но не ограничиваются ими, бинедалин, кароксазон, циталолам, диметазан, фенкамин, индалпин, инделоксазина 50 гидрохлорид, нефопам, номифензин, окситриптан, оксипертин, пароксетин, сертралин, тиазесим, тразодон, бенмоксин, ипроклозид, ипрониазид, изоцарбоксазид, ниаламид, октамоксин, фенелзин, котинин, ролициприн, ролилам, мапротилин, метрелиндола, миансерин, миртазепин, адиназола, амитриптилин, амитриптилиноксид, амоксапин,

бутриптилин, кломипрамин, демексиптилин, дезипрамин, дибензепин, диметакрин, дотиепин, докседин, флауацизин, имипрамин, имипрамин N-оксид, иприндол, лофепрамин, мелитрацен, метапрамин, нортриптилин, ноксиптилин, опипрамол, пизотилин, пропизепин, протриптилин, хинупрамин, тианептин, тримипрамин, адрафинил, бенактизин, бупропион, 5 бутациетин, диоксадрол, дулоксетин, этоперидон, фебарбамат, фемоксетин, фенпентадиол, флуоксетин, флувоксамин, гематопорфирин, гиперидин, левофациетоперан, медифоксамин, милнаципран, минапран, моклобемид, нефазодон, оксафлоран, пибералин, пролинтан, пирисулцидеанол, ритансерин, роксиндол, рубидия хлорид, сулпирид, тандоспирон, тозалинон, тофенацин, толорксатон, транилципромин, L-триптофан, венлафаксин, 10 вилорксазин и зимелдин.

В некоторых вариантах воплощения соединения данного изобретения могут быть составлены в фармацевтическую дозированную форму в комбинации с блокаторами Ca²⁺-каналов. Подходящие блокаторы Ca²⁺-каналов включают, но не ограничиваются ими, 15 бепридил, клентиазем, дилтиазем, фендилин, галлопамил, мибефрадил, прениламин, семотиадил, теродилин, верапамил, амлодипин, аранидипин, барнидипин, бенидипин, цилнидипин, эфонидапин, элгодипин, фелодипин, исадипин, лацидипин, лерканидипин, манидипин, никардипин, нифедипин, нилвадипин, нимодипин, нисолдипин, нитрендипин, циннаризин, флунаризин, лидофлазин, ломеризин, бенцицлан, этафенон, фантофарон и перексипин.

В некоторых вариантах воплощения соединения данного изобретения могут быть составлены в фармацевтическую дозированную форму в комбинации с 20 противоопухолевыми средствами. Подходящие противоопухолевые средства включают, но не ограничиваются ими, ацивирин; акларубин; акидозол гидрохлорид; акронин; адозелесин; алдеслейкин; алтретамин; амбомицин; аметантрона ацетат; аминоклутетимид; 25 амсакрин; анастрозол; антрамицин; аспарагиназу; асперлин; азацитидин; азетеп; азотомидин; батимастат; бензодепа; бикалутамид; бисантрена гидрохлорид; биснафид димезилат; бизелесин; блеомицина сульфат; бреквинар натрий; бропиримин; бусульфид; кактиномицин; калустерон; карацемид; карбетимер; карбоплатин; кармустин; карубицина гидрохлорид; карзелесин; цедефингол; хлорамбуцил; циролемицин; цисплатин; кладрибин; 30 кризотол мезилат; циклофосфамид; цитарабин; дакарбазин; дактиномицин; даунорубицина гидрохлорид; децитабин; дексормеплатин; дезагуанин; дезагуанина мезилат; диазихон; доцетаксел; доксорубин; доксорубицина гидрохлорид; дролоксифен; дролоксифена цитрат; дромостанолон пропионат; дуазомидин; эдотрексат; эфлорнитина гидрохлорид; элзамитруцин; энлоплатин; энпромаг; эпипропидин; эпирубицина 35 гидрохлорид; эрбулозол; эсрубицина гидрохлорид; эстрамустин; эстрамустина фосфат натрия; этанидазол; этопозид; этопозид фосфат; этоприн; фадрозол гидрохлорид; фазарабин; фенретинид; флоксуридин; флударабина фосфат; фторурацил; флуорцитабин; фосхидон; фостриecin натрия; гемцитабин; гемцитабина гидрохлорид; гидроксимочевину; идарубицина гидрохлорид; ифосфамид; илмофосин; интерлейкин II (включая 40 рекомбинантный интерлейкин II или rIL2), интерферон альфа-2а; интерферон альфа-2b; интерферон альфа-n1; интерферон альфа-n3; интерферон бета-1а; интерферон гамма-1b; ипроплатин; иринотекана гидрохлорид; лантеотида ацетат; летрозол; леупролида ацетат; лиарозол гидрохлорид; лометрексол натрия; ломустин; лосоксантрона гидрохлорид; масопрокол; маитанзин; мехлортамина гидрохлорид; мегестрола ацетат; меленгестрола 45 ацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; натрия метотрексат; метоприн; метуредеп; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомалцин; митомицин; митоспер; митотан; митоксантрона гидрохлорид; микофеноловую кислоту; нокадазол; ногамицин; ормеплатин; оксисуран; паклитаксел; пегаспаргаз; пелиомицин; пентамустин; пепломицина сульфат; перфосфамид; пипоброман; пипосульфид; пироксантрона 50 гидрохлорид; плицамицин; племестан; порфирин натрия; порфирамицин; преднимустин; прокарбазина гидрохлорид; пуромидин; пуромидина гидрохлорид; пирозофури; рибоприн; роглетимид; сафингол; сафингола гидрохлорид; семустин; симтразен; натрия спарфосат; спарсомицин; спирогермания гидрохлорид; спироустин; спироплатин; стрептонигрин;

стрептозоцин; сулофенур; тализомицин; текогалан натрий; тегафур; телоксантрона гидрохлорид; темопорфин; тенипозид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотепа; тиазофурин; тирапазамин; торемифена цитрат; трестолон ацетат; трицирибина фосфат; триметрексат; триметрексата глукуронат; трипторелин; тубулозола гидрохлорид;

5 урацил иприт; уредепа; вапреотид; вертепорфин; винбластина сульфат; винкристина сульфат; виндесин; виндесина сульфат; винпидина сульфат; винглицината сульфат; винлеуросина сульфат; винорелбина тартрат; винросидина сульфат; винзолидина сульфат; ворозол; зениплатин; зиностатин; зорубина гидрохлорид. Другие противоопухолевые средства включают, но не ограничиваются ими: 20-эпи-1,25 дигидроксивитамин D3; 5-

10 этинилурацил; абиратерон; акларубицин; ацилфулвен; адеципенол; адозелесин; алдеслейкин; антагонисты ALL-TK; алтретамин; амбамустин; амидокс; амифостин; аминоклевулиновую кислоту; амрубицин; амсакрин; анагредид; анастрозол; андрографолид; ингибиторы ангиогенеза; антагонист D; антагонист G; антареликс; анти-дорсализирующий морфогенетический белок-1; антиандроген, средство против карциномы простаты;

15 антиэстроген; антинопластон; антисмысловые олигонуклеотиды; афидиколина глицинат; генные модуляторы апоптоза; регуляторы апоптоза; апуриновую кислоту; ara-CDP-DL-PTBA; аргининдезаминазу; асулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатирозин; производные баккатина III; баланол; батимастат; BCR/ABL антагонисты; бензохлорины;

20 бензоилстауропорин; производные бета-лактама; бета-алетин; бетакламицин B; бетулиновую кислоту; ингибитор bFGF; бикалутамид; бисантрен; бисазиридинилспермин; биснафид; бистратен A; бизелесин; брефлат; бропиримин; будотитан; бутионин сульфоксимин; калципотриол; калфостин C; производные камптотецина; канарипокс IL-2; капецитабин; карбоксамидаминотриазол; карбоксиамидотриазол; CaRest M3; CARN 700;

25 ингибитор, полученный из хряща; карзелезин; ингибиторы казеинкиназы (ICOS); кастаноспермин; цекропин B; цетрореликс; хлорины; хлорохиноксалина сульфонамид; цикапрост; цис-порфирин; кладрибин; аналоги кломифена; клотримазол; коллисмидин A; коллисмидин B; комбретастантин A4; аналоги комбретастантина; конагенин; крамбесцидин 816; криснатол; криптофицин 8; производные криптофицина A; курацин A;

30 циклопентантрахиноны; циклоплатам; ципемидин; цитарабина оксифосфат; цитолитический фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабин; дегидродидемнин B; деслорелин; дексаметазон; дексифосфамид; дексразоксан; дексверапамил; диазихион; дидемнин B; дидокс; диэтилнорспермин; дигидро-5-азацитидин; дигидротаксол, 9-; диоксамицин; дифенилспиромустин; доцетаксел; докозанол; доласетрон; доксифлуридин; дролоксифен;

35 дронабинол; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эделфозин; эдреколомаб; эфлорнитин; элемен; эмитефур; эпирубицин; эпистерид; аналог эстрамустина; агонисты эстрогена; антагонисты эстрогена; этанидазол; этопозида фосфат; экземестан; фадрозол; фазарабин; фенретинид; филграстим; финастерид; флавопиридол; флезеластин; флуастерон; флударабин; флуородауноруницина гидрохлорид; форфенимекс; форместан; фостриецин;

40 фотемустин; гадолиния тексафирин; галлия нитрат; галоцитабин; ганиреликс; ингибиторы желатиназы; гемцитабин; ингибиторы глутатиона; гепсулфам; герегулин; гексаметилен бисацетамид; гиперидин; ибандроновую кислоту; идарубицин; идоксифен; идрамантон; илмофосин; иломастат; имидазоакридоны; имихимод; иммуностимулирующие пептиды; ингибитор рецептора инсулино-подобного фактора-1; агонисты интерферона;

45 интерфероны; интерлейкины; иобенгуан; иододоксорибицин; ипомеанол, 4-; ироплакт; ирсогладин; изобенгазол; изогомогаликондрин B; итасетрон; джасплакинолид; кагалалид F; ламелларин-N триацетат; ланреотид; лейнамицин; ленограстим; лентинана сульфат; лептолстатин; летрозол; фактор, ингибирующий лейкемию; лейкоцит альфа интерферон; леупролид+эстроген+прогестерон; лейпрорелин; левамизол; лиарозол; линейный аналог полиамина; липофильный дисахаридный пептид; липофильные платиновые соединения;

50 лиссоклинамид 7; лобоплатин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лосоксантрон; ловастантин; локсорибин; луртотекан; лутетия тексафирин; лизофиллин; литические пептиды; майтанзин; манностатин A; маримастат; масопротект; маспин; ингибиторы

матрилизина; матричные ингибиторы металлопротеиназы; меногарил; мербарон; метерелин; метиониназа; метоклопрамид; ингибитор MIF; мифепристон; милтефозин; миримостим; несовпадающую двухцепочечную РНК; митогуазон; митолактол; аналоги митомицина; митонафид; митотоксиновый фактор роста фибробластов-сапорин;

5 митоксантрон; мофаротен; молграмостим; моноклональное антитело, хорионический гонадотрофин человека; монофосфорил липид А+ миобактериальный мембранный клеточный препарат sk; мопидамол; ингибитор гена сопротивляемости множеству лекарственных средств; терапевтическое средство подавления множества опухолей-1; горчичное противораковое средство; микапероксид В; экстракт микобактериальных

10 клеточных мембран; мириапорон; N-ацетилдиналин; N-замещенные бензамиды; нафарелин; нагрестип; налоксон+пентазоцин; напавин; нафтерпин; нартограстим; недаплатин; неморубицин; неридроновую кислоту; нейтральную эндопептидазу; нилутамид; низамицин; модуляторы окиси азота; нитроксидный антиоксидант; нитруллин; Об-бензилгуанин; октреотид; окиценон; олигонуклеотиды; онапристон; ондансетрон;

15 ондансетрон; орацин; пероральный индуктор цитокинов; ормаплатин; озатерон; оксалиплатин; оксауномицин; паклитаксел; аналоги паклитаксела; производные паклитаксела; палауамин; пальмитоилпризоксин; памидроную кислоту; панакситриол; паномифен; парабактин; пазеллиптин; пегаспаргаз; пелдезин; пентосан полисульфат натрий; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамид; периллиловый спирт;

20 феназиномицин; фенилацетат; ингибиторы фосфатазы; пицибанил; пилокарпина гидрохлорид; пирарубицин; пиритрексим; плацетин А; плацетин В; ингибитор активатора плазминогена; комплекс платины; соединения платины; комплекс платина-триамин; натрия порфимер; порфирамицин; преднизон; пропилбис-акридон; простагландин J2; ингибиторы протеасомы; иммунный модулятор на основе белка А; ингибитор протеинкиназы С;

25 ингибиторы протеинкиназы С, микроалгал; ингибиторы протеинтирозинфосфатазы; ингибиторы пуриннуклеозидфосфорилазы; пурпурины; пиразолоакридин; пиридоксильированный конъюгат гемоглобина-полиоксиэтилена; антагонисты raf; релтитрексед; рамосетрон; ингибиторы фарнезилпротеинтрансферазы ras; ингибиторы ras; ингибитор ras-GAP; деметилированный ретеллиптин; этидронат рения Re 186; ризоксин;

30 рибозимы; RII ретинамид; роглетимид; рохитукин; ромуртид; рохинимекс; рубигинон B1; рубоксил; сафингол; сайнтопин; SarCNU; саркофитол А; сарграмостим; миметики Sdi 1; семустин; производный ингибитор 1 старения; смысловые олигонуклеотиды; ингибиторы трансдукции сигнала; модуляторы трансдукции сигнала; одноцепочечный белок связывания антигена; сизофиран; собузоксан; борокаптат натрия; фенилацетат натрия; солверол;

35 белок связывания соматомедина; сонермин; спарфозиновую кислоту; спикамицин D; спиромустин; спленопентин; спонгистатин 1; схиаламин; ингибитор стволовой клетки; ингибиторы деления стволовой клетки; стипиамид; ингибиторы стромелизина; сулфинозин; суперактивный вазоактивный кишечный пептидный антагонист; сурадиста; сурамин; свейнзонин; синтетические гликозаминогликаны; таллимустин; тамоксифена метиодид;

40 таурумустин; тазаротен; текогаланнатрий; тегафур; теллурапирилий; ингибиторы теломеразы; темопорфин; темозоломид; тенипозид; тетрахлородекаоксид; тетразомин; талибластин; тиокоралин; тромбопоиэтин; миметики тромбопоиэтина; тималфазин; агонист рецептора тимопоиэтина; тимотринан; тироидный стимулирующий гормон; этилолова этиопурпурин; тирапазамин; титаноцена бихлорид; топсентин; торемифен;

45 полипотенциальный фактор стволовых клеток; ингибиторы трансляции; третиноин; триацетилауридин; трицирибин; триметрексам; трипторелин; трописетрон; туростерид; ингибиторы тирозинкиназы; тирфостины; ингибиторы UBC; убенимекс; ингибитор урогенитального синус- фактора роста; антагонисты рецептора урокиназы; вапреотид; вариолин В; векторную систему, эритроцитгенную терапию; веларезол; верамин; вердины;

50 вертепорфин; винорелбин; винксалтин; витаксин; ворозол; занотерон; зениплатин; зиласкорб и зиностатин стималамер.

Соединения данного изобретения и другие терапевтические средства могут действовать аддитивно или, более предпочтительно, синергически. В предпочтительном воплощении

композицию, содержащую соединения данного изобретения, вводят одновременно с введением другого терапевтического средства, которое может быть частью этой же самой композиции или композиции, отличной от той, которая содержит соединения данного изобретения. В другом воплощении композицию, содержащую соединения данного изобретения, вводят до или после введения другого терапевтического средства.

В случае введения соединений данного изобретения млекопитающим, например, пероральным, парентеральным или местным путем, можно использовать дозировку в пределах от примерно 0,01 мг/кг до примерно 3000 мг/кг веса тела пациента в день, предпочтительно от примерно 0,01 мг/кг до примерно 1000 мг/кг веса тела в день, которую вводят однократно или отдельными дозами. Однако дозировку необходимо менять в зависимости от веса и физического состояния (например, функции печени и почек) субъекта, подвергающегося лечению, причиненного страдания, тяжести симптомов, способа введения, частоты приема доз, наличия любых вредных побочных эффектов и, среди прочего, конкретного используемого соединения.

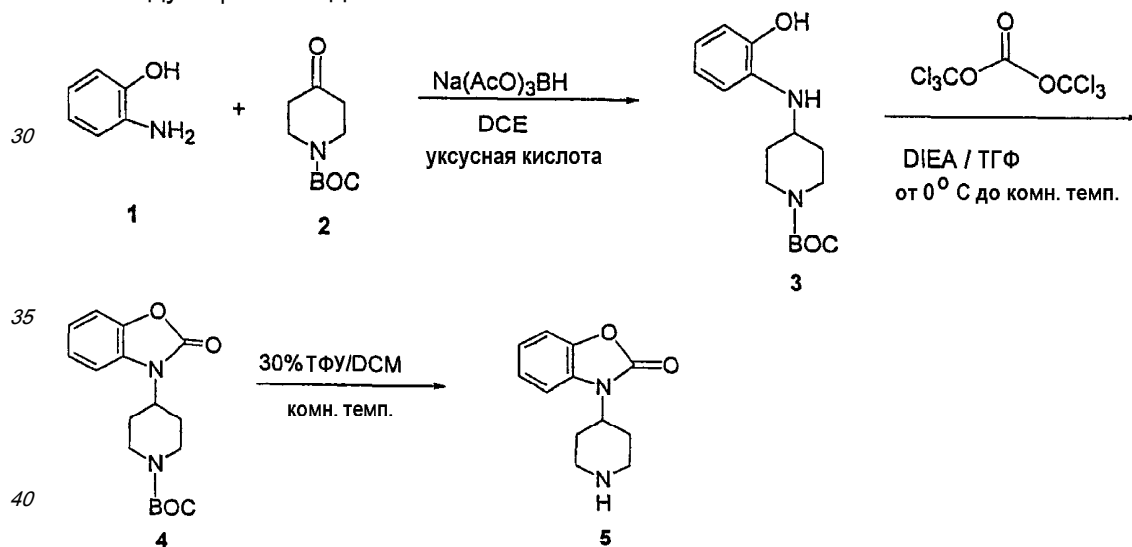
Соединения данного изобретения предпочтительно обладают аффинностью связывания K_i в отношении рецептора ORL1 человека примерно 500 нМ или менее; 100 нМ или менее; 50 нМ или менее; 20 нМ или менее или 5 нМ или менее. Аффинность связывания K_i может быть измерена специалистом в данной области при помощи анализа с использованием мембран из рекомбинантных клеток HEK-293, экспрессирующих рецептор, подобный опиоидному рецептору человека, (ORL1), как описано ниже.

Следующие примеры иллюстрируют различные аспекты данного изобретения и никоим образом не претендуют на его ограничение.

Пример 1

Синтез головных групп бензоксазолон

Головные группы в соответствии с данным изобретением синтезировали в соответствии со следующей методикой:



Методика

К смеси соединений 1 (1,09 г, 10 ммоль), 2 (1,99 г, 10 ммоль) и уксусной кислоты (0,60 г, 10 ммоль) в 50 мл дихлорэтана добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,97 г, 14 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через целит и добавляли 1N NaOH (50 мл), чтобы погасить реакцию. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические слои сушили над K_2CO_3 , фильтровали и выпаривали в вакууме с получением соединения 3 в виде твердого вещества коричневого цвета (2,75 г, выход: 94%).

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,20-1,60 (м, 11H), 2,00 (дд, 2H), 2,9 (м, 2H), 3,40 (м, 1H), 4,00 (м, 2H), 6,60-6,85 (м, 4H).

К охлажденному льдом раствору неочищенного соединения 3 (12,0 г, 40 ммоль) и DIEA

(20,8 мл, 120 ммоль) в 200 мл ТГФ добавляли раствор трифосгена (4,32 г, 14,4 ммоль) в 200 мл ТГФ. После завершения добавления ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Твердые вещества отфильтровывали и
 5 фильтрат выпаривали в вакууме. Оставшееся коричневое масло растворяли в EtOAc и промывали насыщенным водным K₂CO₃. Органическую фазу сушили над K₂CO₃, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением красного масла, которое фильтровали через колонку с силикагелем, элюируя смесью 5% Et₃N, 25% EtOAc и 70% гексана. Отобранные фракции объединяли и растворитель выпаривали в вакууме с получением
 10 коричневого твердого вещества, которое кристаллизовали из EtOAc с получением чистого соединения 4 (10,0 г, выход: 78%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,50 (с, 9H), 1,85 (д, 2H), 2,25 (м, 2H), 2,85 (м, 2H), 4,20-4,45 (м, 3H), 7,00-7,25 (м, 4H).

Раствор соединения 4 (4,0 г, 17,2 ммоль) в смеси 30% ТФУ/дихлорметан (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель выпаривали в
 15 вакууме и к маслянистому остатку добавляли насыщенный водный раствор K₂CO₃. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3 x 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над K₂CO₃, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Хроматография на силикагеле с элюированием смесью 10% Et₃N, 60% EtOAc и 30% гексана давала соединение 5 в виде твердого
 20 вещества желтого цвета (1,82 г, выход: 66%).

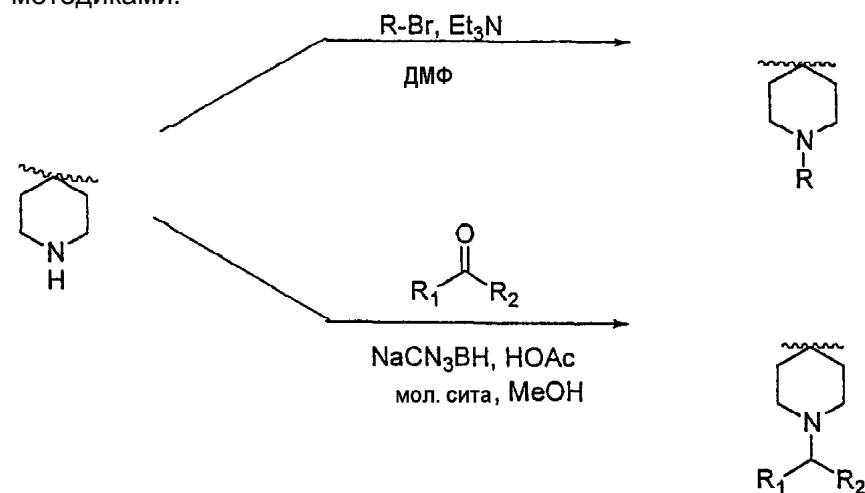
МС: m/z 450

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,75-2,10 (м, 3H), 2,30 (д, 2H), 2,80 (м, 2H), 3,20 (м, 2H), 4,25 (м, 1H), 7,00-7,25 (м, 4H).

Пример 2

Присоединение концевых групп

Концевые группы присоединяли к головным группам в соответствии со следующими методиками:



Основная методика для алкилирования:

К раствору амина (1 экв.) и триэтиламина (1 экв.) в диметилформамиде одной порцией добавляли 1 экв. алкилбромид или хлорида. Смесь перемешивали и нагревали при 80°C
 45 в течение ночи. ТСХ показывала завершение реакции. Реакцию гасили добавлением воды с последующим доведением pH до 10 с помощью 1N NaOH. Смесь дважды экстрагировали Et₂O. Объединенные органические экстракты сушили над карбонатом калия и растворитель выпаривали, последующей хроматографией получали чистый продукт.

Основная методика для восстановительного аминирования:

К смеси кетона или альдегида (1 экв.), амина (1 экв.) и уксусной кислоты (1 экв.) в метаноле одной порцией добавляли цианоборгидрид натрия (1,4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показывала завершение
 50 реакции. Реакцию гасили добавлением воды с последующим доведением pH до 10 с

помощью 1N NaOH. Смесь дважды экстрагировали Et₂O. Объединенные органические экстракты сушили над карбонатом калия и растворитель выпаривали, последующей хроматографией получали чистый продукт.

Следующие соединения получали присоединением концевых групп, используя

5 описанные основные методики:

3-[1-(нафт-2-илметил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он

3-[1-(нафт-1-илметил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он

3-[1-(п-фенилбензил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он

3-[1-(п-бензилоксибензил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он

10 3-[1-(п-цианобензил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он

МС: m/z 334,4 (M+1)

3-[1-(3,3-дифенилпропил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он

3-[1-[4,4-бис-(4-фторфенил)бутил]-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он

МС: m/z 463,6 (M+1)

15 3-[1-(2-фенилэтил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он

3-[1-(циклооктилметил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он

ЖХ: 100%

МС: m/z 343,6 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,25 (м, 2H), 1,40-1,7 (м, 17H), 2,10 (м, 4H), 3,10 (м, 2H),

20 4,20 (м, 1H), 7,10-7,20 (4H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 26,02, 26,87, 27,55, 29,27, 31,23, 35,31, 53,39, 53,70, 66,28, 110,45, 110,51, 122,45, 123,96, 130,45, 143,08, 154,51.

3-[1-(1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он

ЖХ: 100%

25 МС: m/z 349,6 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,70 (м, 1H), 2,00 (шир., 2H), 2,10 (шир., 1H), 2,40 (м, 4H),

2,90 (м, 5H), 3,10 (м, 2H), 4,20 (м, 1H), 7,10-7,30 (м, 8H).

3-[1-(5-метилгекс-2-ил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он

ЖХ: 100%

30 МС: m/z 317,4 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 0,90 (д, 6H), 1,00 (д, 3H), 1,20 (м, 3H), 1,50-1,60 (м, 4H),

1,80 (м, 2H), 2,20-2,60 (м, 5H), 2,90 (шир., 2H), 4,2 (м, 1H), 6,90-7,30 (м, 4H).

3-[1-(10,11-дигидро-5H-дибензо[a,d]циклогептен-5-ил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он

35 ЖХ: 96,4%

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,80 (дд, 2H), 2,00 (дт, 2H), 2,30 (дкв, 2H), 2,80-2,95 (м, 4H),

4,01 (с, 1H), 4,05-4,22 (м, 3H), 7,05-7,25 (м, 12H).

3-[1-(4-пропилциклогексил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он

МС: m/z 343,0

40 3-[1-(норборнан-2-ил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он

ЖХ: 97%

МС: m/z 313,41 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 0,90 (м, 1H), 1,30-2,50 (м, 17H), 3,20 (м, 2H), 4,3 (м, 1H), 6,90-

45 7,30 (м, 4H).

3-[1-(декагидро-2-нафтил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он

МС: m/z 355,4

3-[1-(3,3-диметил-1,5-диоксаспиро[5,5]ундека-9-ил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он

МС: m/z 401,3

50 3-[1-[4-(1-метилэтил)циклогексил]-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он

МС: m/z 343,0

3-[1-(1,3-дигидроинден-2-ил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он

ЖХ: 100%

МС: m/z 335,4 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,90 (м, 1H), 2,40 (м, 2H), 2,50 (м, 2H), 2,90 (м, 2H), 3,10-3,40 (м, 6H), 4,20 (м, 1H), 7,10-7,30 (м, 8H).

3-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он

ЖХ: 100%

МС: m/z 329,2 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,40-2,00 (м, 16H), 2,40-2,65 (м, 4H), 2,80 (м, 1H), 3,05 (м, 2H), 4,25 (м, 1H), 7,10-7,40 (м, 4H).

Другие соединения, охватываемые формулой (I) или (IA) данного изобретения, могут быть синтезированы по аналогичным методикам.

Пример 3

Аффинность в отношении ноцицептина на рецепторе ORL1 для предпочтительных соединений определяли, используя следующий анализ.

Мембраны рекомбинантных клеток HEK-293, экспрессирующих рецептор, подобный опиоидному рецептору человека, (ORL1), (Receptor Biology), получали путем лизирования клеток в охлажденном льдом гипотоническом буфере (2,5 mM MgCl₂, 50 mM HEPES, pH 7,4) (10 мл/10 см чашка Петри) с последующей гомогенизацией с использованием гомогенизатора ткани/тефлонового пестика. Мембраны собирали центрифугированием при 30000 x g в течение 15 мин при 4°C и осадок после центрифугирования ресуспендировали в гипотоническом буфере до конечной концентрации 1-3 мг/мл. Концентрации белка определяли с использованием реагента для анализа белка BioRad с бычьим сывороточным альбумином в качестве стандарта. Аликвоты мембран рецептора ORL1 хранили при -80°C.

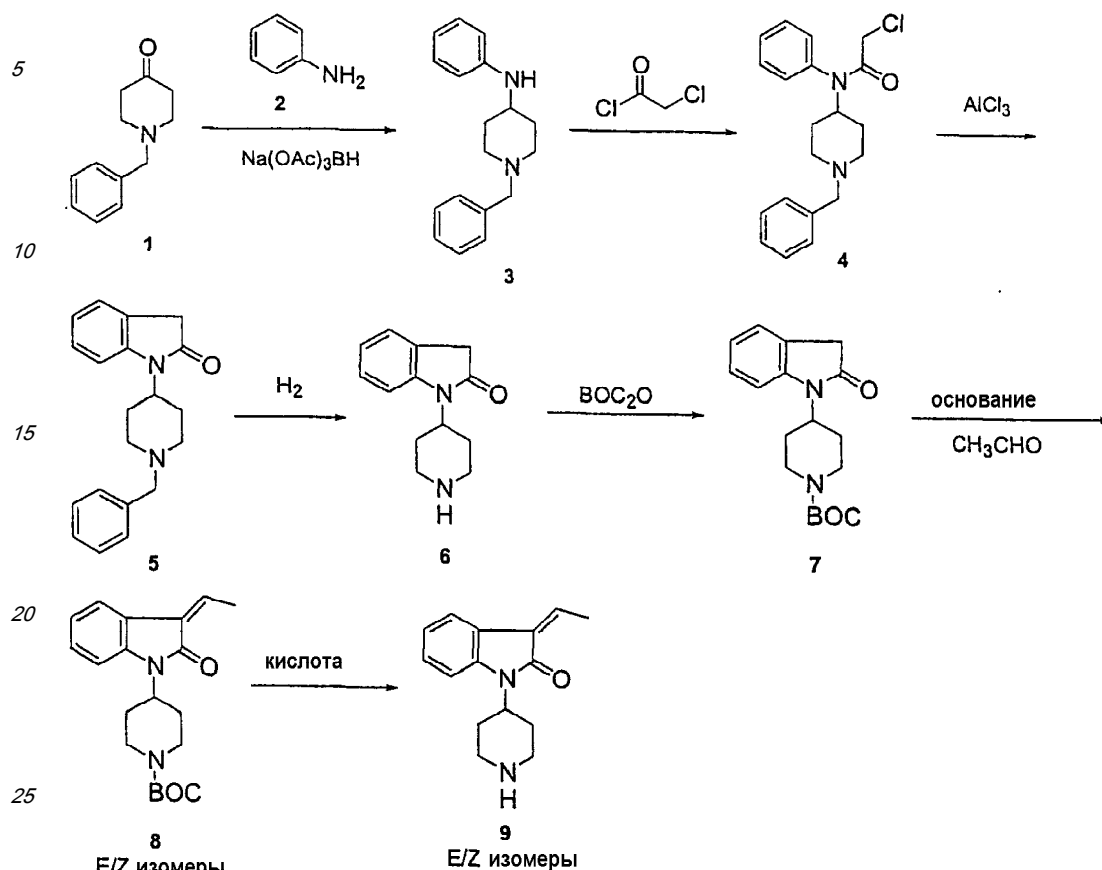
Анализ функционального связывания SGTPgS проводили следующим образом. Раствор мембран ORL1 получали последовательным добавлением конечных концентраций 0,066 мг/мл мембранного белка ORL1, 10 мг/мл сапонины, 3 mM GDP и 0,20 nM [³⁵S]GTPgS к связывающему буферу (100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 20 mM HEPES, pH 7,4) на льду. Полученный мембранный раствор (190 мл/лунка) переносили в 96-луночные полипропиленовые планшеты, содержащие 10 мл 20x концентрированных исходных растворов агониста, полученных в ДМСО. Планшеты инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре при встряхивании. Реакции обрывали быстрым фильтрованием на 96-луночных фильтровальных планшетах Unifilter GF/B (Packard) с использованием 96-луночного харвестера ткани (Brandel) с последующими тремя фильтровальными промывками 200 мл охлажденного на льду связывающего буфера (10 mM NaH₂PO₄, 10 mM Na₂HPO₄, pH 7,4). Фильтровальные планшеты затем сушили при 50°C в течение 2-3 часов. Добавляли пятьдесят мл/лунка коктейля для сцинтилляционного счета (BetaScint; Wallac) и планшеты считывали в Packard Top-Count в течение 1 мин/лунка.

Данные анализировали с использованием аппроксимации кривой функциональной зависимости в GraphPad PRISMO, v.3.0, и результаты представлены в таблице 1 ниже:

ТАБЛИЦА 1 Аффинность в отношении ноцицептина	
Соединение	вычисл. K _i (нМ)
3-[1-(нафт-2-илметил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он	3030
3-[1-(нафт-1-илметил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он	370
3-[1-(п-фенилбензил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он	>10000
3-[1-(п-бензилоксибензил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он	2173
3-[1-(п-цианобензил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он	>10000
3-[1-(3,3-дифенилпропил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он	726
3-[1-[4,4-бис-(4-фторфенил)бутил]-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он	3070
3-[1-(2-фенилэтил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он	7087
3-[1-(циклооктилметил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он	64
3-[1-(1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он	93
3-[1-(5-метилгекс-2-ил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он	60
3-[1-(10,11-дигидро-5H-дибензо[a,d]циклопентен-5-ил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он	>10000
3-[1-(3,3-диметил-1,5-диоксаспиро[5,5]ундека-9-ил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он	>10000
3-[1-(1,3-дигидроинден-2-ил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он	512
3-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-2H-бензоксазол-2-он	16

Пример 4

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ИНДОЛЬНЫХ ГОЛОВНЫХ ГРУПП



Методика

К смеси соединений 2 (23,3 г, 0,25 моль), 1 (43,7 г, 0,25 моль), уксусной кислоты (15 г, 0,25 моль) и молекулярных сит (15 г) в 500 мл дихлорэтана добавляли одной порцией триацетоксиборгидрид натрия (74,2 г, 0,35 моль) и смесь перемешивали в течение ночи. Молекулярные сита отфильтровывали и добавляли 1N NaOH (500 мл), чтобы погасить реакцию. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 300 мл). Объединенные органические экстракты сушили над K_2CO_3 , фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения 3 в виде твердого вещества коричневого цвета, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

Соединение 3

^1H -ЯМР (CDCl_3): d 1,50 (м, 2H), 2,05 (м, 2H), 2,20 (шир.т, 2H), 2,85 (м, 2H), 3,30 (м, 1H), 3,52 (с, 2H), 6,60 (д, 2H), 6,70 (т, 1H), 7,20 (м, 2H), 7,25-7,40 (м, 5H).

К охлажденному льдом раствору неочищенного соединения 3 (0,25 моль, предполагаемый выход 100%) и DIEA (48,4 г, 0,38 моль) в 500 мл дихлорметана добавляли по каплям раствор хлорацетилхлорида (42,4 г, 0,375 моль). После завершения добавления ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме и остаток растворяли в дихлорметане. Органическую фазу промывали насыщенным водным K_2CO_3 , сушили над K_2CO_3 , фильтровали и растворитель удаляли в вакууме с получением коричневой смолы, которую фильтровали через колонку с силикагелем, элюируя смесью 10% Et_3N , 40% EtOAc и 50% гексана. Отобранные фракции объединяли и растворитель выпаривали в вакууме с получением коричневого твердого вещества, которое кристаллизовали из EtOAc с получением 42,2 г соединения 4 (49,2%, 2 стадии).

Соединение 4

^1H -ЯМР (DMCO): d 1,22 (м, 2H), 1,70 (шир., 2H), 2,00 (т, 2H), 2,80 (шир., 2H), 3,40

(с, 2H), 3,80 (с, 2H), 4,40 (м, 1H), 7,15-7,30 (м, 7H), 7,45 (м, 3H).

Смесь соединения 4 (42,2 г, 0,12 моль) и AlCl_3 (49,2 г, 0,369 моль) смешивали в колбе при быстром перемешивании. Смесь затем нагревали на масляной бане при 130°C. В течение нескольких минут твердые вещества расплавлялись и становились темной жидкостью, что сопровождалось выделением газа. После нагревания в течение 1 часа реакционную смесь немного охлаждали и, пока она все еще была подвижна, выливали в химический стакан, содержащий 500 мл ледяной воды. Раствор подщелачивали и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме с получением темного масла, которое фильтровали через колонку с силикагелем, элюируя смесью 10% Et_3N , 40% EtOAc и 50% гексана. Отобранные фракции объединяли и растворитель выпаривали в вакууме с получением соединения 5 в виде красного масла, которое при отверждении превращалось в твердое вещество бледного цвета (22,0 г, 58,5%).

Соединение 5

^1H -ЯМР (CDCl_3): d 1,70 (м, 2H), 2,17 (м, 2H), 2,50 (м, 2H), 3,05 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 4,33 (м, 1H), 7,00-7,40 (м, 9H).

К раствору соединения 5 (16,0 г, 0,052 моль) в 35 мл метанола добавляли $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (4,0 г). Полученную суспензию гидрировали при 50 ф/кв.дюйм в течение 12 часов при комнатной температуре. Раствор фильтровали через слой целита и слой промывали метанолом (2 x 20 мл). Выпаривание растворителя в вакууме давало соединение 6 в виде твердого вещества бледного цвета (11,2 г, 100%).

Соединение 6

ЖХ: 100%

МС: m/z 217 ($\text{M}+1$).

^1H -ЯМР (CDCl_3): d 1,75 (м, 3H), 2,35 (м, 2H), 2,75 (м, 2H), 3,25 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 4,33 (м, 1H), 7,00-7,30 (м, 4H).

К раствору соединения 6 (8,0 г, 37,0 ммоль) в 50 мл дихлорметана добавляли Et_3N (4,07 г, 40,7 ммоль) и BOC ангидрид (8,87 г, 40,7 ммоль). После перемешивания в течение 3 часов добавляли насыщенный водный K_2CO_3 и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 x 50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над K_2CO_3 , фильтровали и выпаривали в вакууме с получением коричневого масла, которое фильтровали через колонку с силикагелем, элюируя смесью 10% Et_3N , 40% EtOAc и 50% гексана. Отобранные фракции объединяли и растворитель выпаривали в вакууме с получением соединения 7 в виде не совсем белого твердого вещества (8,50 г, 73%).

Соединение 7

^1H -ЯМР (CDCl_3): d 1,50 (м, 9H), 1,70 (м, 2H), 2,20-2,50 (м, 2H), 2,80-3,00 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 4,20-4,50 (м, 3H), 6,90-7,60 (м, 5H).

К смеси соединения 7 (6,0 г, 19,0 ммоль) и ацетата натрия (2,58 г, 19,0 ммоль) в 150 мл метанола добавляли ацетальдегид (1,67 г, 38 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Растворитель выпаривали в вакууме с получением темного масла, которое фильтровали через колонку с силикагелем, элюируя смесью 10% Et_3N , 40% EtOAc и 50% гексана. Отобранные фракции объединяли и растворитель выпаривали в вакууме с получением соединения 8 в виде красного масла (5,90 г, 91%).

Соединение 8

ЖХ: 2 изомера в соотношении 2:1.

^1H -ЯМР (CDCl_3): (смесь 2 изомеров) d 1,50 (м, 9H), 1,70 (м, 2H), 2,20-2,50 (м, 6H), 2,60-3,00 (м, 2H), 4,20-4,50 (м, 3H), 6,90-7,60 (м, 5H).

Раствор соединения 8 (5,90 г, 17,2 ммоль) в смеси 30% ТФУ/дихлорметан (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель выпаривали в вакууме и к маслянистому остатку добавляли насыщенный водный K_2CO_3 . Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3 x 150 мл). Объединенные органические экстракты сушили над K_2CO_3 , фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Хроматография на силикагеле с элюированием смесью 10% Et_3N , 50% EtOAc и

40% гексана давала соединение 9 (E/Z изомеры) в виде желтой пены (3,60 г, 82%).

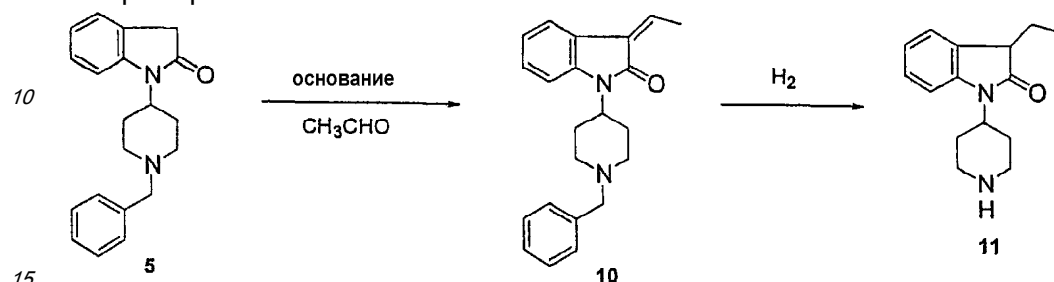
Соединение 9

ЖХ: 2 изомера в соотношении 2:1.

МС: m/z 243,1 (M+1).

¹H-ЯМР (CDCl₃): (смесь 2 изомеров) δ 0,85 (м, 1H), 1,50-2,00 (м, 4H), 2,20-2,50 (м, 5H), 2,60 (м, 1H), 3,10-3,50 (м, 2H), 4,30 (м, 1H), 6,90-7,60 (м, 5H).

Пример 5



К смеси соединения 5 (5,50 г, 18 ммоль) и ацетата натрия (2,45 г, 18 ммоль) в 150 мл метанола добавляли ацетальдегид (1,58 г, 36 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Растворитель выпаривали в вакууме с получением темного масла, которое фильтровали через колонку с силикагелем, элюируя смесью 10% Et₃N, 40% EtOAc и 50% гексана. Отобранные фракции объединяли и растворитель выпаривали в вакууме с получением соединения 10 в виде красного масла (5,90 г, 98%).

Соединение 10

ЖХ: 2 изомера в соотношении 2:1.

МС: m/z 333,2 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,70 (м, 2H), 2,17 (м, 2H), 2,30 (д, 3H), 2,50 (м, 2H), 3,05 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 4,33 (м, 1H), 7,00-7,40 (м, 9H), 7,6 (д, 1H).

К раствору соединения 10 (5,90 г, 17,7 ммоль) в 30 мл метанола добавляли Pd(OH)₂ (3,0 г). Полученную суспензию гидрировали при 50 ф/кв.дюйм в течение 12 часов при комнатной температуре. Раствор фильтровали через слой целита и слой промывали метанолом (2 x 20 мл). Выпаривание растворителя в вакууме давало твердое вещество бледного цвета, которое очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 10% метанола и 90% EtOAc, с получением соединения 11 в виде не совсем белого твердого вещества (2,02 г, 50%).

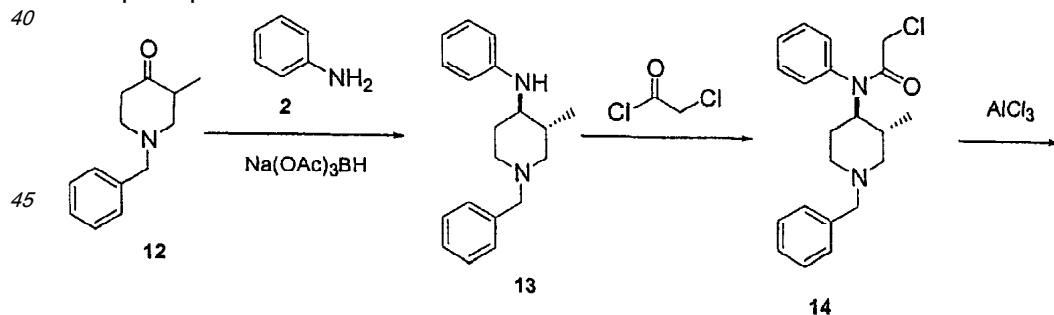
Соединение 11

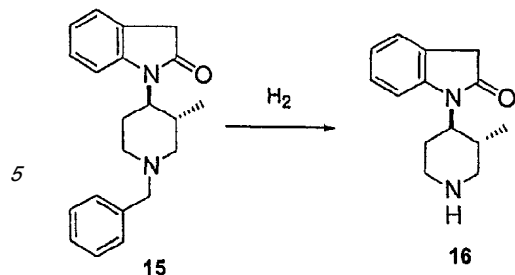
ЖХ: 97%

МС: m/z 245,2 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 0,85 (т, 3H), 1,26 (м, 2H), 2,00 (м, 2H), 2,43 (м, 2H), 2,90 (м, 2H), 3,3 (м, 2H), 3,4 (м, 1H), 4,4 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 7,15-7,30 (м, 3H).

Пример 6





Методика

10 Соединение 16 получали способом, аналогичным получению соединения 6.

Соединение 13

ЖХ: 89,4%

МС: m/z 281,2 (M+1)

1Н-ЯМР (смесь транс и цис)(CDCl₃): d 0,95 (м, 3H), 1,50-2,75 (м, 5H), 2,80-3,20 (м, 1H), 3,50 (м, 2H), 3,60 (minor)+3,70 (major) (два с, 2H), 6,55-6,80 (м, 2H), 7,05-7,45 (м, 8H).

15 Соединение 14

МС: m/z 357,2 (M+1)

1Н-ЯМР (смесь транс и цис)(CDCl₃): d 1,10 (м, 3H), 1,40-4,20 (м, 11H), 4,40 (м, 1H), 7,05-7,50 (м, 10H).

20 Соединение 15

ЖХ: 90,0%

МС: m/z 321,2 (M+1)

1Н-ЯМР (CDCl₃): d 1,20 (д, 3H), 1,75 (м, 1H), 2,10 (дт, 1H), 2,25 (шир., 1H), 2,30 (дд, 1H), 2,75 (дд, 1H), 3,05 (м, 1H), 3,20 (м, 1H), 3,50 (м, 4H), 4,10 (м, 1H), 6,99 (м, 2H), 7,23 (м, 3H), 7,37 (м, 4H).

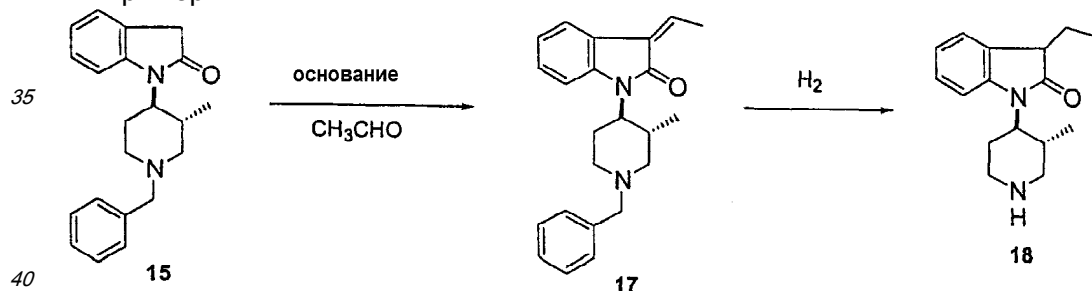
25 Соединение 16

ЖХ: 92,5%

МС: m/z 231,2 (M+1)

1Н-ЯМР (CDCl₃): d d 1,20 (д, 3H), 1,75 (м, 1H), 2,10 (дт, 1H), 2,25 (шир., 1H), 2,30 (дд, 1H), 2,75 (дд, 1H), 3,05 (м, 1H), 3,20 (м, 1H), 3,50 (м, 2H), 4,10 (м, 1H), 6,99 (м, 2H), 7,23 (м, 3H), 7,37 (м, 4H).

Пример 7



Методика

45 Соединение 18 получали способом, аналогичным получению соединения 11.

Соединение 17

МС: m/z 347,3 (M+1)

Соединение 18

ЖХ: 82,6%

МС: m/z 259,3 (M+1)

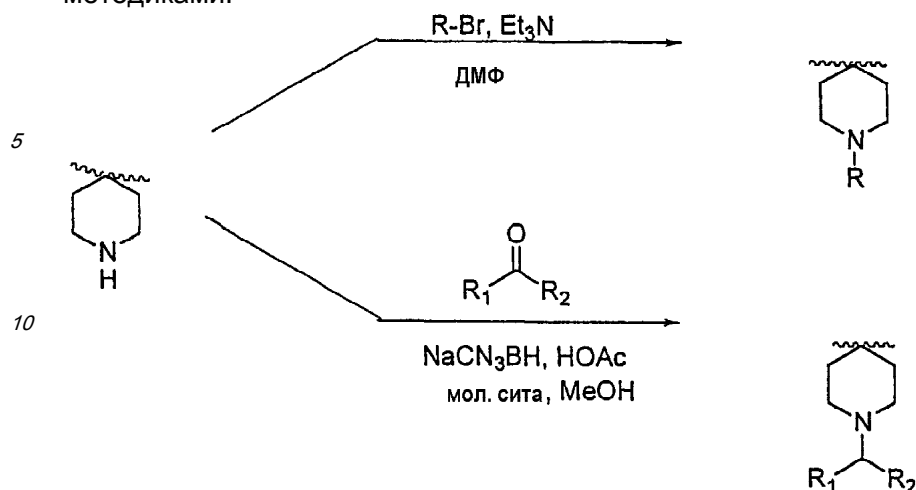
1Н-ЯМР (CDCl₃): d 0,80 (т, 3H), 1,20 (д, 3H), 2,00 (м, 2H), 2,30 (м, 1H), 2,65 (м, 1H), 2,82 (м, 1H), 3,15-3,25 (м, 1H), 3,32 (м, 1H), 3,45 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 4,25 (м, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,05 (т, 1H), 7,25 (м, 2H).

Пример 8

Присоединение концевых групп

Концевые группы присоединяли к головным группам в соответствии со следующими

методиками:



Основная методика для алкилирования:

К раствору амина (1 экв.) и триэтиламина (1 экв.) в диметилформамиде одной порцией добавляли 1 экв. алкилбромид или хлорида. Смесь перемешивали и нагревали при 80°C в течение ночи. ТСХ показывала завершение реакции. Реакцию гасили добавлением воды с последующим доведением pH до 10 с помощью 1N NaOH. Смесь дважды экстрагировали Et₂O. Объединенные органические экстракты сушили над карбонатом калия и растворитель выпаривали, последующей хроматографией получали чистый продукт.

Основная методика для восстановительного аминирования:

К смеси кетона или альдегида (1 экв.), амина (1 экв.) и уксусной кислоты (1 экв.) в метаноле одной порцией добавляли цианоборгидрид натрия (1,4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показывала завершение реакции. Реакцию гасили добавлением воды с последующим доведением pH до 10 с помощью 1N NaOH. Смесь дважды экстрагировали Et₂O. Объединенные органические экстракты сушили над карбонатом калия и растворитель выпаривали, последующей хроматографией получали чистый продукт.

Следующие соединения получали присоединением концевых групп, используя описанные основные методики:

1-[1-(нафт-1-илметил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он

МС: m/z 357,2 (M+1)

1-[1-(нафт-2-илметил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он

МС: m/z 357,3 (M+1)

1-[1-(п-фенилбензил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он

МС: m/z 383,2 (M+1)

1-[1-(3,3-бис(фенил)пропил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он

ЖХ: 98,7%

МС: m/z 411,2 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,65 (шир.д, 2H), 2,05 (шир.т, 2H), 2,30 (м, 4H), 2,45 (м, 2H), 3,02 (шир.д, 2H), 3,50 (с, 2H), 4,01 (т, 1H), 4,30 (м, 1H), 7,00 (т, 1H), 7,15-7,35 (м, 13H).

1-[1-(п-цианобензил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он

МС: m/z 332,2 (M+1)

1-[1-(п-бензилоксибензил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он

МС: m/z 413,3 (M+1)

1-[1-(1,2,3,4-тетрагидронафт-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он

ЖХ: 100%

МС: m/z 347,5 (M+1).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,70 (м, 3H), 2,10 (м, 1H), 2,40 (м, 4H), 2,90-3,00 (м, 5H), 3,10 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 4,3 (м, 1H), 7,00-7,30 (м, 8H).

1-[1-(5-метилгекс-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он

ЖХ: 100%

МС: m/z 315,4 (M+1).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 0,90 (м, 6H), 1,00 (м, 3H), 1,20 (м, 3H), 1,5-1,8 (м, 2H), 2,2-2,6 (м, 5H), 2,90 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 4,2 (м, 1H), 6,90-7,30 (м, 4H).

5 1-[1-(норборнан-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он

ЖХ: 97%

МС: m/z 311,41 (M+1).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 0,90 (м, 1H), 1,30-2,00 (м, 7H), 2,10-2,30 (м, 5H), 3,20 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 4,3 (м, 1H), 6,90-7,30 (м, 4H).

10 1-[1-(1,3-дигидроинден-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он

ЖХ: 100%

МС: m/z 332,4 (M+1).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,80 (м, 2H), 2,40 (м, 2H), 2,50 (м, 2H), 2,90 (м, 2H), 3,10-3,40 (м, 5H), 3,60 (с, 2H), 4,20 (м, 1H), 7,10-7,30 (м, 8H).

15 1-[1-(циклооктилметил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он

ЖХ: 97%

МС: m/z 341,50 (M+1).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,25 (м, 3H), 1,4-1,7 (м, 14H), 2,10 (м, 4H), 2,50 (м, 2H), 3,10 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 4,3 (м, 1H), 7,10-7,20 (м, 4H).

20 ¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 23,07, 26,04, 26,89, 27,56, 28,63, 31,27, 32,00, 35,30, 36,33, 46,63, 50,65, 54,06, 66,47, 110,90, 122,17, 124,90, 125,26, 127,94, 144,25, 175,31.

3-этил-1-[1-(1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он

МС: m/z 375,3 (M+1).

25 3-этил-1-[1-(4-пропилциклогексил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он

МС: m/z 369,2 (M+1).

3-этил-1-[1-(5-метилгекс-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он

ЖХ: 100%

МС: m/z 342,4 (M+1).

30 ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 0,80 (т, 3H), 0,90 (м, 6H), 1,00 (м, 3H), 1,20 (м, 3H), 1,5-1,8 (м, 2H), 2,2-2,6 (м, 5H), 2,90 (м, 2H), 3,40 (м, 1H), 4,3 (м, 1H), 6,90-7,30 (м, 4H).

3-этил-1-[1-(норборнан-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он

ЖХ: 100%

МС: m/z 339,41 (M+1).

35 ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 0,80 (м, 3H), 0,90 (м, 1H), 1,30-1,45 (м, 5H), 1,50-2,05 (м, 8H), 2,10 (м, 1H), 2,20 (м, 2H), 2,50 (м, 2H), 3,10 (м, 2H), 3,40 (м, 1H), 4,3 (м, 1H), 6,90-7,30 (м, 4H).

3-этил-1-[1-(декагидро-2-нафтил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он

МС: m/z 381,3 (M+1).

40 3-этил-1-[1-[4-(1-метилэтил)циклогексил]-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он

МС: m/z 369,3 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 0,88 (т, 3H), 0,92 (д, 6H), 1,17 (м, 1H), 1,40 (м, 2H), 1,50-1,70 (м, 9H), 2,05 (м, 2H), 2,25 (м, 2H), 2,32-2,55 (м, 3H), 3,15 (шир., 2H), 3,43 (т, 1H), 4,35 (м, 1H), 7,05 (т, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,28 (м, 2H).

45 3-этил-1-[1-(1,3-дигидроинден-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он

МС: m/z 361,2 (M+1)

3-этил-1-[1-(циклооктилметил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он

ЖХ: 97%

МС: m/z 369,50 (M+1)

50 ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 0,80 (т, 3H), 1,25 (м, 3H), 1,4-1,7 (м, 14H), 2,10 (м, 6H), 2,50 (м, 2H), 3,10 (м, 2H), 3,40 (м, 1H), 4,3 (м, 1H), 7,10-7,20 (м, 4H).

3-этилиден-1-[1-(бензил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он

МС: m/z 333,2 (M+1)

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,70 (м, 2H), 2,15 (дт, 2H), 2,28 (д, 3H), 2,47 (м, 2H), 3,05 (шир., 2H), 3,57 (с, 2H), 4,34 (м, 1H), 7,02 (т, 1H), 7,08-7,40 (м, 8H), 7,58 (д, 1H).

3-этилиден-1-[1-(нафт-2-илметил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он
МС: m/z 405,2

5 3-этилиден-1-[1-(3,3-дифенилпропил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он
ЖХ: >97% (2 изомера вместе)
МС: m/z 437,5 (M+1)

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,70-1,80 (м, 3H), 2,10 (м, 2H), 2,20-2,40 (м, 8H), 3,10 (м, 2H), 4,10 (м, 1H), 4,3 (м, 1H), 7,00-7,30 (м, 15H).

10 3-этилиден-1-[1-(п-цианобензил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он
ЖХ: >97% (2 изомера вместе)
МС: m/z 358,5 (M+1)

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,80 (м, 4H), 2,10-2,60 (м, 5H), 3,10 (м, 2H), 3,70 (с, 2H), 4,3 (м, 1H), 6,90-7,60 (м, 8H).

15 3-этилиден-1-[1-(п-бензилоксибензил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он
МС: m/z 405,2

3-этилиден-1-[1-(1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он

ЖХ: >97% (2 изомера вместе)
20 МС: m/z 373,5 (M+1)

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,70-3,10 (м, 18H), 4,3 (м, 1H), 7,00-7,30 (м, 9H).

3-этилиден-1-[1-(4-пропилциклогексил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он
ЖХ: >97% (2 изомера вместе)
МС: m/z 367,5 (M+1)

25 ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 0,90 (м, 1H), 1,30-2,00 (м, 7H), 2,10-2,30 (м, 5H), 3,20 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 4,3 (м, 1H), 6,90-7,30 (м, 5H).

3-этилиден-1-[1-(5-метилгекс-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он
ЖХ: >97% (2 изомера вместе)
МС: m/z 341,4 (M+1)

30 ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 0,90-2,6 (м, 24H), 2,90 (м, 2H), 4,2 (м, 1H), 6,90-7,30 (м, 5H).
3-этилиден-1-[1-(норборнан-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он
ЖХ: >97% (2 изомера вместе)
МС: m/z 337,41 (M+1)

35 ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 0,90 (м, 1H), 1,30-2,50 (м, 17H), 3,10 (м, 2H), 4,3 (м, 1H), 6,90-7,30 (м, 5H).

3-этилиден-1-[1-(1,3-дигидроинден-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он
ЖХ: >97% (2 изомера вместе)
МС: m/z 359,4 (M+1)

40 ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,80-3,10 (м, 17H), 4,20 (м, 1H), 7,10-7,30 (м, 9H).
3-этилиден-1-[1-(циклооктилметил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он
ЖХ: >97% (2 изомера вместе)
МС: m/z 367,50 (M+1)

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,25 (м, 3H), 1,4-1,7 (м, 21H), 2,10-2,50 (м, 2H), 3,10 (м, 2H), 4,3 (м, 1H), 6,90-7,60 (м, 5H).

45 1-[1-(3,3-бис(фенил)пропил)-3-(метил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он
ЖХ: 100%
МС: m/z 425,3 (M+1)

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,20 (д, 3H), 1,69 (шир.д, 1H), 1,95 (дт, 1H), 2,13-2,30 (м, 5H), 2,72 (шир.д, 1H), 2,98 (шир.д, 1H), 3,15 (дкв, 1H), 3,50 (с, 2H), 4,03 (дт, 1H), 4,12 (т, 1H), 6,94 (д, 1H), 7,00 (т, 1H), 7,10-7,30 (м, 12H).

1-[1-(бензил)-3-(метил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он
ЖХ: 100%

МС: m/z 321,2 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,20 (д, 3H), 1,70 (м, 1H), 2,10 (дт, 1H), 2,23 (м, 1H), 2,35 (дд, 1H), 2,78 (д, 1H), 3,05 (м, 1H), 3,20 (дкв, 1H), 3,51 (м, 4H), 4,10 (дт, 1H), 7,00 (м, 2H), 7,25 (м, 3H), 7,38 (м, 4H).

5 1-[1-(4-пропилциклогексил)-3-(метил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он
ЖХ: 96,2%

МС: m/z 355,2 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 0,85 (м, 3H), 1,15 (м, 3H), 1,22-1,85 (м, 13H), 2,05-2,90 (м, 6H), 2,95-3,20 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 4,05 (м, 1H), 7,00 (м, 2H), 7,22 (м, 2H).

10 1-[1-(5-метилгекс-2-ил)-3-(метил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он
ЖХ: 100%

МС: m/z 329,2 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 0,85 (м, 9H), 1,15 (м, 3H), 1,20-1,75 (м, 6H), 2,25 (м, 1H), 2,45-2,75 (м, 4H), 2,88 (м, 1H), 3,10 (м, 1H), 3,50 (с, 2H), 4,05 (м, 1H), 6,98 (м, 2H), 7,25 (м, 2H).

15 1-[1-(декагидро-2-нафтил)-3-(метил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он
ЖХ: 95,3%

МС: m/z 367,2 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,11 (д, 3H), 1,16-1,85 (м, 16H), 2,20 (м, 1H), 2,35 (м, 2H), 2,52 (м, 2H), 2,75 (м, 1H), 3,02 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 4,05 (м, 1H), 6,96 (м, 2H), 7,20 (м, 2H).

20 1-[1-(4-(1-метилэтил)циклогексил)-3-(метил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он
ЖХ: 96,1%

МС: m/z 355,2 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 0,80 (м, 6H), 1,15 (м, 3H), 1,22-1,48 (м, 3H), 1,50-1,90 (м, 6H), 2,15-2,90 (м, 4H), 2,95-3,25 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 4,10 (м, 1H), 6,95 (м, 2H), 7,22 (м, 2H).

25 1-[1-(циклооктилметил)-3-(метил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он
ЖХ: 100%

МС: m/z 355,2 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,12 (д, 3H), 1,15-1,75 (м, 16H), 1,92-2,10 (м, 3H), 2,20 (м, 2H), 2,73 (м, 1H), 3,00 (м, 1H), 3,12 (дкв, 1H), 3,50 (с, 2H), 4,05 (дт, 1H), 6,99 (м, 2H), 7,20 (м, 2H).

30 3-этил-1-[1-(3,3-бис(фенил)пропил)-3-(метил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он
ЖХ: 96,3%

МС: m/z 453,3 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (два т, 3H), 1,18 (д, 3H), 1,70 (м, 1H), 1,90-2,05 (м, 3H), 2,12-2,30 (м, 5H), 7,73 (м, 1H), 2,97 (шир.д, 1H), 3,10-3,30 (м, 1H), 3,38 (т, 1H), 3,90-4,05 (м, 1H), 4,12 (кв, 1H), 6,90-7,00 (два д, 1H), 7,02 (т, 1H), 7,12-7,32 (м, 12H).

35 3-этил-1-[1-(4-пропилциклогексил)-3-(метил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он
ЖХ: 93,2%

МС: m/z 383,3 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 0,75-0,95 (м, 6H), 1,05-1,20 (м, 5H), 1,20-1,35 (м, 4H), 1,35-1,75 (м, 6H), 1,75-1,90 (м, 2H), 1,95-2,05 (м, 2H), 2,15-2,45 (м, 3H), 2,55 (д, 0,5H), 2,75 (д, 0,5H), 2,95-3,15 (м, 2H), 3,38 (т, 1H), 3,90-4,10 (м, 1H), 6,90-7,05 (2H), 7,20-7,25 (м, 2H).

40 3-этил-1-[1-(5-метилгекс-2-ил)-3-(метил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он
ЖХ: 92,3%

МС: m/z 357,4 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 0,75-0,95 (м, 10H), 1,10 (д, 3H), 1,15-1,40 (м, 3H), 1,40-1,75 (м, 4H), 1,97-2,10 (м, 2H), 2,20 (м, 1H), 2,43-2,75 (м, 4H), 2,80-2,95 (м, 1H), 3,00-3,25 (м, 1H), 3,40 (т, 1H), 3,90-4,10 (м, 1H), 6,90-7,05 (м, 2H), 7,25 (м, 2H).

50 3-этил-1-[1-(4-(1-метилэтил)циклогексил)-3-метил-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он

ЖХ: 94,7%

МС: m/z 383,4 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): d 0,75-1,05 (м, 8H), 1,10-1,50 (м, 7H), 1,50-1,90 (м, 7H), 1,90-2,10 (м, 2H), 2,15-2,43 (м, 3H), 2,55 (д, 0,5H), 2,75 (д, 0,5H), 2,90-3,25 (м, 3H), 3,40 (т, 1H), 3,90-4,10 (м, 1H), 6,90-7,01 (м, 2H), 7,25 (м, 2H).

3-этил-1-[1-(декагидро-2-нафтил)-3-(метил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он
ЖХ: 94,3%

МС: m/z 395,3 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): d 1,75-1,90 (два т, 3H), 1,10 (д, 3H), 1,15-1,90 (м, 15H), 2,00 (м, 2H), 2,20 (шир.с, 1H), 2,40 (м, 2H), 2,45-2,60 (м, 2H), 2,75 (м, 1H), 2,90-3,20 (м, 2H), 3,40 (шир.с, 1H), 3,90-4,15 (м, 1H), 6,90-7,05 (м, 2H), 7,25 (м, 2H).

Другие соединения, охватываемые формулами (II) или (IIA) данного изобретения, могут быть синтезированы по аналогичным методикам.

Пример 9

Аффинность в отношении ноцицептина на рецепторе ORL1 для предпочтительных соединений определяли, используя следующий анализ.

Мембраны рекомбинантных клеток HEK-293, экспрессирующих рецептор, подобный опиоидному рецептору человека, (ORL1), (Receptor Biology), получали путем лизирования клеток в охлажденном льдом гипотоническом буфере (2,5 mM MgCl_2 , 50 mM HEPES, pH 7,4) (10 мл/10 см чашка) с последующей гомогенизацией с использованием гомогенизатора ткани/тефлонового пестика. Мембраны собирали центрифугированием при 30000 x g в течение 15 мин при 4°C и осадок после центрифугирования ресуспендировали в гипотоническом буфере до конечной концентрации 1-3 мг/мл. Концентрации белка определяли с использованием реагента для анализа белка BioRad с бычьим сывороточным альбумином в качестве стандарта. Аликвоты мембран рецептора ORL1 хранили при -80°C.

Анализ функционального связывания SGTPgS проводили следующим образом. Мембранный раствор ORL1 получали последовательным добавлением конечных концентраций 0,066 мг/мл мембранного белка ORL1, 10 мг/мл сапонаина, 3 mM GDP и 0,20 нМ [^{35}S]GTPgS к связывающему буферу (100 mM NaCl, 10 mM MgCl_2 , 20 mM HEPES, pH 7,4) на льду. Полученный мембранный раствор (190 мл/лунка) переносили в 96-луночные полипропиленовые планшеты, содержащие 10 мл 20x концентрированных исходных растворов агониста, полученного в ДМСО. Планшеты инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре при встряхивании. Реакции обрывали быстрым фильтрованием на 96-луночных фильтровальных планшетах Unifilter GF/B (Packard) с использованием 96-луночного харвестера ткани (Brandel) с последующими тремя фильтровальными промывками 200 мл охлажденного на льду связывающего буфера (10 mM NaH_2PO_4 , 10 mM Na_2HPO_4 , pH 7,4). Фильтровальные планшеты последовательно сушили при 50°C в течение 2-3 часов. Добавляли пятьдесят мл/лунка коктейля для сцинтилляционного счета (BetaScint; Wallac) и планшеты считывали в Packard Top-Count в течение 1 мин/лунка.

Данные анализировали с использованием аппроксимации кривой функциональной зависимости в GraphPad PRISMO, v.3.0, и результаты представлены в таблице 2 ниже:

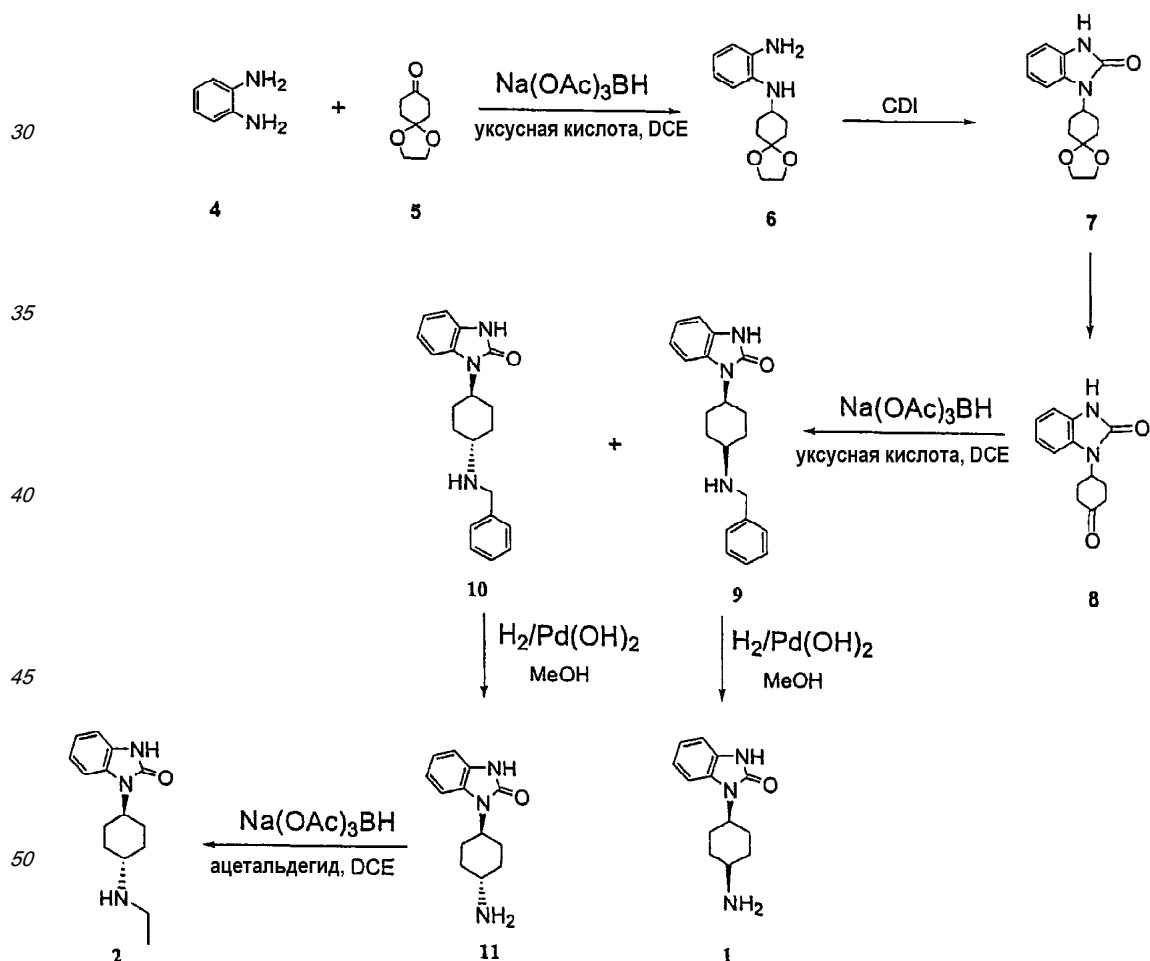
ТАБЛИЦА 2 Аффинность в отношении ноцицептина	
Соединение	вычисл. K_i (нМ)
3-этилиден-1-[1-(5-метилгекс-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он	11,1
3-этилиден-1-[1-(4-пропилциклогексил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он	19
3-этилиден-1-[1-(1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он	16,7
3-этилиден-1-[1-(1,3-дигидроинден-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он	20,7
3-этилиден-1-[1-(нафт-2-илметил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он	630
3-этилиден-1-[1-(п-бензилоксибензил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он	516
3-этилиден-1-[1-(бензил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он	1854
3-этилиден-1-[1-(циклооктилметил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он	22,3
3-этилиден-1-[1-(3,3-дифенилпропил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он	100,7
3-этилиден-1-[1-(норборнан-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он	922

	3-этилен-1-[1-(п-цианобензил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он	7652
	3-этил-1-[1-(5-метилгекс-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он	4
	3-этил-1-[1-(1-метилэтил)циклогексил]-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он	0,86
	3-этил-1-[1-(4-пропилциклогексил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он	40
5	3-этил-1-[1-(1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он	124
	3-этил-1-[1-(декагидро-2-нафтил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он	3,6
	3-этил-1-[1-(1,3-дигидроинден-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он	43
	3-этил-1-[1-(циклооктилметил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он	9
	3-этил-1-[1-(норборнан-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он	82,7
10	1-[1-(нафт-1-илметил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он	92
	1-[1-(нафт-2-илметил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он	107
	1-[1-(п-фенилбензил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он	1362
	1-[1-(3,3-бис(фенил)пропил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он	12,5
	1-[1-(п-цианобензил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он	1267
	1-[1-(п-бензилоксибензил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он	32
	1-[1-(1,2,3,4-тетрагидронафт-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он	28,7
15	1-[1-(5-метилгекс-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он	7,4
	1-[1-(норборнан-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он	215
	1-[1-(1,3-дигидроинден-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он	18,7
	1-[1-(циклооктилметил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он	54,3
	1-[1-(бензил)-3-(метил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он	>10000
20	1-[1-(4-пропилциклогексил)-3-(метил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он	2435
	1-[1-(5-метилгекс-2-ил)-3-(метил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он	4335
	1-[1-(декагидро-2-нафтил)-3-(метил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он	366
	1-[1-(4-(1-метилэтил)циклогексил)-3-(метил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он	167
	1-[1-(циклооктилметил)-3-(метил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он	189

Пример 10

Синтез некоторых головных групп

Схема 1:



Методика

К смеси соединения 4 (21,6 г, 0,2 моль), соединения 5 (15,6 г, 0,1 моль), уксусной кислоты (6 г, 0,1 моль) в 500 мл дихлорметана одной порцией добавляли 29,7 г триацетоксиборгидрида натрия (0,14 моль, 1,4 экв.). Выделение газа происходило в промежутке между 30 мин и 1 час. Смесь перемешивали в течение ночи. ТСХ показывала завершение реакции. Добавляли 1N NaOH (500 мл), чтобы погасить реакцию. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (300 мл x 2). Объединенные органические вещества сушили над карбонатом калия и растворитель выпаривали с получением красного масла, которое фильтровали через колонку (5% Et₃N, 25% EtOAc и 70% гексана) с получением 14 г продукта 6 в виде твердого белого вещества (54%).

Соединение 6

МС: m/z 249,3 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,50-1,90 (м, 6H), 2,05 (м, 2H), 3,30 (м, 4H), 3,95 (с, 4H), 6,60-6,80 (м, 4H).

К раствору 13,5 г соединения 6 (54,4 ммоль) в 50 мл ацетонитрила одной порцией добавляли 11,02 г карбонилдимидазола. Смесь перемешивали в течение ночи. Твердое вещество, осажденное из раствора, которое фильтровали и промывали H₂O и TBME, давало 7,5 г продукта. Фильтрат выпаривали и неочищенное вещество растворяли в EtOAc, промывали водой и насыщенным раствором карбоната калия. Органические вещества сушили над карбонатом калия. Растворитель выпаривали с получением второй партии твердого вещества розового цвета, которое фильтровали через колонку (10% Et₃N, 40% EtOAc и 50% гексана) с получением еще 4,5 г продукта 7 (81%, объединенный).

Соединение 7

МС: m/z 274,7 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,50-1,90 (м, 7H), 2,50 (м, 2H), 4,00 (м, 4H), 4,50 (м, 1H), 7,10 (м, 3H), 7,25 (м, 1H).

Смесь соединения 7 (7,5 г, 27,4 ммоль) и 8,26 г PPTS в 50 мл ацетона и H₂O (10:1) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и ацетон выпаривали. Добавление воды к смеси инициировало кристаллизацию с получением 3 г продукта 8 (47,4%).

Соединение 8

МС: m/z 231 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 2,20 (м, 2H), 2,60 (м, 2H), 4,50 (м, 1H), 7,10 (м, 4H), 9,5 (шир., 1H).

К смеси соединения 8 (7,75 г, 33,65 ммоль), бензиламина (3,61 г, 33,65 ммоль), уксусной кислоты (2,0 г, 33,65 ммоль) в 150 мл дихлорметана одной порцией добавляли 10,3 г триацетоксиборгидрида натрия (47,1 ммоль, 1,4 экв.). Газ выделяется между 30 мин и 1 час. Смесь перемешивали в течение ночи. ТСХ указывала завершение реакции. Добавляли 1N NaOH (500 мл), чтобы погасить реакцию. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (300 мл x 2). Объединенные органические вещества сушили над карбонатом калия и растворитель выпаривали с получением твердого вещества коричневого цвета, которое фильтровали через колонку (от 5% Et₃N, 25% EtOAc и 70% гексана до 10% Et₃N, 40% EtOAc и 50% гексана) с получением 4,7 г продукта 10 в виде твердого белого вещества (53,4%) и 3,01 г продукта 9 в виде твердого белого вещества (34,2%).

Соединение 9

МС: m/z 322 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,40 (м, 2H), 1,80-2,35 (м, 6H), 2,70 (м, 1H), 3,86 (с, 2H), 4,30 (м, 1H), 7,10-7,50 (м, 9H), 9,6 (шир., 1H).

Соединение 10

МС: m/z 322 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,60 (м, 4H), 1,90 (м, 2H), 2,60 (м, 2H), 3,10 (м, 1H), 3,84 (с, 2H), 4,50 (м, 1H), 7,10-7,50 (м, 9H), 9,6 (шир., 1H).

В раствор 30 мл метанола, содержащий 4,7 г соединения 10, добавляли 2 г Pd(OH)₂.

Полученную суспензию гидрировали при 50 ф/кв.дюйм в течение 12 часов при комнатной температуре. ТСХ указывала завершение реакции. Раствор фильтровали через слой целита, чтобы удалить катализатор. Целит дважды промывали метанолом (20 мл). Органические вещества объединяли и растворитель удаляли, получая твердое вещество бледного цвета, которое очищали хроматографией (10% MeOH, 90% EtOAc) с получением не совсем белого продукта 11 (1,79 г, 50,7%).

Соединение 11

МС: m/z 232 (M+1)

^1H -ЯМР (CDCl_3):d 1,50-1,85 (м, 8H), 2,60 (м, 2H), 4,30 (м, 1H), 7,10 (м, 3H), 7,30 (м, 1H).

К смеси соединения 11 (1,7 г, 7,4 ммоль), ацетальдегида (0,33 г, 7,4 ммоль) в 50 мл дихлорэтана одной порцией добавляли 2,2 г триацетоксиборгидрида натрия (10,36 ммоль, 1,4 экв.). Выделение газа происходило в промежутке между 30 мин и 1 час. Смесь перемешивали в течение ночи. ТСХ указывала завершение реакции. Добавляли 1N NaOH (500 мл), чтобы погасить реакцию. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (300 мл x 2). Объединенные органические вещества сушили над карбонатом калия и растворитель выпаривали с получением коричневого масла, которое хроматографировали (10% Et_3N , 40% EtOAc и 50% гексана) с получением 1,5 г продукта 2 в виде клейкого масла, которое перекристаллизовывали из TBME с получением твердого белого вещества (78%).

Соединение 2

МС: m/z 259,7 (M+1)

^1H -ЯМР (CDCl_3):d 1,15 (т, 3H), 1,50-1,95 (м, 6H), 2,40-2,75 (м, 4H), 2,95 (м, 1H), 4,35 (м, 1H), 7,10 (м, 3H), 7,35 (м, 1H).

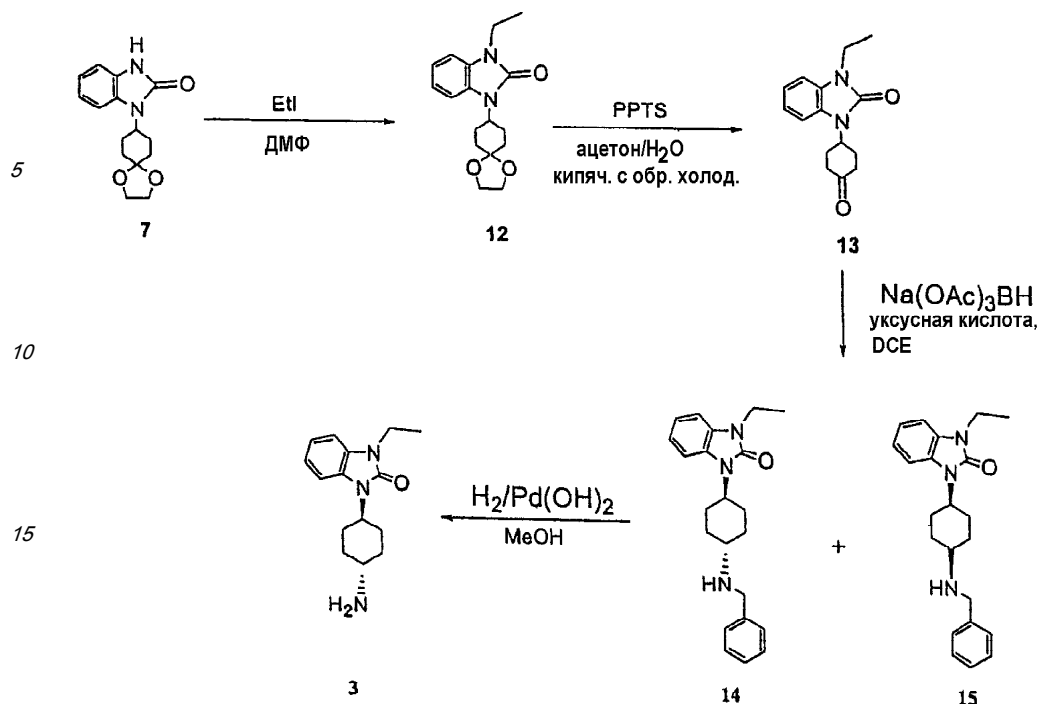
В раствор 30 мл метанола, содержащий 3,01 г соединения 9, добавляли 1,5 г $\text{Pd}(\text{OH})_2$. Полученную суспензию гидрировали при 50 ф/кв.дюйм в течение 12 часов при комнатной температуре. ТСХ указывала завершение реакции в течение ночи. Раствор фильтровали через слой целита для удаления катализатора. Целит дважды промывали метанолом (20 мл). Органические вещества объединяли и растворитель удаляли, получая твердое вещество бледного цвета, которое очищали хроматографией (10% MeOH, 90% EtOAc) с получением не совсем белого продукта 1 (1,68 г, 77,4%).

Соединение 1

МС: m/z 232 (M+1)

^1H -ЯМР (CDCl_3):d 1,50 (м, 2H), 1,90-2,35 (м, 6H), 3,00 (м, 1H), 4,30 (м, 1H), 7,10-7,30 (м, 4H).

Схема 2:



Методика

Около 2,5 г NaN промывали дважды ТГФ, суспендировали в 100 мл ДМФ, затем к смеси добавляли 8,15 г соединения 7 (38 ммоль). Происходило выделение газа, и через 5 минут добавляли 7,13 г этилиодида (45,7 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи. ЖХ/МС указывала на то, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь охлаждали и к смеси добавляли H₂O. Продукт начинал осаждаться из раствора. Кристаллы собирали фильтрованием с получением 9,7 г соединения 12 (84,7%).

Соединение 12

МС: m/z 303,3 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,30 (т, 3H), 1,70-1,90 (м, 6H), 2,50 (м, 2H), 3,85-4,00 (м, 6H), 4,50 (м, 1H), 7,05 (м, 3H), 7,25 (м, 1H).

Смесь соединения 12 (9,7 г, 32,2 ммоль) и 9,72 г PPTS в 50 мл ацетона и H₂O (10:1) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и ацетон выпаривали. Добавление воды к смеси инициировало кристаллизацию с получением 6,85 г продукта 13 (82,3%).

Соединение 13

МС: m/z 259 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,35 (т, 3H), 2,20 (м, 2H), 2,60 (м, 6H), 3,95 (кв, 2H), 4,85 (м, 1H), 7,10 (м, 4H).

К смеси соединения 13 (6,85 г, 26,5 ммоль), бензиламина (2,84 г, 26,5 ммоль), уксусной кислоты (1,59 г, 26,5 ммоль) в 150 мл дихлорэтана одной порцией добавляли 7,86 г триацетоксиборгидрида натрия (37,1 ммоль, 1,4 экв.). Выделение газа происходило в промежутке между 30 мин и 1 час. Смесь перемешивали в течение ночи. ТСХ указывала завершение реакции. Добавляли 1N NaOH (500 мл), чтобы погасить реакцию. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (300 мл x 2). Объединенные органические вещества сушили над карбонатом калия и растворитель выпаривали с получением твердого вещества коричневого цвета, которое фильтровали через колонку (от 5% Et₃N, 25% EtOAc и 70% гексана до 10% Et₃N, 40% EtOAc и 50% гексана) с получением 1,52 г продукта 14 в виде твердого белого вещества и 1,08 г продукта 15 в виде твердого белого вещества.

Соединение 14

МС: m/z 350 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,35 (т, 3H), 1,50 (м, 2H), 1,65 (м, 4H), 1,95 (м, 2H), 2,60 (м,

2H), 3,02 (м, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,95 (ддд, 2H), 4,45 (м, 1H), 7,00-7,50 (м, 9H).

Соединение 15

МС: m/z 350 (M+1)

^1H -ЯМР (CDCl_3): d 1,35 (м, 5H), 1,90 (м, 2H), 2,10-2,35 (м, 4H), 2,70 (м, 1H),

5 3,83 (с, 2H), 3,95 (ддд, 2H), 4,40 (м, 1H), 7,00-7,50 (м, 9H).

В раствор 20 мл метанола, содержащий 0,5 г соединения 14, добавляли 0,3 г $\text{Pd}(\text{OH})_2$. Полученную суспензию гидрировали при 50 ф/кв.дюйм в течение 12 часов при комнатной температуре. ТСХ указывала завершение реакции в течение ночи. Раствор фильтровали через слой целита, чтобы удалить катализатор. Целит дважды промывали метанолом (20

10

Соединение 3

МС: m/z 232 (M+1)

15

^1H -ЯМР (CDCl_3): d 1,35 (т, 3H), 1,50-1,85 (м, 8H), 2,60 (м, 2H), 3,20 (м, 1H), 3,95 (ддд, 2H), 4,30 (м, 1H), 7,10, (м, 3H), 7,30 (м, 1H).

Пример 11

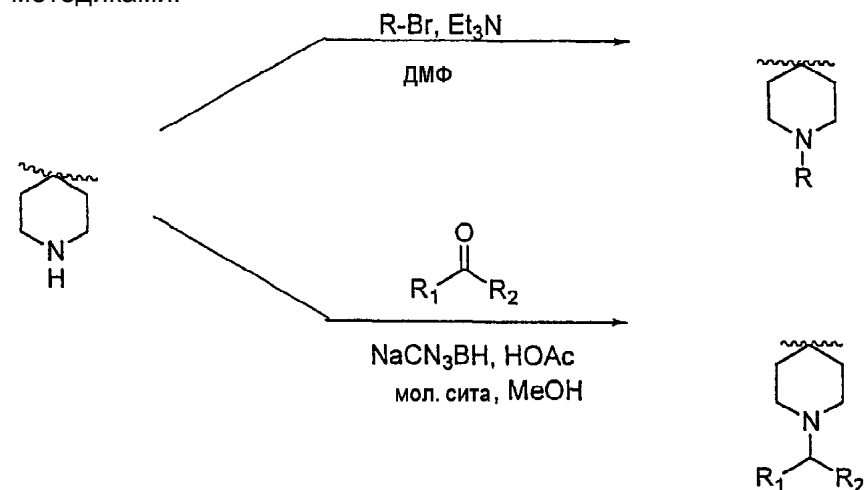
Присоединение концевых групп

Концевые группы присоединяли к головным группам в соответствии со следующими

20

методиками:

25



30

35

Основная методика для алкилирования.

К раствору амина (1 экв.) и триэтиламина (1 экв.) в диметилформамиде одной порцией добавляли 1 экв. алкилбромид или хлорида. Смесь перемешивали и нагревали при 80°C в течение ночи. ТСХ указывала завершение реакции. Реакцию гасили добавлением воды с последующим доведением pH до 10 с помощью 1N NaOH. Смесь дважды экстрагировали Et_2O . Объединенные органические экстракты сушили над карбонатом калия и

40

растворитель выпаривали, последующей хроматографией получали чистый продукт.

Основная методика для восстановительного аминирования:

К смеси кетона или альдегида (1 экв.), амина (1 экв.) и уксусной кислоты (1 экв.) в метаноле одной порцией добавляли цианоборгидрид натрия (1,4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ указывала завершение

45

реакции. Реакцию гасили добавлением воды с последующим доведением pH до 10 с помощью 1N NaOH. Смесь дважды экстрагировали Et_2O . Объединенные органические экстракты сушили над карбонатом калия и растворитель выпаривали, последующей хроматографией получали чистый продукт.

50

Следующие соединения получали присоединением концевых групп, используя описанные основные процедуры:

1-[4-(бензиламино)циклогексил]-3-этил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он

1-[4-[(нафт-2-илметил)этиламино]циклогексил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он

МС: m/z 400,2 (M+1)

1-[4-(норборнан-2-иламино)циклогексил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он

МС: m/z 326,3 (M+1)

1-[4-[[4-(1-метилэтил)циклогексил]амино]циклогексил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он

5 МС: m/z 356,4 (M+1)

1-[4-[(декагидро-2-нафтил)амино]циклогексил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он

МС: m/z 368,2 (M+1)

1-[4-(этиламино)циклогексил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он

1-[4-(бензиламино)циклогексил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он

10 1-[4-[(индан-2-ил)бензиламино]циклогексил]-3-этил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он

МС: m/z 466,3 (M+1)

¹Н-ЯМР (CDCl₃):d 1,30 (т, 3H), 1,50-1,75 (м, 2H), 1,90 (шир., 2H), 2,02 (шир., 2H), 2,20 (м, 2H), 2,80 (м, 1H), 2,99 (м, 4H), 3,75 (с, 2H), 3,90 (м, 3H), 4,25 (м, 1H), 6,95-7,45 (м, 13H).

15 1-[4-[(циклооктилметил)амино]циклогексил]-3-этил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он
ЖХ: 99%

МС: m/z 384,5

¹Н-ЯМР (CDCl₃):d 1,40-1,90 (м, 24H), 2,30 (м, 2H), 2,50 (м, 2H), 2,90 (м, 1H), 3,90 (ддд, 2H), 4,20 (м, 1H), 7,10 (м, 3H), 7,30 (м, 1H).

20 1-[4-[(нафт-2-ил)амино]циклогексил]-3-этил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он

ЖХ: 97%

МС: m/z 399

¹Н-ЯМР (CDCl₃):d 1,50 (т, 3H), 1,80 (м, 5H), 2,0 (м, 2H), 2,70 (м, 2H), 3,10 (м, 1H), 3,90 (м, 2H), 4,0 (м, 2H), 4,40 (м, 1H), 7,10 (м, 3H), 7,50 (м, 4H), 7,90 (м, 4H).

25 1-[4-[(п-бензилоксибензил)амино]циклогексил]-3-этил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он
ЖХ: 97%

МС: m/z 455

¹Н-ЯМР (CDCl₃):d 1,40 (т, 3H), 1,70 (м, 2H), 1,90 (м, 3H), 2,60 (м, 4H), 3,10 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 4,0 (м, 2H), 4,50 (м, 1H), 5,10 (с, 2H), 7,10 (м, 6H), 7,50 (м, 6H), 7,90 (м, 1H).

30 1-[4-[(циклооктилметил)амино]циклогексил]-3-этил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он
ЖХ: 99%

МС: m/z 369

¹Н-ЯМР (CDCl₃):d 1,40 (т, 3H), 1,70 (м, 5H), 1,90 (м, 12H), 2,10 (м, 3H), 2,40 (м, 2H), 2,50 (д, 2H), 3,30 (м, 1H), 3,90 (м, 2H), 4,20 (м, 1H), 7,10 (м, 1H), 7,30 (м, 3H).

35 1-[4-[(декагидро-2-нафтил)амино]циклогексил]-3-этил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он
ЖХ: 99%

МС: m/z 395

¹Н-ЯМР (CDCl₃):d 1,40 (т, 3H), 1,70 (м, 3H), 1,80 (м, 3H), 1,90 (м, 12H), 2,20 (м, 2H), 2,30 (м, 3H), 2,50 (кв, 2H), 3,10 (м, 1H), 3,90 (м, 2H), 4,20 (м, 1H), 4,30 (м, 1H), 7,0 (м, 1H), 7,30 (м, 3H).

40 1-[4-[(п-фенилбензил)амино]циклогексил]-5-карбамоил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он

ЖХ: 100%

МС: m/z 440,8 (M+1)

45 ¹Н-ЯМР (MeOH-d₄):d 1,75 (м, 2H), 2,00 (м, 2H), 2,40-2,55 (м, 4H), 3,35-3,52 (м, 2H), 4,35 (с, 2H), 7,40 (м, 2H), 7,59 (т, 2H), 7,60-7,72 (м, 6H), 7,78 (д, 2H).

1-[4-[(1,2,3,4-тетрагидронафтил)амино]циклогексил]-5-карбамоил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он

50 ЖХ: 93,9%

МС: m/z 405,7 (M+1)

¹Н-ЯМР (MeOH-d₄):d 1,70 (м, 2H), 1,85 (м, 1H), 2,02 (м, 2H), 2,39 (шир., 3H), 2,50 (м, 2H), 2,90 (м, 1H), 3,00 (шир., 2H), 3,35 (м, 1H), 3,60 (м, 1H), 3,72 (шир.,

1H), 4,35 (м, 1H), 7,15 (шир., 4H), 7,40 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,65 (д, 1H).

1-[4-[(4-пропилциклогексил)амино]циклогексил]-5-карбамоил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он

ЖХ: 100%

5 МС: m/z 399,6 (M+1)

¹H-ЯМР (MeOH-d₄): δ 0,95 (т, 3H), 1,10 (м, 1H), 1,20-1,60 (м, 6H), 1,70 (шир., 5H), 1,80-2,00 (м, 4H), 2,10 (м, 1H), 2,30 (шир., 2H), 2,45 (м, 2H), 3,25 (м, 1H), 3,50 (м, 1H), 4,40 (м, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,65 (д, 1H).

1-[4-[(5-метилгекс-2-ил)амино]циклогексил]-5-карбамоил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он

10

ЖХ: 100%

МС: m/z 373,5 (M+1)

¹H-ЯМР (MeOH-d₄): δ 0,95 (д, 6H), 1,25-1,40 (м, 5H), 1,50-1,75 (м, 4H), 1,85 (м, 1H), 1,95 (шир., 2H), 2,30 (м, 2H), 2,40-2,55 (м, 2H), 3,35-3,55 (м, 2H), 4,38 (м, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,70 (д, 1H).

15

1-[4-[(декагидро-2-нафтил)амино]циклогексил]-5-карбамоил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он

ЖХ: 100%

МС: m/z 411,7 (M+1)

20

¹H-ЯМР (MeOH-d₄): δ 0,90-2,10 (м, 18H), 2,10-2,50 (м, 5H), 2,82 (м, 1H), 3,50 (м, 2H), 4,35 (м, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,70 (д, 1H).

1-[4-(циклооктиламино)циклогексил]-5-карбамоил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он

ЖХ: 95,4%

МС: m/z 385,7 (M+1)

25

¹H-ЯМР (MeOH-d₄): δ 1,50-2,10 (м, 13H), 2,30 (м, 2H), 2,40-2,52 (м, 3H), 2,80-2,95 (м, 3H), 3,45 (м, 2H), 3,70 (м, 1H), 4,38 (м, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,70 (д, 1H).

1-[4-[(индан-2-ил)амино]циклогексил]-5-карбамоил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он

ЖХ: 100%

МС: m/z 391,6 (M+1)

30

¹H-ЯМР (MeOH-d₄): δ 1,70 (м, 2H), 2,00 (м, 2H), 2,40-2,60 (м, 4H), 3,10-3,20 (м, 2H), 3,50 (м, 3H), 4,30-4,45 (м, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,35 (м, 2H), 7,42 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,72 (д, 1H).

1-[4-(бензиламино)циклогексил]-5-карбамоил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он

ЖХ: 100%

35

МС: m/z 399,5 (M+1)

¹H-ЯМР (MeOH-d₄): δ 1,40-1,85 (м, 15H), 2,00 (м, 4H), 2,25-2,50 (м, 4H), 2,93 (д, 2H), 3,30 (м, 1H), 4,30 (м, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,65 (д, 1H).

1-[4-[(4-фенилциклогексил)амино]циклогексил]-5-карбамоил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он

40

ЖХ: 100%

МС: m/z 433,7 (M+1)

¹H-ЯМР (MeOH-d₄): δ 1,65 (м, 2H), 1,85-2,20 (м, 8H), 2,25-2,50 (м, 5H), 3,90 (м, 1H), 3,50 (м, 2H), 3,58 (м, 1H), 4,30 (м, 1H), 7,15-7,40 (м, 6H), 7,60 (с, 1H), 7,65 (д, 1H).

45

1-[4-(добензиламино)циклогексил]-5-карбамоил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он

ЖХ: 100%

МС: m/z 455,6 (M+1)

¹H-ЯМР (MeOH-d₄): δ 2,00-2,25 (м, 4H), 2,40 (м, 4H), 3,52 (м, 2H), 4,25-4,65 (м, 4H), 7,30 (д, 1H), 7,45-7,58 (м, 10H), 7,60 (с, 1H), 7,65 (д, 1H).

50

1-[4-[(5-метилгекс-2-ил)амино]циклогексил]-7-карбамоил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он

ЖХ: 99,1%

МС: m/z 373,3 (M+1)

¹H-ЯМР (MeOH-d₄): δ 0,95 (д, 6H), 1,30 (д, 3H), 1,45-1,68 (м, 5H), 1,75 (м, 1H), 2,00 (м, 2H), 2,18-2,32 (м, 3H), 2,60 (м, 2H), 3,20-3,40 (м, 2H), 4,30 (м, 1H), 7,05-7,20 (м, 3H).

Другие соединения, охватываемые формулами (III) или (IIIA) данного изобретения, могут быть синтезированы по аналогичным методикам.

5 Пример 12

Аффинность в отношении ноцицептина на рецепторе ORL1 для предпочтительных соединений определяли, используя следующий анализ.

Мембраны рекомбинантных клеток HEK-293, экспрессирующих рецептор, подобный опиоидному рецептору человека, (ORL1), (Receptor Biology), получали путем лизирования
10 клеток в охлажденном льдом гипотоническом буфере (2,5 mM MgCl₂, 50 mM HEPES, pH 7,4) (10 мл/10 см чашка) с последующей гомогенизацией с использованием гомогенизатора ткани/тефлонового пестика. Мембраны собирали центрифугированием при 30000 x g в течение 15 мин при 4°C и осадок после центрифугирования ресуспендировали в гипотоническом буфере до конечной концентрации 1-3 мг/мл. Концентрации белка
15 определяли с использованием реагента для анализа белка BioRad с бычьим сывороточным альбумином в качестве стандарта. Аликвоты мембран рецептора ORL1 хранили при -80°C.

Анализ функционального связывания SGTpG проводили следующим образом. Мембранный раствор ORL1 получали последовательным добавлением конечных концентраций 0,066 мг/мл мембранного белка ORL1, 10 мг/мл сапонаина, 3 mM GDP и 0,20
20 нМ [³⁵S]GTPγS к связывающему буферу (100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 20 mM HEPES, pH 7,4) на льду. Полученный мембранный раствор (190 мл/лунка) переносили в 96-луночные полипропиленовые планшеты, содержащие 10 мл 20x концентрированных исходных растворов агониста, полученного в ДМСО. Планшеты инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре при встряхивании. Реакции обрывали быстрым фильтрованием на
25 96-луночных фильтровальных планшетах Unifilter GF/B (Packard) с использованием 96-луночного харвестера ткани (Brandel) с последующими тремя фильтровальными промывками 200 мл охлажденного на льду связывающего буфера (10 mM NaH₂PO₄, 10 mM Na₂HPO₄, pH 7,4). Фильтровальные планшеты последовательно сушили при 50°C в течение 2-3 часов. Добавляли пятьдесят мл/лунка коктейля для сцинтилляционного счета
30 (BetaScint; Wallac) и планшеты считывали в Packard Top-Count в течение 1 мин/лунка.

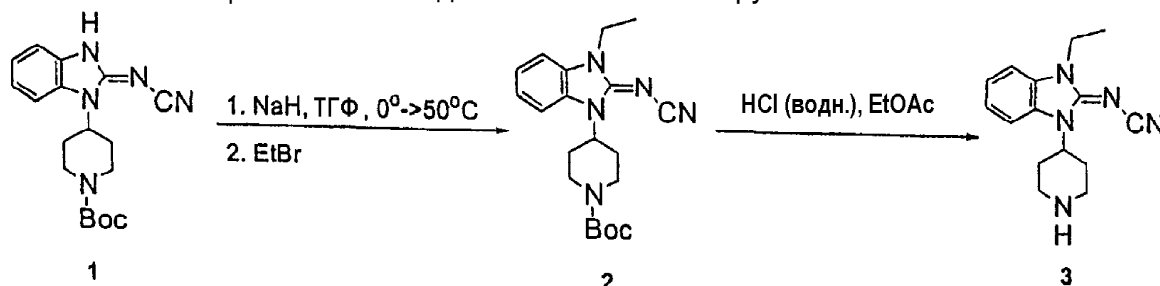
Данные анализировали с использованием аппроксимации кривой функциональной зависимости в GraphPad PRISMO, v.3.0, и результаты представлены в таблице 3 ниже:

ТАБЛИЦА 3 Аффинность в отношении ноцицептина	
Соединение	вычисл. K _i (нМ)
3-этил-1-(п-фенилбензил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он	509
3-этил-1-(5-метилгекс-2-ил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он	23
3-этил-1-(4-пропилциклогексил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он	68
3-этил-1-(декагидро-2-нафтил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он	1,6
3-этил-1-(нафт-2-илметил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он	198
1-(п-бензилоксибензил)-3-этил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он	438
1-бензил-3-этил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он	296
1-[4-(бензиламино)циклогексил]-3-этил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он	транс:112 цис:>10000
3-этил-1-(нафтилметил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он	39
3-этил-1-[5-(3-фторфенил)-5-(4-фторфенил)гексил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он	148
1-[4-[(нафт-2-илметил)этиламино]циклогексил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он	3598
1-[4-(норборнан-2-иламино)циклогексил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он	>10000
1-[4-[[4-(1-метилэтил)циклогексил]амино]циклогексил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он	>10000
1-[4-[(декагидро-2-нафтил)амино]циклогексил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он	>10000
1-[4-(этиламино)циклогексил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он	9179
1-[4-(бензиламино)циклогексил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он	транс:273 цис:>10000
1-[4-[(индан-2-ил)бензиламино]циклогексил]-3-этил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он	>10000
1-[4-[(циклооктилметил)амино]циклогексил]-3-этил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он	115
1-[4-[(нафт-2-ил)амино]циклогексил]-3-этил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он	961

	1-[4-[(п-бензилоксибензил)амино]циклогексил]-3-этил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он	2935
	1-[4-[(циклооктилметил)амино]циклогексил]-3-этил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он	286
	1-[4-[(декагидро-2-нафтил)амино]циклогексил]-3-этил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он	288
	1-[4-(бензиламино)циклогексил]-5-карбамоил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он	>10000
	1-[4-(дибензиламино)циклогексил]-5-карбамоил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он	>10000
5	1-[4-[(п-фенилбензил)амино]циклогексил]-5-карбамоил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он	>10000
	1-[4-[(1,2,3,4-тетрагидронафтил)амино]циклогексил]-5-карбамоил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он	>10000
	1-[4-[(4-пропилциклогексил)амино]циклогексил]-5-карбамоил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он	>10000
	1-[4-[(5-метилгекс-2-ил)амино]циклогексил]-5-карбамоил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он	>10000
	1-[4-[(декагидро-2-нафтил)амино]циклогексил]-5-карбамоил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он	>10000
10	1-[4-(циклооктиламино)циклогексил]-5-карбамоил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он	>10000
	1-[4-[(индан-2-ил)амино]циклогексил]-5-карбамоил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он	>10000
	1-[4-[(4-фенилциклогексил)амино]циклогексил]-5-карбамоил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он	>10000
	1-[4-[(5-метилгекс-2-ил)амино]циклогексил]-7-карбамоил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он	>10000

Пример 13

Синтез замещенных бензимидазольных головных групп



Методика

60% Дисперсию гидроксида натрия в минеральном масле (0,67 г, 16,7 ммоль) промывали безводным пентаном и затем суспендировали в 80 мл безводного ТГФ в атмосфере N₂. Добавляли соединение 1 (Европейский патент 0029707) (3,80 г, 11,1 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и затем нагревали до 50°C. Добавляли этилбромид (1,06 мл, 13,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 часов. ТСХ (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 96:4) показала, что реакция была завершена приблизительно на 40%. Добавляли дополнительные количества гидроксида натрия (0,67 г) и этилбромида (1,06 мл). После нагревания при 50°C в течение дополнительных 24 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (1х). Объединенные органические экстракты промывали водным раствором бикарбоната натрия (1х), сушили над MgSO₄ и выпаривали растворитель с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества. Растирание с диэтиловым эфиром давало чистое соединение 2 в виде твердого вещества белого цвета (3,38 г, 82%).

¹Н-ЯМР (CDCl₃): δ 1,45-1,55 (м, 12H), 1,82 (шир.с, 2H), 2,30 (м, 2H), 2,87 (м, 2H), 4,30 (шир.с, 2H), 4,41 (кв, 2H), 4,82 (м, 1H), 7,10-7,30 (м, 4H).

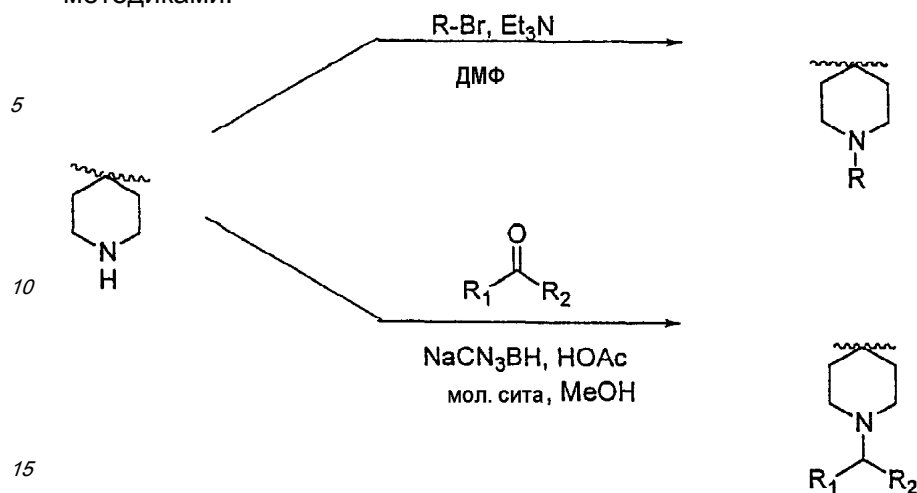
К раствору соединения 2 (3,60 г, 9,74 ммоль) в 100 мл этилацетата добавляли 25 мл смеси этилацетата и концентрированной HCl (1:1). Смесь тщательно перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре и выпаривали досуха. Остаток нейтрализовали 50 мл метанольного раствора аммиака 10:1 и снова выпаривали досуха. Остаток суспендировали в 100 мл смеси MeOH и CH₂Cl₂ 1:1, фильтровали и фильтрат выпаривали досуха с получением не совсем белого твердого вещества. Флэш-хроматография на силикагеле с элюированием смесью CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ (300:10:1) давала чистое соединение 3 в виде белого кристаллического твердого вещества (1,98 г, 76%).

¹Н-ЯМР (CDCl₃): δ 1,45 (т, 3H), 1,82 (шир.с, 2H), 2,33 (м, 2H), 2,80 (м, 2H), 4,40 (кв, 2H), 4,80 (м, 1H), 7,10-7,30 (м, 3H), 7,45 (д, 1H).

Пример 14

Присоединение концевых групп

Концевые группы присоединяли к головным группам в соответствии со следующими методиками:



Основная методика для алкилирования.

К раствору амина (1 экв.) и триэтиламина (1 экв.) в диметилформамиде одной порцией добавляли 1 экв. алкилбромид или хлорида. Смесь перемешивали и нагревали при 80°C в течение ночи. ТСХ указывала завершение реакции. Реакцию гасили добавлением воды с последующим доведением pH до 10 с помощью 1N NaOH. Смесь дважды экстрагировали Et2O. Объединенные органические экстракты сушили над карбонатом калия и растворитель выпаривали, последующей хроматографией получали чистый продукт.

Основная методика для восстановительного аминирования:

К смеси кетона или альдегида (1 экв.), амина (1 экв.) и уксусной кислоты (1 экв.) в метаноле одной порцией добавляли цианоборгидрид натрия (1,4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ указывала завершение реакции. Реакцию гасили добавлением воды с последующим доведением pH до 10 с помощью 1N NaOH. Смесь дважды экстрагировали Et2O. Объединенные органические экстракты сушили над карбонатом калия и растворитель выпаривали, последующей хроматографией получали чистый продукт.

Следующие соединения получали присоединением концевых групп, используя описанные основные методики:

2-цианоимино-3-этил-1-[1-(п-фенилбензил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол

¹H-ЯМР (CDCl3): δ 1,50 (т, 3H), 1,88 (м, 2H), 2,28 (м, 2H), 2,62 (м, 2H), 3,12 (м, 2H), 3,65 (с, 2H), 4,48 (кв, 2H), 4,80 (м, 1H), 7,15-7,70 (м, 13H).

2-цианоимино-3-этил-1-[1-(п-бензилоксибензил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол

ЖХ: 96,5%

МС: m/z 466,5 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl3): δ 1,55 (т, 3H), 1,82 (м, 2H), 2,25 (м, 2H), 2,50 (м, 2H), 3,10 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 4,48 (кв, 2H), 4,78 (м, 1H), 5,20 (с, 2H), 7,00 (д, 2H), 7,15-7,65 (м, 11H).

2-цианоимино-3-этил-1-[1-(нафт-2-илметил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол

ЖХ: 93,9%

МС: m/z

¹H-ЯМР (CDCl3): δ 1,55 (т, 3H), 1,80 (м, 2H), 2,30 (т, 2H), 2,52 (м, 2H), 3,18 (шир.д, 2H), 3,78 (с, 2H), 4,50 (кв, 2H), 4,80 (м, 1H), 7,20-7,90 (м, 11H).

2-цианоимино-3-этил-1-[1-(4-пропилциклогексил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол

МС: m/z 394,4 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl3): δ 0,90-2,28 (м, 21H), 3,10 (м, 4H), 3,62 (м, 2H), 4,42 (кв, 2H),

5,15 (м, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,50 (т, 1H), 7,80 (шир., 1H).

2-цианоимино-3-этил-1-[1-[4-(2-пропил)циклогексил]-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол

ЖХ: 100%

5 МС: m/z 394,5 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 0,90 (д, 3H), 0,98 (д, 3H), 1,15-2,35 (м, 14H), 3,10 (м, 5H), 3,70 (м, 2H), 3,92 (шир.с, 1H), 4,40 (кв, 2H), 5,20 (м, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,52 (т, 1H), 7,80 (м, 1H).

2-цианоимино-3-этил-1-[1-(декагидро-2-нафтил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-

10 бензимидазол

ЖХ: 93,9%

МС: m/z 406,6 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,25-2,35 (м, 24H), 1,15 (м, 4H), 3,60 (м, 2H), 4,40 (м, 2H), 4,20 (м, 1H), 7,20-7,80 (м, 4H).

15 2-цианоимино-3-этил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол

ЖХ: 100%

МС: m/z 380,3 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,50-1,80 (м, 13H), 1,90 (м, 2H), 2,10 (м, 4H), 3,05 (м, 3H), 3,30 (м, 1H), 3,45 (м, 2H), 3,90 (м, 1H), 4,42 (кв, 2H), 5,15 (м, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,78 (м, 1H).

20 2-цианоимино-3-этил-1-[1-(10,11-дигидро-5H-дибензо[а,d]циклогептен-5-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол

ЖХ: 94,5%

МС: m/z 462,2 (M+1)

25 ¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,40 (т, 3H), 1,70 (шир.с, 2H), 2,01 (м, 2H), 2,28 (м, 2H), 2,80 (м, 4H), 3,95 (с, 1H), 4,02 (м, 2H), 4,32 (кв, 2H), 4,65 (м, 1H), 7,00-7,32 (м, 12H).

2-цианоимино-3-этил-1-[1-(3,3-бис(фенил)пропил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол

МС: m/z 464,2 (M+1)

30 ¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,40 (т, 3H), 1,73 (шир.с, 2H), 2,09 (м, 2H), 2,18-2,45 (м, 6H), 2,98 (шир., 2H), 3,93 (т, 1H), 4,35 (кв, 2H), 4,63 (м, 1H), 7,10-7,30 (м, 13H), 7,40 (д, 1H).

2-цианоимино-3-этил-1-[1-(1,2,3,4-тетрагидронафтил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол

ЖХ: 94,0%

35 МС: m/z 400,2 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,30-1,70 (м, 6H), 1,85 (м, 2H), 2,05 (м, 1H), 2,45 (м, 3H), 2,85 (м, 4H), 3,10 (м, 2H), 4,35 (кв, 2H), 4,71 (м, 1H), 7,00-7,60 (м, 8H).

2-цианоимино-3-этил-1-[1-(5-метилгекс-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол

40 ЖХ: 94,9%

МС: m/z 368,3 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 0,85 (д, 6H), 0,95 (д, 3H), 1,12-1,65 (м, 8H), 1,80 (м, 2H), 2,27-2,60 (м, 5H), 2,85 (м, 2H), 4,38 (м, 2H), 4,62 (м, 1H), 7,08-7,30 (м, 3H), 7,45 (м, 1H).

45 2-цианоимино-3-этил-1-[1-(норборнан-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол

ЖХ: 99,2%

МС: m/z 364,7 (M+1)

50 ¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,10-2,10 (м, 13H), 2,35 (м, 1H), 2,50-2,70 (м, 3H), 2,70-2,90 (м, 3H), 3,50 (м, 2H), 4,50 (кв, 2H), 4,80 (м, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,48 (м, 1H), 7,75 (м, 1H).

2-цианоимино-3-этил-1-[1-(1,3-дигидроинден-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол

ЖХ: 92,1%

МС: m/z 386,2 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,42 (т, 3H), 1,82 (м, 2H), 2,21 (м, 2H), 2,43 (м, 2H), 2,88 (м, 2H), 3,02-3,19 (м, 4H), 3,23 (м, 1H), 4,38 (кв, 2H), 4,80 (м, 1H), 7,08-7,30 (м, 7H), 7,45 (д, 1H).
2-цианоимино-3-этил-1-[1-(циклооктилметил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-

5 бензимидазол

ЖХ: 100%

МС: m/z 394,7 (M+1)

¹H-ЯМР (MeOH): δ 1,35-2,00 (м, 20H), 2,60-2,85 (м, 6H), 3,40 (м, 2H), 2,52 (кв, 2H), 4,90 (м, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,48 (м, 1H), 7,70 (м, 1H).

10 2-цианоимино-3-(2-гидрокси)этил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол

ЖХ: 100%

МС: m/z 396,3 (M+1)

15 ¹H-ЯМР (DMCO): δ 7,52 (дт, 1H), 7,45 (дт, 1H), 7,21 (м, 2H), 4,97 (т, 1H), 4,55 (м, 1H), 4,38 (т, 2H), 3,76 (кв, 2H), 2,88 (м, 2H), 2,61 (шир.т, 1H), 2,33 (м, 4H), 1,76-1,37 (м, 16H).
2-цианоимино-3-метоксикарбонилметил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол

ЖХ: 98,3%

МС: m/z 424,2 (M+1)

20 ¹H-ЯМР (DMCO): δ 7,56 (дд, 1H), 7,51 (дд, 1H), 7,25 (м, 2H), 5,26 (с, 2H), 4,56 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,34 (м, 2H), 2,78 (м, 2H), 2,62 (шир.т, 1H), 2,32 (м, 4H), 1,80-1,35 (м, 16H).
2-цианоимино-3-цианометил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол

ЖХ: 100%

25 МС: m/z 391,2 (M+1)

¹H-ЯМР (DMCO): δ 7,60 (м, 2H), 7,31 (м, 2H), 5,48 (с, 2H), 4,77 (м, 1H), 3,33 (д, 2H), 2,88 (м, 2H), 2,62 (шир.т, 1H), 2,33 (м, 4H), 1,86-1,37 (м, 16H).

2-цианоимино-3-бутил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол

30 ЖХ: 95,4%

МС: m/z 352,2 (M+1)

¹H-ЯМР (DMCO): δ 7,58 (дд, 1H), 7,49 (дд, 1H), 7,24 (м, 2H), 6,55 (с, 2H), 4,59 (м, 1H), 4,34 (т, 2H), 2,97 (м, 2H), 2,80 (м, 1H), 2,55 (м, 2H), 2,38 (м, 2H), 1,80-1,30 (м, 18H), 0,90 (т, 3H).

35 2-цианоимино-3-(2-метансульфонамидо)этил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол

ЖХ: 100%

МС: m/z 473,2 (M+1)

40 ¹H-ЯМР (DMCO): δ 7,53 (дд, 1H), 7,44 (дд, 1H), 7,23 (м, 2H), 4,60 (м, 1H), 4,35 (т, 2H), 3,37 (т, 2H), 2,87 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,60 (шир.т, 1H), 2,31 (м, 4H), 1,76-1,37 (м, 15H).
2-цианоимино-3-ацетамидо-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол

ЖХ: 100%

МС: m/z 409,2 (M+1)

45 ¹H-ЯМР (DMCO): δ 7,75 (с, 1H), 7,52 (дд, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,30 (дд, 1H), 7,20 (м, 2H), 4,96 (с, 2H), 4,55 (м, 1H), 3,33 (д, 2H), 2,88 (м, 2H), 2,62 (шир.т, 1H), 2,30 (м, 4H), 1,80-1,37 (м, 15H).

2-цианоимино-3-карбоксиметил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол

50 ЖХ: 97,5%

МС: m/z 409,9 (M+1)

¹H-ЯМР (DMCO): δ 7,45 (дд, 1H), 7,14 (м, 3H), 4,57 (с, 2H), 4,50 (м, 1H), 2,87 (м, 2H), 2,61 (шир.т, 1H), 2,33 (м, 4H), 1,75-1,37 (м, 15H).

2-цианоимино-3-(2-диметиламино)этил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол

ЖХ: 100%

МС: m/z 423,3 (M+1)

5 ¹Н-ЯМР (ДМСО): 7,60-6,96 (м, 4Н), 6,54 (2Н, с), 4,65 (м, 1Н), 4,40 (т, 2Н), 3,90 (т, 2Н), 3,05 (м, 4Н), 2,90 (м, 1Н), 2,63 (м, 3Н), 2,56-2,37 (м, 4Н), 1,85-1,35 (м, 15Н).

2-цианоимино-1-[1-(циклооктил)-3-гидроксиметил-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол

2-цианоимино-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-7-азабензимидазол

10 2-цианоимино-1-[1-(циклооктил)-2,6-этан-4-он-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол

Другие соединения, охватываемые формулой (IV) или (IVA) данного изобретения, могут быть синтезированы по аналогичным методикам.

Пример 15

15 Аффинность в отношении ноцицептина на рецепторе ORL1 для предпочтительных соединений определяли, используя следующий анализ.

Мембраны рекомбинантных клеток HEK-293, экспрессирующих рецептор, подобный опиоидному рецептору человека, (ORL1), (Receptor Biology), получали путем лизирования клеток в охлажденном льдом гипотоническом буфере (2,5 мМ MgCl₂, 50 мМ HEPES, pH 7,4) (10 мл/10 см чашка) с последующей гомогенизацией с использованием гомогенизатора ткани/тефлонового пестика. Мембраны собирали центрифугированием при 30000 x g в течение 15 мин при 4°C и осадок после центрифугирования ресуспендировали в гипотоническом буфере до конечной концентрации 1-3 мг/мл. Концентрации белка определяли с использованием реагента для анализа белка BioRad с бычьим сывороточным альбумином в качестве стандарта. Аликвоты мембран рецептора ORL1 хранили при -80°C.

Анализ функционального связывания SGTPgS проводили следующим образом. Мембранный раствор ORL1 получали последовательным добавлением конечных концентраций 0,066 мг/мл мембранного белка ORL1, 10 мг/мл сапонины, 3 мМ GDP и 0,20 нМ [³⁵S]GTPgS к связывающему буферу (100 мМ NaCl, 10 мМ MgCl₂, 20 мМ HEPES, pH 7,4) на льду. Полученный мембранный раствор (190 мл/лунка) переносили в 96-луночные полипропиленовые планшеты, содержащие 10 мл 20х концентрированных исходных растворов агониста, полученного в ДМСО. Планшеты инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре при встряхивании. Реакции обрывали быстрым фильтрованием на 96-луночных фильтровальных планшетах Unifilter GF/B (Packard) с использованием 96-луночного харвестера ткани (Brandel) с последующими тремя фильтровальными промывками 200 мл охлажденного на льду связывающего буфера (10 мМ NaH₂PO₄, 10 мМ Na₂HPO₄, pH 7,4). Фильтровальные планшеты последовательно сушили при 50°C в течение 2-3 часов. Добавляли пятьдесят мл/лунка коктейля для сцинтилляционного счета (BetaScint; Wallac) и планшеты считывали в Packard Top-Count в течение 1 мин/лунка.

40 Данные анализировали с использованием аппроксимации кривой функциональной зависимости в GraphPad PRISMO, v.3.0, и результаты представлены в таблице 4 ниже:

ТАБЛИЦА 4
Аффинность в отношении ноцицептина

Соединение	вычисл. K _i (нМ)
2-цианоимино-3-этил-1-[1-(п-фенилбензил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол	5558
2-цианоимино-3-этил-1-[1-(п-бензилоксибензил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол	1660
2-цианоимино-3-этил-1-[1-(нафт-2-илметил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол	882
2-цианоимино-3-этил-1-[1-(4-пропилциклогексил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол	241
2-цианоимино-3-этил-1-[1-(4-(2-пропил)циклогексил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол	6,9
2-цианоимино-3-этил-1-[1-(4-пропил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол	6,6
2-цианоимино-3-этил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол	5,57
2-цианоимино-3-этил-1-[1-(10,11-дигидро-5Н-дibenzo[a,d]циклогептен-5-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол	>10000
2-цианоимино-3-этил-1-[1-(3,3-бис(фенил)пропил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол	80
2-цианоимино-3-этил-1-[1-(1,2,3,4-тетрагидронафтил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол	157

5	2-цианоимино-3-этил-1-[1-(5-метилгекс-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол	76
	2-цианоимино-3-этил-1-[1-(норборнан-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол	323
	2-цианоимино-3-этил-1-[1-(1,3-дигидроинден-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол	89
	2-цианоимино-3-этил-1-[1-(циклооктилметил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол	7,1
	2-цианоимино-3-(2-гидроксид)этил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол	6,4
	2-цианоимино-3-метоксикарбонилметил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол	3,3
	2-цианоимино-3-цианометил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол	0,97
	2-цианоимино-3-бутил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол	1,36
	2-цианоимино-3-(2-метансульфонамидо)этил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол	78
	2-цианоимино-3-ацетамидо-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол	11
	2-цианоимино-3-карбоксиметил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол	201
	2-цианоимино-3-(2-диметиламино)этил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол	18
	2-цианоимино-1-[1-(циклооктил)-3-гидроксиметил-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол	473
	2-цианоимино-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-7-азабензимидазол	3743
	2-цианоимино-1-[1-(циклооктил)-2,6-этан-4-он-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол	19

Пример 16

Аффинность в отношении μ рецептора для соединений определяли в соответствии со следующим анализом.

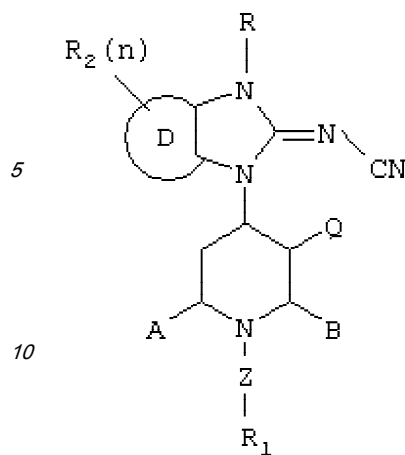
Раствор мембран μ опиоидного рецептора получали последовательным добавлением конечных концентраций 0,075 мкг/мкл желаемого мембранного белка, 10 мкг/мл сапонины, 3 мкМ GDP и 0,20 нМ [35 S]GTPgS к связывающему буферу (100 мМ NaCl, 10 мМ MgCl₂, 20 мМ HEPES, pH 7,4) на льду. Полученный мембранный раствор (190 мл/лунка) переносили в 96-луночные полипропиленовые планшеты, содержащие 10 мл 20х концентрированных исходных растворов агониста, полученного в ДМСО. Планшеты инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре при встряхивании. Реакции обрывали быстрым фильтрованием на 96-луночных фильтровальных планшетах Unifilter GF/B (Packard) с использованием 96-луночного харвестера ткани (Brandel) с последующими тремя фильтровальными промывками 200 мкл охлажденного на льду связывающего буфера (10 мМ NaH₂PO₄, 10 мМ Na₂HPO₄, pH 7,4). Фильтровальные планшеты последовательно сушили при 50°C в течение 2-3 часов. Добавляли пятьдесят мкл/лунка коктейля для сцинтилляционного счета (MicroScint20; Packard) и планшеты считывали в Packard Top-Count в течение 1 мин/лунка.

Данные анализировали с использованием аппроксимации кривой функциональной зависимости в GraphPad PRISMO, v.3.0, и результаты для некоторых соединений представлены в таблице 5 ниже:

ТАБЛИЦА 5 Аффинность в отношении μ рецептора		
Соединение		вычисл. K _i (нМ)
3-[1-(нафт-1-илметил)-4-пиперидинил]-2Н-бензоксазол-2-он		340
3-[1-(3,3-дифенилпропил)-4-пиперидинил]-2Н-бензоксазол-2-он		726
3-[1-(1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил)-4-пиперидинил]-2Н-бензоксазол-2-он		343
3-[1-(4-пропилциклогексил)-4-пиперидинил]-2Н-бензоксазол-2-он		145
3-этилиден-1-[1-(1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он		23,3
3-этилиден-1-[1-(нафт-2-илметил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он		137
3-этилиден-1-[1-(п-бензилоксибензил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он		1150
3-этилиден-1-[1-(3,3-дифенилпропил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он		24
1-[4-[(нафт-2-ил)амино]циклогексил]-3-этил-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он		2,1
2-цианоимино-3-этил-1-[1-(4-пропилциклогексил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол		46
2-цианоимино-3-этил-1-[1-(1,2,3,4-тетрагидронафтил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол		458
2-цианоимино-3-этил-1-[1-(5-метилгекс-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол		15
2-цианоимино-3-этил-1-[1-(норборнан-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол		1653

Формула изобретения

1. Соединение формулы (IV)



(IV)

15 где R представляет водород, C₁₋₁₀алкил, -C₁₋₄COOV₁, гидроксис₁₋₁₀ алкил-, цианоC₁₋₁₀алкил-, NH₂SO₂C₁₋₄алкил-, -C₁₋₅NHC(=O)W₁, где W₁ представляет C₁₋₁₀алкил;

где V₁ означает H или C₁₋₆алкил;

D представляет фенил или азафенил;

n представляет 0;

20 A, B и Q представляют, независимо, водород, C₁₋₁₀алкил, -CH₂OH, или A и B вместе могут образовывать мостик C₂₋₆;

Z выбран из группы, состоящей из связи, C₁₋₆алкилена или -CH₂O-;

R₁ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₁₀алкила, C₃₋₁₂ циклоалкила, -COOV₁, бензила, бициклической или трициклической арильной группы;

25 R₂ представляет водород,

или его фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

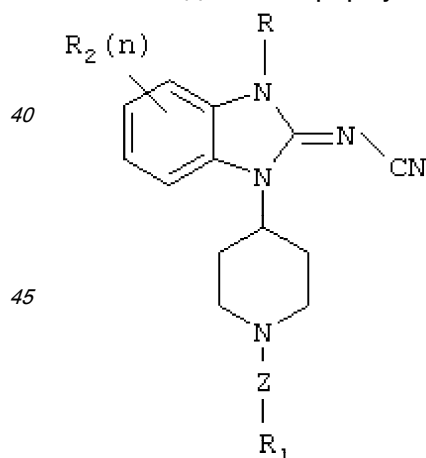
2. Соединение по п.1, в котором D представляет фенил.

3. Соединение по п.1, в котором R выбран из группы, состоящей из -CH₂CH₂NHC(=O)CH₃, гидроксипропила- или цианометила-.

30 4. Соединение по п.1, в котором ZR₁ выбран из группы, состоящей из циклогексилэтила-, циклогексилметила-, циклопентилметила-, фенилэтила-, циклопентила-, циклогексила- и гексила-.

5. Соединение по п.1, в котором по меньшей мере один из ZR₁ и R выбран из группы, состоящей из -CH₂COOV₁, цианометила-, NH₂SO₂метила- и C₁₋₄алкиламинокарбонилметила-.

6. Соединение формулы (IVA)



(IVA)

где n представляет 0;

Z выбран из группы, состоящей из связи, -CH₂-, -CH₂O-, -CH₂CH₂-;

R выбран из группы, состоящей из водорода или C₁₋₁₀алкила;

R₁ выбран из группы, состоящей из водорода, C₃₋₁₂циклоалкила, бензила, бициклической или трициклической арильной группы, причем указанный алкил или циклоалкил необязательно замещены C₁₋₁₀алкилом, фенилом или бензилом;

5 R₂ означает водород,

или его фармацевтически приемлемые соли.

7. Соединение по п.6, в котором R₁ представляет циклоалкил, выбранный из группы, состоящей из циклогексила, циклогептила, циклооктила, циклононила, циклодецила и норборнила.

10 8. Соединение по п.6, в котором R₁ представляет тетрагидронафтил или дибензоциклогептил.

9. Соединение по п.6, в котором R₁ представляет бензил.

10. Соединение по п.6, в котором R₁ представляет бициклическое ароматическое кольцо.

11. Соединение по п.10, в котором указанное бициклическое ароматическое кольцо

15 представляет собой инденил или нафтил.

12. Соединение по п.6, в котором Z представляет связь, метил или этил.

13. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

2-цианоимино-3-этил-1-[1-(п-фенилбензил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазола;

20 2-цианоимино-3-этил-1-[1-(п-бензилоксибензил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазола;

2-цианоимино-3-этил-1-[1-(нафт-2-илметил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазола;

2-цианоимино-3-этил-1-[1-(4-пропилциклогексил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазола;

25 2-цианоимино-3-этил-1-[1-[4-(2-пропил)циклогексил]-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазола;

2-цианоимино-3-этил-1-[1-(декагидро-2-нафтил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазола;

30 2-цианоимино-3-этил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазола;

2-цианоимино-3-этил-1-[1-(10,11-дигидро-5Н-дибензо[а,д]циклогептен-5-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазола;

2-цианоимино-3-этил-1-[1-(3,3-бис(фенил)пропил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазола;

35 2-цианоимино-3-этил-1-[1-(1,2,3,4-тетрагидронафтил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазола;

2-цианоимино-3-этил-1-[1-(5-метилгекс-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазола;

2-цианоимино-3-этил-1-[1-(норборнан-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазола;

40 2-цианоимино-3-этил-1-[1-(1,3-дигидроинден-2-ил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазола;

2-цианоимино-3-этил-1-[1-(циклооктилметил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазола

45 и его фармацевтически приемлемые соли.

14. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

2-цианоимино-3-(2-гидрокси)этил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазола;

2-цианоимино-3-метоксикарбонилметил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазола;

2-цианоимино-3-цианометил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазола;

2-цианоимино-3-бутил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазола;

2-цианоимино-3-(2-метансульфонамидо)этил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазола;

2-цианоимино-3-ацетамидо-1-[1(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазола;

5 2-цианоимино-3-карбоксиметил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазола;

2-цианоимино-3-(2-диметиламино)этил-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазола;

10 2-цианоимино-1-[1-(циклооктил)-3-гидроксиметил-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазола;

2-цианоимино-1-[1-(циклооктил)-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-7-азабензимидазола;

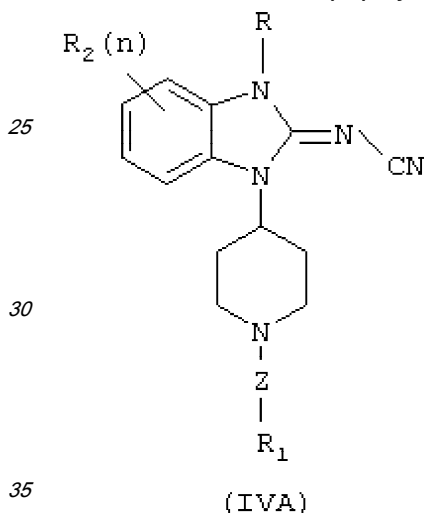
2-цианоимино-1-[1-(циклооктил)-2,6-этан-4-он-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазола

и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

15 15. Фармацевтическая композиция, обладающая аффинностью в отношении ноцицептина и μ рецептора, содержащая соединение по п.1 и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый эксципиент.

16. Фармацевтическая композиция, обладающая аффинностью в отношении ноцицептина и μ рецептора, содержащая соединение по п.6 и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый эксципиент.

17. Соединение формулы (IVA)

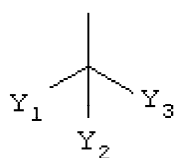


где n представляет 0;

R представляет водород или C₁₋₁₀алкил;

R₂ представляет водород;

40 ZR₁ представляет группу



45 где Y₁ представляет R₃-(C₁-C₁₂) алкил, R₆-(C₃-C₁₂)циклоалкил;

Y₂ представляет водород или Y₁;

Y₃ представляет водород или (C₁-C₆)алкил;

R₃ представляет R₄-арил;

R₆ представляет (C₁-C₆)алкил;

50 R₄ представляет водород,

и его фармацевтически приемлемые соли.

18. Фармацевтическая композиция, обладающая аффинностью в отношении ноцицептина и μ рецептора, содержащая соединение по п.17 и, по меньшей мере, один

фармацевтически приемлемый эксципиент.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50