



(19) **UA** (11) **73 126** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 235/14, A 61K 31/4184,**
A 61P 9/10, 25/18

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2001129201, 16.05.2000

(24) Дата начала действия патента: 15.06.2005

(30) Приоритет: 29.05.1999 DE 199 24 818.4

(46) Дата публикации: 15.06.2005

(86) Заявка РСТ:
РСТ/EP00/04417, 20000516

(72) Изобретатель:

Фройнд Вольф-Дитрих, DE,
Ленски Стивен, US,
Мюллер Штефан Николас, DE,
Паульсен Хольгер, DE,
Кельдених Йорг, DE,
Хорват Эрвин, DE,
Шумахер Йоахим, DE

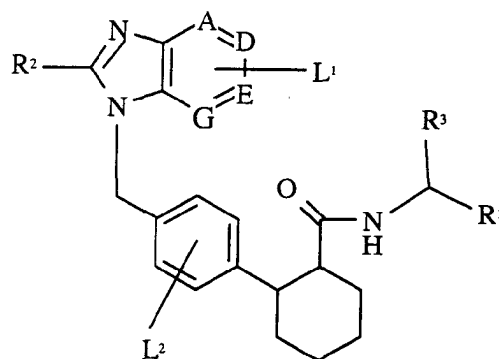
(73) Патентовладелец:

БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЛЬШАФТ, DE

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ АМИДЫ ФЕНИЛЦИКЛОГЕКСАНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ, ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Реферат:

Данное изобретение касается замещенных амидов фенилциклогексанкарбонической кислоты с формулой (I), которые ингибируют поглощение аденозина, способа их получения и их использования как лекарственного средства, особенно для лечения ишемических заболеваний головного мозга.



Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2005, N 6, 15.06.2005. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **73 126** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07D 235/14, A 61K 31/4184,**
A 61P 9/10, 25/18

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2001129201, 16.05.2000
(24) Effective date for property rights: 15.06.2005
(30) Priority: 29.05.1999 DE 199 24 818.4
(46) Publication date: 15.06.2005
(86) PCT application:
PCT/EP00/04417, 20000516

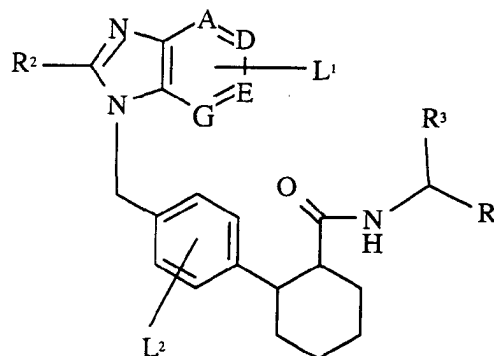
(72) Inventor:
FREUND WOLF-DIETRICH, DE,
LENSKY STEPHEN, US,
MUELLER STEPHAN NICHOLAS, DE,
PAULSEN HOLGER, DE,
KELDENICH JOERG, DE,
HORVATH ERVIN, DE,
SCHUHMACHER JOACHIM, DE

(73) Proprietor:
BAYER AKTZIENGEZELLSCHAFT, DE

(54) **SUBSTITUTED AMIDES OF PHENYLCYCLOHEXANECARBOXYLIC ACID, INTERMEDIER COMPOUNDS AND MEDICAMENTS ON ITS BASE**

(57) Abstract:

The invention relates to substituted phenylcyclohexane carboxylic acid amides of the formula (I) that inhibit the uptake of adenosine. The invention further relates to methods of producing said amides and to their use in medicaments, especially for treating ischemic brain diseases.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2005, N 6, 15.06.2005. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **73 126** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 235/14, A 61K 31/4184,**
A 61P 9/10, 25/18

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2001129201, 16.05.2000

(24) Дата набуття чинності: 15.06.2005

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 29.05.1999 DE 199 24 818.4

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.06.2005

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
PCT/EP00/04417, 20000516

(72) Винахідник(и):

Фройнд Вольф-Дітріх , DE,
Ленски Стівен , US,
Мюллер Штефан Ніколас , DE,
Паульсен Хольгер , DE,
Кельденіх Йорг , DE,
Хорват Ервін , DE,
Шумахер Йоахім , DE

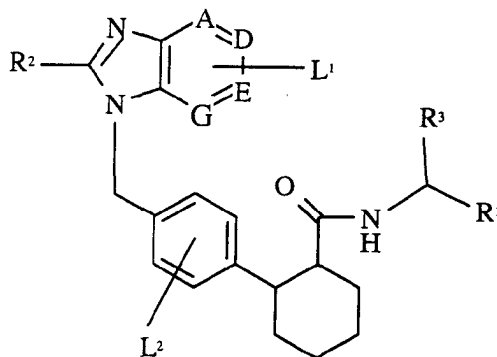
(73) Власник(и):

БАЙЄР АКЦІЕНГЕЗЕЛЛЬШАФТ, DE

(54) ЗАМІЩЕНІ АМІДИ ФЕНІЛЦИКЛОГЕКСАНКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ, ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ І ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ НА ЇХ ОСНОВІ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується заміщених амідів фенілциклогексанкарбонової кислоти формули (I), які інгібують поглинання аденозину, способу їх одержання та їх застосування як лікарського засобу, особливо для лікування ішемічних захворювань головного мозку.



U A 7 3 1 2 6 C 2

U A 7 3 1 2 6 C 2

Опис винаходу

Даний винахід стосується нових похідних фенілциклогексанкарбонової кислоти, які мають біологічну активність, більш конкретно заміщених амідів фенілциклогексанкарбонової кислоти, які інгібують поглинання аденозину, проміжних сполук і лікарського засобу на їх основі.

Аденозин є ендogenousним ефектором із захищаючою клітини дією, особливо в умовах обмеженого постачання киснем і субстратом, таких як, наприклад, при ішемії, апоплексичному ударі і травмі головного мозку. Аденозин спричиняє нейрозахисну дію в основному шляхом пригнічення пресинаптичного звільнення глутамату, а також обмеження постсинаптичної деполаризації. Завдяки цьому запобігається токсичне проникнення кальцію у постсинаптичні нервові клітини через рецептори-NMDA. Позаклітинна концентрація аденозину у ЦНС різко підвищується при ішемії та гіпоксії.

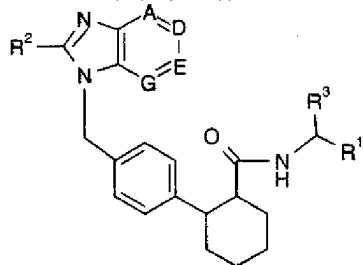
У різних посиланнях вказується на нейропротекторний, антиконвульсивний, анальгетичний та індукуючий сон потенціал інгібіторів поглинання аденозину, тому що вони підсилюють власний ефект аденозину шляхом зниження його клітинного зворотного поглинання. Тому інгібітори поглинання аденозину можуть використовуватися при пероральному або внутрішньовенному застосуванні для профілактики та лікування черепно-мозкової ішемії, крововиливу у мозок, реперфузійних ушкоджень травм головного мозку, набряків, судорог, епілепсії, апное, зупинки серця, синдрому Рейе, церебрального тромбозу, емболії, пухлин, крововиливів, енцефаломієліту, ушкоджень спинного мозку, післяопераційних ушкоджень головного мозку, ушкоджень сітківки або зорового нерва після глаукоми, ішемії, гіпоксії, набряку або травми, а також при лікуванні шизофренії, порушення сну та болю. [Cerebrovasc. Brain Metab. Rev., 1992, 4, 364-369; Drug Dev. Res., 1993, 28, 410-415; Science, 1997, 276, 1265-1268; 'Adenosine in the Nervous System' Ed: Trevor Stone, Academic Press Ltd., 1991, 217-227; Ann. Rep. Med. Chem., 1998, 33, 110-120].

Інгібітори поглинання аденозину можуть бути використані також для потенціювання дії антиметаболітів нуклеїнових основ, нуклеозидів або нуклеотидів при хіміотерапевтичному лікуванні раку й в антивірусній (наприклад, ВІЛ) хіміотерапії [Curr. Med. Chem., 1997, 4, 35-66].

У європейських заявках на патент EP-A-0611767 і EP-A-0725064 описані аміді фенілциклогексилкарбонових кислот, які можуть бути використані для лікування атеросклерозу або рестенозу.

Задачею винаходу є розширення асортименту заміщених амідів фенілциклогексанкарбонової кислоти, що інгібують поглинання аденозину.

Поставлена задача вирішується запропонованими заміщеними амідами фенілциклогексанкарбонової кислоти загальної формули (I),



в якій

A, D, E і G однакові або різні і означають групу CH або атом азоту,

R¹ означає групу -CH₂-OH, або залишок формули -CO-NH₂,

R² означає алкіл, який містить 1-8 атомів вуглецю, який може бути перерваний атомом кисню, або піперазин, який містить залишок формули NR⁴, де R⁴ означає водень, алкіл, що містить 1-6 атомів вуглецю, або циклоалкіл, що містить 3-7 атомів вуглецю, причому алкіл, що містить 1-8 атомів вуглецю, який може бути перерваний атомом кисню, заміщений 1-3 гідроксильними групами і/або залишком формули -NR⁵R⁶,

R⁵ і R⁶ означають водень, або разом з атомом азоту утворюють морфолінове кільце,

R³ означає фенільне кільце, та їх солям.

Переважаючими заміщеними амідами фенілциклогексанкарбонової кислоти формули (I) є сполуки, в яких

R¹ є групою -CH₂-OH, або залишком формули -CO-NH₂,

R² означає алкіл, який містить 1-6 атомів вуглецю, який може бути перерваний атомом кисню, або 4-R⁴-піперазин-1-іл, де R⁴ означає водень, алкіл, що містить 1-4 атомів вуглецю, причому алкіл, що містить 1-6 атомів вуглецю, який може бути перерваний атомом кисню, заміщений гідроксильною групою і/або залишком формули -NR⁵R⁶, де R⁵ і R⁶ означають водень, або разом з атомом азоту утворюють морфолінове кільце,

R³ означає фенільне кільце, або в яких

A, D і E означають групу CH,

G означає атом азоту або групу CH,

R¹ означає залишок формули -CO-NH₂,

R² означає алкіл, який містить 1-4 атомів вуглецю, який може бути перерваний атомом кисню, або

4-R⁴-піперазин-1-іл, де R⁴ означає водень, алкіл, що містить 1-4 атомів вуглецю, циклоалкіл, що містить 3-6 атомів вуглецю,

R³ означає фенільне кільце,

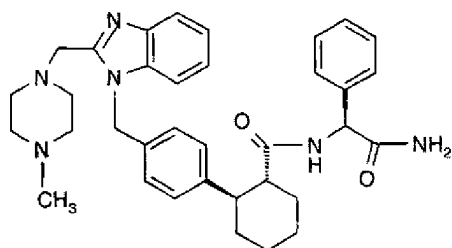
та їх солі.

Зокрема

переважною

є

(S)-N-{{{(1R,2R)-2-{4-[[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-бензімідазол-1-іл]метил]феніл}циклогекс-1-іл}карбоніл}феніл}глутамин



і його солі.

Фізіологічно прийнятні солі сполук даного винаходу можуть бути солями сполук даного винаходу з мінеральними кислотами, карбоновими кислотами або сульфоновими кислотами. Особливо переважними є, наприклад, солі з хлоридом водню, бромідом водню, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою, метансульфо кислотою, етансульфо кислотою, толуолсульфо кислотою, бензолсульфо кислотою, нафталіндисульфокислотою, оцтовою кислотою, пропіоновою кислотою, молочною кислотою, винною кислотою, лимонною кислотою, фумаровою кислотою, малеїною кислотою або бензойною кислотою.

Сполуки даного винаходу загальної формули (I) можуть існувати в різних стереоізомерних формах, які поводяться як зображення і дзеркальне відображення (енантіомери), або не як зображення і дзеркальне відображення (діастереомери). Винахід стосується як енантіомерів так і діастереомерів, а також їхніх відповідних сумішей. Рацемати можуть бути розділені також як діастереомери відомими методами на однорідні стереоізомерні компоненти.

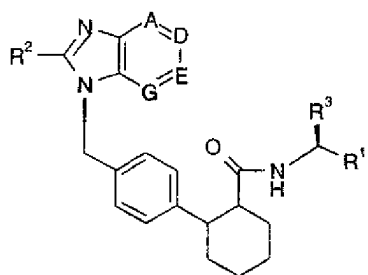
Далі, визначені сполуки можуть існувати в таутомерних формах. Це відомо фахівцям і сполуки такого роду також входять в обсяг винаходу.

Алкіл, який містить 1-8 атомів вуглецю, алкіл, який містить 1-6 атомів вуглецю і т.д. є нерозгалуженим або розгалуженим алкільним залишком з 1-8, відповідно 1-6 атомами вуглецю. Прикладами є метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, трет-бутил, н-пентил та н-гексил. Переважним є нерозгалужений або розгалужений алкільний залишок з 1-4 атомами вуглецю. Особливо переважним є нерозгалужений або розгалужений алкільний залишок з 1-3 атомами вуглецю.

Алкіл, який містить 1-8 атомів вуглецю, алкіл, який містить 1-6 атомів вуглецю, і т.д., який переривається атомом кисню або сірки, і який заміщений від однієї до трьох гідроксильними групами і/або залишком формули -NR⁵R⁶, є, наприклад, 1,3-дигідроксипроп-2-окси-метилом, 2-гідроксиетоксиметилом, 2-гідроксипроп-1-окси-метилом, 3-гідроксипроп-1-окси-метилом, морфолін-4-іл-метилом, піперидин-1-іл-метилом, 2-аміноетилом, 2-диметиламіноетилом або діетиламінометилом.

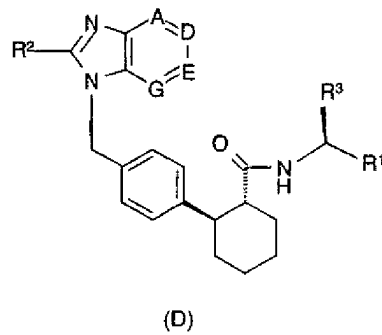
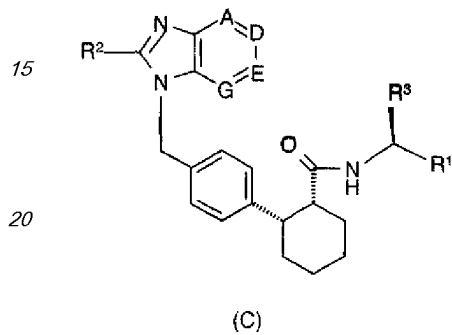
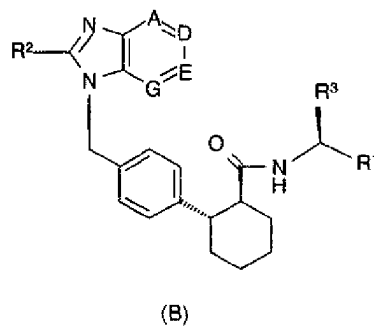
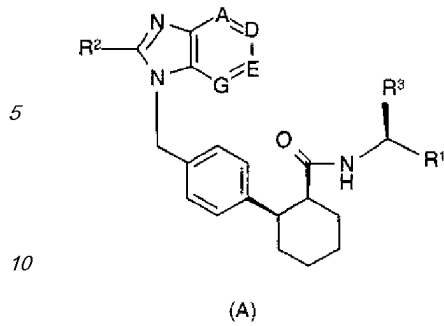
Циклоалкіл, який містить 3-7 атомів вуглецю, у рамках винаходу є циклопропілом, циклобутилом, циклопентилом, циклогексилом, циклогептилом або циклооктилом. Переважним є циклопропіл, циклопентил і циклогексил.

Переважно сполуки загальної формули (I) мають абсолютну конфігурацію, представлену загальною формулою (I')



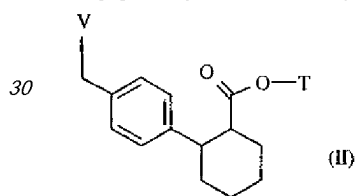
(I')

Сполуки даного винаходу можуть існувати в чотирьох різних відносних конфігураціях (A)-(D)



25 Переважною є конфігурація (D).

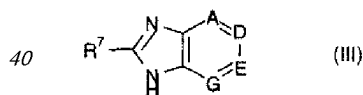
Заміщені аміди фенілциклогексанкарбонової кислоти загальної формули (I), можна одержати за рахунок [A] сполуки загальної формули (II)



35 у якій

T означає алкіл, який містить 1-4 атоми вуглецю, переважно метил або трет-бутил, і

V означає відщеплювану групу, таку як, наприклад, галоген, мезилат, тозілат, переважно бром, спочатку піддають взаємодії зі сполукою загальної формули (III)

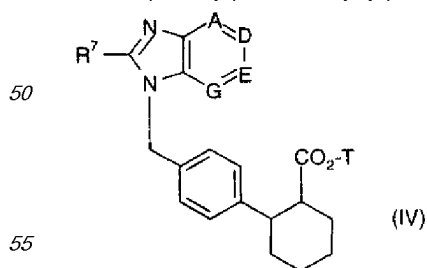


45 в якій

A, D, E і G мають вказані вище значення і R⁷ має значення, приведені для R²,

T означає водень або алкіл, що містить 1-4 атомів вуглецю, причому аміно- і гідроксигрупи, у разі необхідності, захищені аміно або гідроксизахисними групами,

в інертному розчиннику, у разі потреби, у присутності основи, з одержанням сполуки загальної формули (IV)

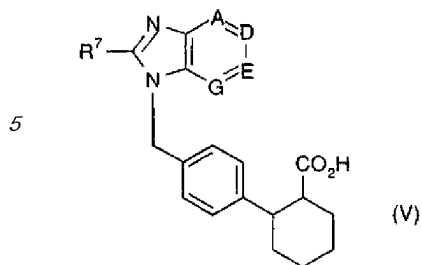


55 у якій

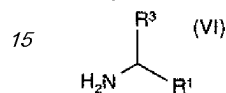
R⁷, A, D, E, G і T мають вищевказані значення,

яке на наступній стадії кислотою або основою переводять у відповідну карбонову кислоту загальної формули (V)

65



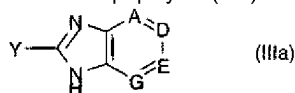
у якій R^7 , A, D, E і G мають вищевказані значення,
і на закінчення, після активування відомими методами, піддають взаємодії в інертному розчиннику зі
сполукою загальної формули (VI)



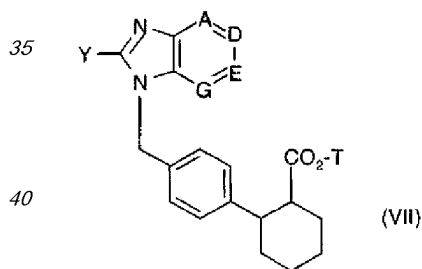
у якій R^1 та R^3 мають вищевказані значення,
і, у разі потреби, у випадку, якщо у R^7 введені захисні групи, останні або при гідролізі до кислоти (IV)→(V),
20 або після взаємодії зі сполукою загальної формули (VI) відщеплюють звичайними методами,
або

[B] у випадку, якщо R^2 означає піперазин, що містить залишок формули NR^7 , зв'язаний безпосередньо через
атом азоту з імідазольним кільцем,

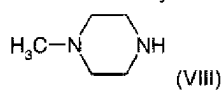
спочатку вищевказану сполуку загальної формули (II) піддають взаємодії в інертному розчиннику зі сполукою
загальної формули (IIIa)



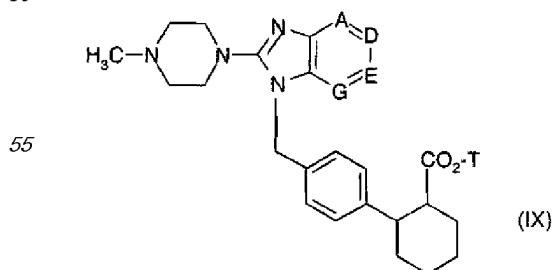
30 у якій
A, D, E і G мають вищевказані значення,
і
Y є галогеном або мезилом, переважно хлором, бромом або мезилом, з одержанням сполуки формули (VII)



у якій
45 Y, A, D, E, G і T мають вищевказані значення,
яке на наступній ступіні піддають взаємодії зі сполукою загальної формули (VIII)

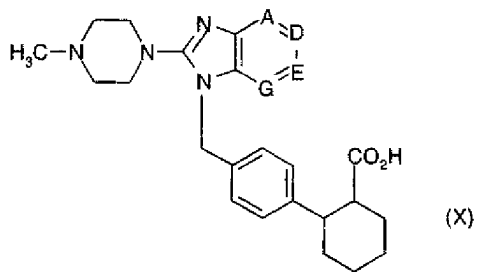


з одержанням сполуки загальної формули (IX)



у якій
A, D, E, G і T мають вищевказані значення,
яке у наступній стадії гідролізом, як описано у [A], переводять у відповідну карбонову кислоту загальної
формули (X)

65



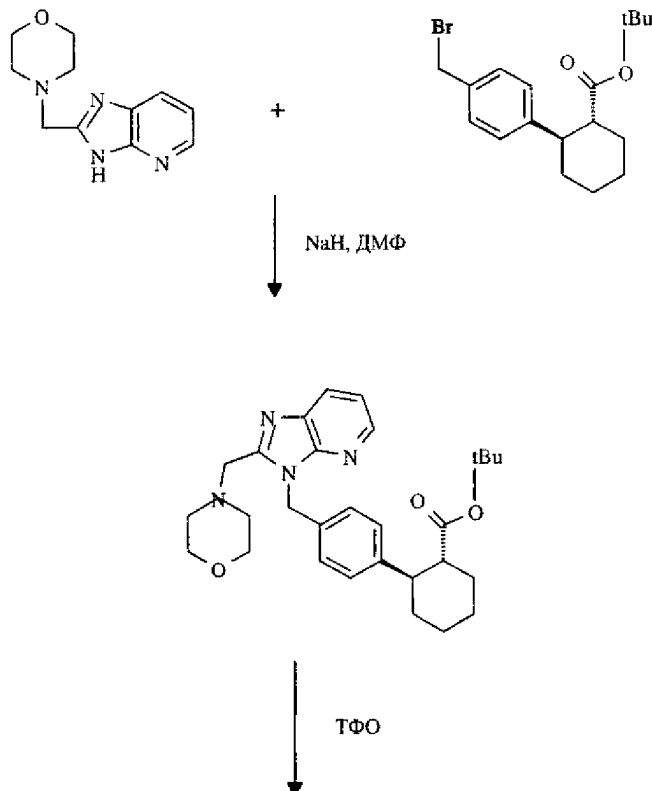
у якій

A, D, E і G мають вищевказані значення,

і на закінчення, після активування відомими методами при одержанні амідів з амінів та карбонових кислот, піддають взаємодії зі сполукою загальної формули (VI) і, у разі потреби, взаємодією з кислотою переводять у відповідні солі.

15

Способи відповідно до даного винаходу можуть бути пояснені наступними схемами



У А

7 3 1 2 6

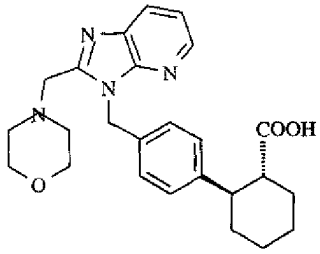
С 2

С 2

У А 7 3 1 2 6 С 2

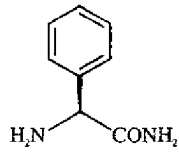
U A 7 3 1 2 6 C 2

5

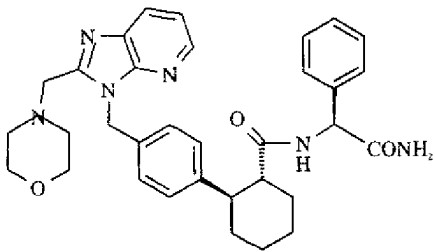


10

15



20



25

30

35

40

45

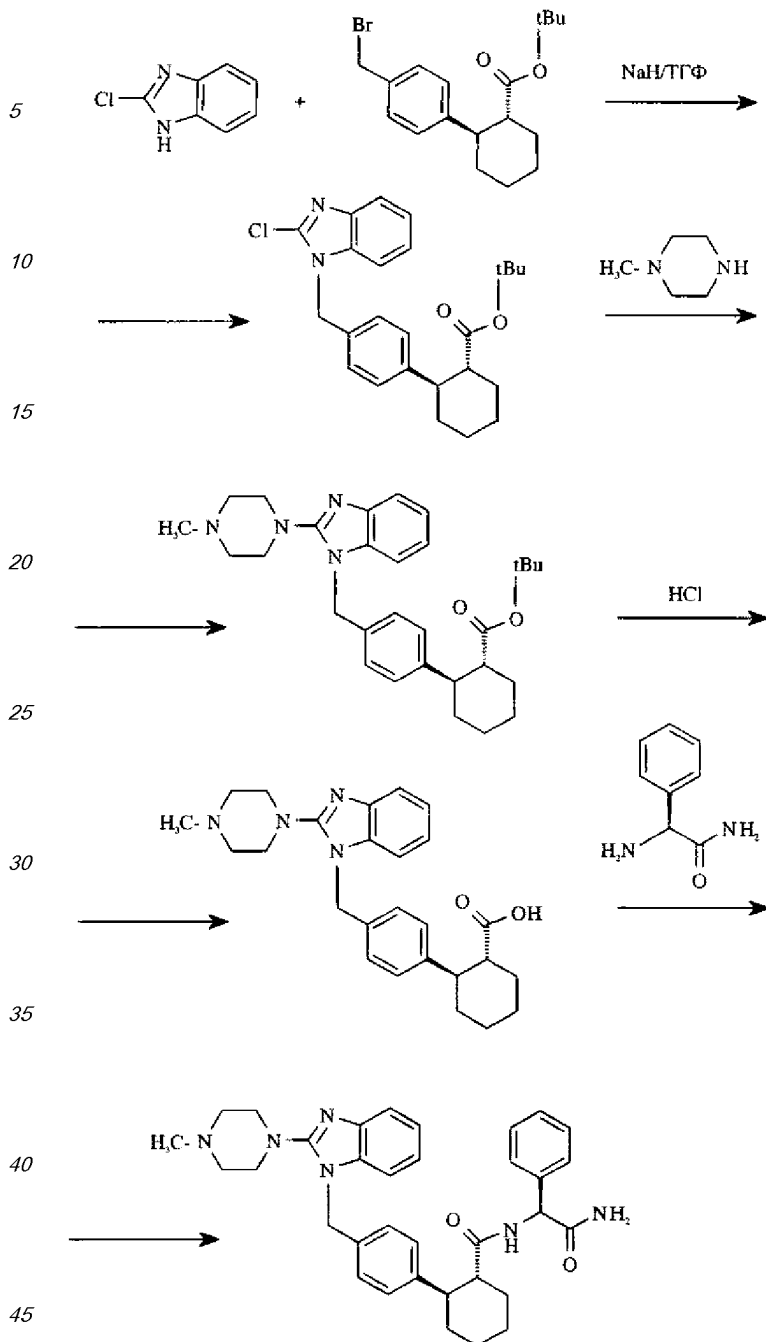
50

55

60

65

U A 7 3 1 2 6 C 2



Придатними амінозахисними групами в рамках даного винаходу є звичайні, застосовувані в пептидній хімії, амінозахисні групи.

50 Переважними для цього є бензилоксикарбоніл, 3,4-диметоксибензилоксикарбоніл, 3,5-диметоксибензилоксикарбоніл, 2,4-диметоксибензилоксикарбоніл, 4-метоксибензилоксикарбоніл, 4-нітробензилоксикарбоніл, 2-нітробензилоксикарбоніл, 2-нітро-4,5-диметоксибензилоксикарбоніл, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, бутоксикарбоніл, ізобутоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, алілоксикарбоніл, вінілоксикарбоніл, 2-нітробензилоксикарбоніл, 3,4,5-триметоксибензилоксикарбоніл, циклогексоксикарбоніл, 1,1-диметилетоксикарбоніл, адамантилкарбоніл, фталоїл, 2,2,2-трихлоретоксикарбоніл, 2,2,2-трихлор-трет-бутоксикарбоніл, ментилоксикарбоніл, феноксикарбоніл, 4-нітрофеноксикарбоніл, флуореніл-9-метоксикарбоніл, форміл, ацетил, пропіоніл, півалоїл, 2-хлорацетил, 2-бромацетил, 2,2,2-трифторацетил, 2,2,2-трихлорацетил, бензоїл, 4-хлорбензоїл, 4-бромбензоїл, 4-нітробензоїл, фталімідо, ізовалероїл або бензилоксиметилен, 4-нітробензил 2,4-динітробензил або 4-нітрофеніл. Переважнішою захисною групою для первинних амінів є фталімід.

Переважними захисними групами для вторинних амінів є бензилоксикарбоніл і трет-бутоксикарбоніл.

Відщиплення амінозахисної групи здійснюють відомими методами, наприклад, працюють у гідрогенолітичних, кислих або основних умовах, переважно з кислотами, такими, як, наприклад, хлористий водень або трифтороцтова кислота, в інертних розчинниках, таких як ефір, діоксан та метиленхлорид.

Придатною гідроксизахисною групою в рамках даного вище визначення є захисна група з ряду

5 триметилсиліл, триетилсиліл, триізопропілсиліл, трет-бутил-диметилсиліл, диметилгексилсиліл, трет-бутил-дифенілсиліл, триметилсилілетоксикарбоніл, бензил, трифенілметил (тритил), монометокситритил, (ММТр), диметокситритил (ДМТр), бензилоксикарбоніл, 2-нітробензил, 4-нітробензил, 2-нітробензилоксикарбоніл, 4-нітробензилоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, 4-метоксибензил, 4-метоксибензилоксикарбоніл, форміл, ацетил, трихлорацетил, 2,2,2-трихлоретоксикарбоніл, 2,4-диметоксибензил, 2,4-диметоксибензилоксикарбоніл, метоксиметил, метилтіометил, метоксиетоксиметил, [2-(триметилсиліл)етокси]-метил, 2-(метилтіометокси)етоксикарбоніл, тетрагідрофураніл, бензоіл, N-сукцинімід, 4-метилбензоіл, 4-нітробензоіл, 4-фторбензоіл, 4-хлорбензоіл або 4-метоксибензоіл. Переважним є трет-бутил-диметилсиліл.

10 Відщиплення гідроксизахисної групи здійснюють відомим методом, наприклад, кислотою, основою або додаванням тетрабутиламонійфториду, або здійснюють при гідролізі карбонової кислоти.

15 У якості розчинника для проведення процесу придатними є звичайні органічні розчинники, які не зазнають змін у реакційних умовах. До них відносяться ефіри, такі як діетиловий ефір, діоксан, тетрагідрофуран, диметиловий етер гліколю, або вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан або нафтові фракції, або галогенвуглеводні, такі як дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, дихлоретилен, трихлоретилен або хлорбензол, або етилацетат, піридин, диметилсульфоксид, гексаметилтриамід фосфорної кислоти, ацетонітрил, ацетон або нітромаган. Так само можливо застосовувати суміші названих розчинників. Для процесу [A] (II)+(III)→(IV) переважними є діетиловий ефір, тетрагідрофуран та диметилформамід. Особливо

20 переважним є диметилформамід. У якості основи в способі відповідно до даного винаходу можуть використовуватися взагалі неорганічні або органічні основи. До таких переважно відносяться гідроксиди лужних металів, такі як, наприклад, гідроксид натрію або гідроксид калію, гідроксиди лужноземельних металів, такий як, наприклад, гідроксид барію, карбонати лужних металів, такі як карбонат натрію, карбонат калію або карбонат цезію, карбонати лужноземельних металів, такий як карбонат кальцію, або алкоголяти лужних або лужноземельних металів, такі як метилат натрію або калію, етилат натрію або калію або трет-бутилат калію, або органічні аміни (три алкіл(C₁-C₆)аміни), такий як триетиламін, або гетероциклічні сполуки, такі як 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (ДАБКО), 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ), піридин, діамінопіридин, метилпіперидин або морфолін. Також можливо використовувати як основу лужні метали, наприклад, натрій або їхні гідриди, наприклад, гідрид натрію. Переважними є гідрид натрію, карбонат калію, карбонат цезію, триетиламін, триметиламін, піридин, трет-бутилат калію, ДБУ або ДАБКО. Особливо переважним для стадії [A] (II)+(III)→(IV) є гідрид натрію.

30 Основою використовують в основному у кількості від 0,05молей до 10молів, переважно від 1молю до 2молів на 1моль сполуки формули (II).

35 Спосіб відповідно до винаходу (II)+(III)→(IV) проводять в основному температурному інтервалі від -20°C до +60°C, переважно від 0°C до +60°C.

Спосіб відповідно до даного винаходу (II)+(III)→(IV) проводять в основному при нормальному тиску. Однак можливо також проводити процес при надлишковому тиску або при зниженому тиску (наприклад, від 0,5 до 5бар).

40 Гідроліз естерів карбонових кислот здійснюють звичайними методами, обробляючи естер в інертних розчинниках звичайними основами, причому сіль, яка спочатку утворюється, обробкою кислотою переводять у вільну карбонову кислоту, або кислотою у випадку трет-бутилового естеру.

45 У якості основи для гідролізу придатними є звичайні неорганічні основи. Переважними є гідроксиди лужних металів або гідроксиди лужноземельних металів, такі як, наприклад, гідроксид натрію, гідроксид літію, гідроксид калію або гідроксид барію, або карбонати лужних металів, такі як карбонат натрію або калію або гідрокарбонат натрію. Найбільш переважно використовувати гідроксид натрію або гідроксид літію.

У якості кислоти придатними, загалом, є трифтороцтова кислота, сірчана кислота, хлористий водень, бромистий водень та оцтова кислота або їхня суміш при необхідності з додаванням води. Переважними є хлористий водень або трифтороцтова кислота у випадку трет-бутилового естеру і соляна кислота у випадку метилового естеру.

50 У якості розчинника для гідролізу придатною є вода або звичайний для гідролізу органічний розчинник. До них відносяться переважно спирти, такі як метанол, етанол, пропанол, ізопропанол або бутанол, або ефіри, такі як тетрагідрофуран або діоксан, диметилформамід, дихлорметан або диметилсульфоксид. Так само можливо використовувати суміш вказаних розчинників. Переважним є вода/тетрагідрофуран і, у випадку перетворення з трифтороцтовою кислотою, дихлорметан, а також у випадку хлористого водню тетрагідрофуран, діетиловий етер або вода.

Гідроліз проводять, загалом, в області температур від 0°C до +100°C.

Загалом, гідроліз проводять при нормальному тиску. Однак, якщо це можливо, працюють при надлишковому тиску або при зниженому тиску (наприклад, від 0,5 до 5бар).

60 При проведенні гідролізу основу або кислоту використовують в основному у кількості від 1 до 100молів, переважно від 1,5 до 40молів у розрахунку на 1моль естеру.

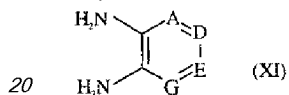
Активування карбонової кислоти (V) здійснюють звичайно шляхом перетворення у відповідний галоїдангідрид кислоти, переважно хлорангідрид кислоти, або попереднім активуванням звичайними засобами, які конденсують, що може відбуватися *in situ* або з виділенням активованого похідного карбонової кислоти. Галоїдангідрид кислоти можна одержувати звичайними методами. Наприклад, називається застосування оксалілхлориду або тіонілхлориду.

65 У якості допоміжних речовин використовуються переважно конденсуючі засоби. Переважним у даному

5 випадку є використання звичайних засобів, які конденсують, таких як карбодііміди, наприклад, N,N'-діетил-, N,N'-дипропіл-, N,N'-діізопропіл-, N,N'-дицикло-гексилкарбодіімід, гідрохлорид N-(3-диметиламіноізопропіл)-N'-етил-карбодііміду (ЕДК), або карбонільних сполук, таких як карбонілдіімідазол, або 1,2-оксазолійсполук, таких як 2-етил-5-феніл-1,2-оксазолій-3-сульфат або 2-трет-бутил-5-метил-ізоксазолій-перхлорат, або ациламіносполук, таких як 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін, або ангідрид пропанфосфонової кислоти, або ізобутилхлорформіат, або біс-(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфорилхлорид або бензотриазоліокси-три-(диметиламіно)фосфонійгексафторфосфат, і у якості основ карбонатів лужних металів, наприклад, карбонатів натрію або калію, або гідрокарбонатів натрію або калію, або органічних основ, таких як триалкіламіни, наприклад, триетиламіну, N-етилморфоліну, N-метилпіперідину або діізопропілетиламіну. Особливо переважною є комбінація ЕДК, N-метилморфоліну та 1-гідроксибензотриазолу. У якості розчинника для утворення амідного зв'язку переважним є дихлорметан та ДМФ.

10 Сполуки загальної формули (II), (IIIa), (VI) і (VIII) є відомими або виходять звичайними методами (порівн. європейські заявки на патент EP-A-0725061, EP-A-0725064).

15 Сполуки загальної формули (III) є в більшості випадків новими, і можуть бути отримані тим, що у випадку, якщо R¹¹ не є безпосередньо зв'язаним через атом азоту гетероциклом, сполуки загальної формули (XI)



в якій

A, D, E та G мають вищевказані значення,

піддають взаємодії зі сполукою загальної формули (XII)



в якій

R⁷ має вищевказані значення,

30 при видаленні реакційної води, у разі потреби, у присутності кислоти, переважно з ППА, HCl та p-TsOH [порівн. також J. Org. Chem., 1941, 6, 25 і далі (f) і Bull. Soc. Chim. Fr., 1991, 128,255-259]

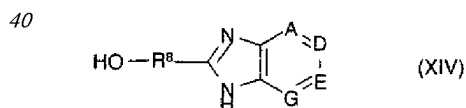
і, у випадку, якщо R⁷ є алкілом з 1-8 атомами вуглецю. Заміщеним морфоліновим залишком, сполуку загальної формули (XI) спочатку піддають взаємодії в інертному розчиннику зі сполукою загальної формули (XIII)



у якій

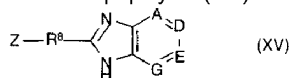
R⁸ є алкандіолом, який містить 1-8 атомів вуглецю,

з одержанням сполуки загальної формули (XIV)



у якій A, B, D, G і R⁸ мають вищевказані значення,

45 потім заміщують гідроксильну групу на галоген, мезилат або тозилат і одержують, таким чином, сполука загальної формули (XV)



50 у якій

R⁸, A, D, E та G мають вищевказані значення

і

Z є галогеном, мезилатом або тозилатом,

55 і отриману сполуку піддають взаємодії з морфоліном [див. також J. Am. Chem. Soc., 1948, 70, 3406; J. Heterocycl. Chem., 1969, 759-60].

У якості розчинників для проведення процесу є придатними звичайні органічні розчинники, які не зазнають змін у реакційних умовах. До таких розчинників відносяться переважно ефіри, такі як діетиловий етер, діоксан, тетрагідрофуран, диметиловий етер гліколю, або вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан або нафтові фракції, або галогенвуглеводні, такі як дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, дихлоретилен, трихлоретилен або хлорбензол, або етилацетат, триетиламін, піридин, диметилсульфоксид, диметилформамід, гексаметилтриамід фосфорної кислоти, ацетонітрил, ацетон або нітрметан. Так само можливе використання суміші названих розчинників. Переважним є дихлорметан, тетрагідрофуран та диметилформамід.

60 У якості основи для способу відповідно до даного винаходу можуть використовуватися в загальному неорганічні або органічні основи. До них відносяться переважно гідроксиди лужних металів, такі як, наприклад,

гідроксид калію або гідроксид натрію, гідроксили лужноземельних металів, такий як, наприклад, гідроксид барію, карбонати лужних металів, такі як карбонат натрію, карбонат калію або карбонат цезію, карбонати лужноземельних металів, такий як карбонат кальцію, або алкоголяти лужних або лужноземельних металів, такі як метилат натрію або калію, етилат натрію або калію або трет-бутилат калію, або органічні аміни (триалкіл(C₁-C₆)аміни), такий як триетиламін, або гетероциклічні сполуки, такі як 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (ДАБКО), 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ), піридин, діамінопіридин, метилпіридин або морфолін. Можливе також використання у якості основи лужних металів, такого як натрій, або гідридів лужних металів, такого як гідрид натрію. Переважними є гідрид натрію, карбонат калію, триетиламін, триметиламін, піридин, трет-бутилат калію, ДБУ або ДАБКО.

Основу використовують в основному в кількості від 0,05молів до 10молів, переважно від 1моль до 2молів у розрахунку на 1моль сполуки формули (XV).

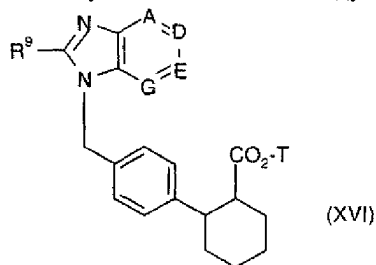
Спосіб відповідно до даного винаходу проводять в основному у температурному інтервалі від -50°C до +100°C, переважно від -30°C до +60°C.

Спосіб відповідно до даного винаходу проводять в основному при нормальному тиску. Можливо також проведення процесу при надлишковому тиску або при зниженому тиску (наприклад, від 0,5 до 5бар)

Сполуки загальної формули (XI), (XII) та (XIII) є відомими або одержують звичайними методами.

Сполуки загальної формули (XIV) та (XV) є частково новими і можуть бути отримані, наприклад, як описано вище.

Наступним об'єктом винаходу є сполуки загальної формули (XVI)



де

A, D, E, G однакові або різні і означають групу СН або атом азоту,

R⁹ означає алкіл, який містить 1-8 атомів вуглецю, заміщений морфоїлновим залишком, або піперазин, що містить залишок формули NR⁴, де R⁴ означає алкіл, що містить 1-6 атомів вуглецю,

T означає водень або алкіл, який містить 1 - 4 атоми вуглецю, або

R⁹ означає галоген і T означає алкіл, який містить 1 -4 атоми вуглецю.

Сполуки даного винаходу, які інгібують поглинання аденозину при пероральному і внутрішньовенному введенні можуть використовуватися для профілактики та лікування черепно-мозкової ішемії, крововиливу в мозок, реперфузійних ушкоджень, травм головного мозку, набряків, судорог, епілепсії, апное, зупинки серця, синдрому Рейє, церебрального тромбозу, емболії, пухлин, крововиливів, енцефаломієліту, гідроенцефаліту, ушкоджень спинного мозку, післяопераційних ушкоджень головного мозку, ушкоджень сітківки або зорового нерву після глаукоми, ішемії, гіпоксії, пухлини або травми, а також при лікуванні шизофренії, порушення сну та болю.

На основі поліпшеної розчинності у воді сполуки даного винаходу особливо добре підходять для внутрішньовенного введення.

Тестуємі системи

1. Визначення розчинності

Для визначення розчинності використовується метод осадження:

10мг тестуємої сполуки цілком розчиняють у 50мкл ДМСО (вихідний розчин). 20мкл отриманого розчину поміщають у 2000мкл фізіологічного розчину. Цей розчин підтримують у зваженому стані струшуванням при температурі 25°C у термозмішувачі Comfort (фірми Еппендорф (Eppendorf)) при 1400об/хв протягом 24 годин.

Частину, яка випала, тестуємої сполуки відокремлюють центрифугуванням за допомогою біофуги 15 фірми Хереус (Heraeus) протягом 5 хвилин при 14000об/хв. 1300мкл надосадкової рідини знову центрифугують на мікрофузі фірми Бекманн (Beckmann) при 45000об/хв=125000g.

10мкл отриманої центрифугуванням надосадкової рідини розбавляють 1000мкл ДМСО, і цей розчин вимірюють за допомогою ВЕРХ (фірми Хеулетт Пакадр (Hewlett Packard) 1090, метод: градієнт від 100% фізіологічного розчину з фосфатним буфером, рН=4, протягом 15хв. до 10% буферу/90% ацетонітрилу, колонка: RP18; рН=4 фізіологічного розчину з фосфатним буфером підтримується для фізіологічного розчину, який встановлюється фосфатним буфером до рН=4).

Вимірювана площа піку, отриманого ВЕРХ, перераховується за допомогою еталонів на концентрацію речовини. Для одержання еталонів, 20мкл вихідного розчину послідовно розбавляють ДМСО таким чином, щоб одержати 5 концентрацій від 2,5мг/л до 2000мг/л. Ці розчини також аналізують за допомогою ВЕРХ (метод s.o.) і одержують площі піків для кожної концентрації.

Розчинність, визначена цим методом, для сполук прикладів 3 та 5 складає 176 та 16мг/л, відповідно.

2. Зв'язування сполук даного винаходу з білком-переносником аденозину з кори головного мозку теля

Здатність речовин впливати на аденозин-поглинаючу систему вивчається, по-перше, шляхом визначення

спорідненості зв'язку обраних речовин до білка-переносника аденозину ЦНС і, по-друге, шляхом визначення інгібуючої дії речовин на функціональне поглинання аденозину.

Для тесту зв'язування використовується препарат мембрани кори головного мозку теляти, який є моделлю релевантного переносника аденозину. Визначають спорідненість зв'язку (K_i -значення) вимірюванням витиснення тестуємою сполукою специфічного, радіоактивно-міченого ліганду [нітробензилтіоінозин (НБТІ)] з відповідної ділянки зв'язку. Мова йде про релевантну для істинного процесу перенесення ділянку зв'язку на білку-переноснику. Зв'язок тестуємої сполуки в цих дослідах приводить до вивільнення зв'язаного радіоактивного НБТІ, яке можна вимірити, що уможливорює визначення значення K_i [J. Neurochemistry, 1982, 39,184-191].

Сполуки прикладів 3 та 5 інгібують зв'язок НБТІ з $K_i=2$ нМ.

3. Інгібування поглинання аденозину в синапсосомах телячої кори сполуками даного винаходу.

Для ефективного іспиту поглинання аденозину використовують препарат синапсосом з кори головного мозку теляти, який є моделлю відповідного переносника аденозину. Синапсосоми є вільною від клітин, функціонально активною везикулою, яка виходить з коркової тканини із застосуванням зрізаючого зусилля і, крім того, мають властивості інтактних синаптичних кінцевих петельок. Інгібуюча активність (значення IC_{50}) визначається виміром інгібування поглинання специфічного, радіоактивного-міченого "субстрату" аденозину в синапсосомах [Журнал з нейрохімії (J. Neurochemistry) 1990, 55, 541-550].

Сполуки прикладів 3 та 5 інгібують поглинання аденозину в синапсосомах з $IC_{50}=8$ нМ та 14нМ, відповідно.

Нейропротекторна дія сполук даного винаходу визначається на тваринній моделі транзиторної оклюзії середньої церебральної артерії (tMCA-O) і субдуральної гематоми (SDN).

4. tMCA-O

На цій моделі гризунів (пацюки) імітують патологічну фізіологію і церебральну патологію апоплексії або зупинки постачання кров'ю (емболізація, тромбоз, спазм судин, зупинка серця, швидке або драматичне зниження кров'яного тиску, висока втрата крові, і т.д.) з наступною рециркуляцією у людини [модифікація по: J. Cereb. Blood Flow Metab., 1997, 17, 1066-1073].

Під загальним наркозом (інгаляційний наркоз ізофлураном) голять волосся під передньою областю шиї, фіксують голову в положенні лежачи на спині, і уздовж по центру розкривають трахею. Розсічена уздовж права бічна мускулатура відшаровується і разом зі шкірою відтягається на сторону (захоплення рани) так, щоб була чітко видна загальна сонна артерія. Загальна сонна артерія вільно препарується в напрямку голови доти, поки вона не розділиться на внутрішню сонну артерію і зовнішню сонну артерію. За допомогою хірургічного шовного матеріалу зв'язують загальну сонну артерію (біля ділянки грудної клітини) і зовнішню сонну артерію. Внутрішня сонна артерія тимчасово перекривається мікрозатискачем. Крізь отвір у загальній сонній артерії через загальну сонну артерію, потім - після зняття мікрозатискача - через внутрішню сонну артерію вводять нейлоновий монофіламент із округленим кінчиком і силіконовим циліндром довжиною 1см так, щоб перекрити середню церебральну артерію (Arteria cerebri media). Двома тимчасовими нитяними петлями фіксують філамент у внутрішній сонній артерії. Після закінчення години філамент витягають і внутрішню сонну артерію, а також загальну сонну артерію над отвором перев'язують. Потік крові виходить через контралатеральні кровоносні судини. Уведення речовин починають безпосередньо з початком реперфузії. Операційна рана хірургічно обробляється. Під час операції і застосування речовин (уливання) температура тіла підтримується постійною за допомогою теплової пластини.

Після двох днів післяопераційного часу виживання визначається обсяг мозкового інфаркту за допомогою комп'ютерного контролю картини аналізованої системи на заздалегідь заготовленій серії гістологічних зрізів головного мозку. Обсяг інфаркту оцінюється диференційовано в корковому шарі, смугастому тілі, гіпокампі й інших ділянках головного мозку.

У дозі 0,001мг/(кг.г) (внутрішньовенне уливання) сполуки прикладів 3 та 5 знижують обсяг інфаркту на 81 та 91%, відповідно, у порівнянні з контролем.

5. Субдуральна гематома у пацюків (SDH)

На цій моделі гризунів (пацюки) імітують патофізіологію і церебральну патологію тупої черепно-мозкової травми із субдуральною кровотечею і розвитком субдуральної гематоми у людини [Neurosurgery, 1990, 27, 433-439].

При анестезії тваринам вводять однобічну власну субдуральну кров. Гематома викликає інфаркт. Уведення речовин здійснюють за різними тимчасовими схемами і при різних методах введення (внутрішньовенно, внутрішньочеревно). Визначення обсягу інфаркту здійснюють, як описано на моделі транзиторної локальної ішемії у пацюків (tMCA-O).

У дозі 0,001мг/(кг.г) (внутрішньовенне введення) приклади 3 та 5 знижують обсяг інфаркту на 30 та 45%, відповідно, у порівнянні з контрольними тваринами.

Нові речовини можуть бути переведені відомими методами в звичайні препаративні форми, такі як таблетки, драже, пілюлі, грануляти, аерозолі, сиропи, емульсії, суспензії та розчини із застосуванням інертних нетоксичних фармацевтично прийнятних носіїв або розчинників. При цьому терапевтично діюча речовина повинна знаходитися в концентрації від близько 0,0001 до 90%мас, переважно 0,0001 до 1,0%мас. від загальної сполуки, тобто в кількості, яка достатня, щоб досягти вказаного дозованого обсягу.

Препаративну форму одержують, наприклад, змішуванням активної діючої речовини з розчинником і/або носієм, у разі потреби, із застосуванням емульгаторів і/або диспергаторів, причому у випадку використання води у якості розчинника, у разі потреби, можуть застосовуватися органічні розчинники у якості допоміжних розчинників.

Уведення здійснюють звичайним способом, переважно перорально, через шкіру або парентерально, особливо, під язик або внутрівено.

Загалом, для досягнення ефективного результату переважно при внутрівеному введенні давати від близько 0,00001 до 10мг/кг, більш переважно від близько 0,0001 до 1мг/кг ваги тіла.

Незважаючи на це, у разі потреби, якщо буде потрібно, можна відхилитися від вказаних кількостей, а саме, у залежності від ваги тіла або виду і способу введення, від індивідуального сприйняття медикаменту, виду препаративної форми і моменту або інтервалу, з яким здійснюється застосування. Так, у деяких випадках, може виявитися достатнім обходитися меншим ніж вищезгадана мінімальна кількість, у той час як в інших випадках необхідно перевищити вищевказані границі. У випадку застосування великих кількостей може бути рекомендовано останні розділяти на кілька разових доз на день.

Скорочення

ДМФ N,N-диметилформамід

ДМСО диметилсульфоксид

ПФК поліфосфорна кислота

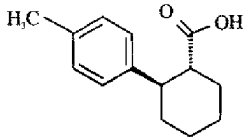
ТФО трифтороцтова кислота

ТГФ тетрагідрофуран

Вихідні сполуки

Приклад 1А

(1R,2R)-2-(4-метил-феніл)-циклогексан-1-карбонова кислота



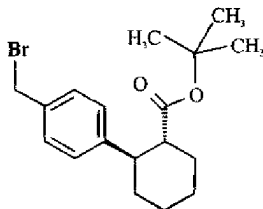
Рацемічну (1R*,2R*)-2-(4метил-феніл)-циклогексан-1-карбонову кислоту одержують аналогічно способу, описаному в патенті США 5395840, стовпець 16. Отриману рацемічну суміш поділяють на енантіомери з використанням наступної методики:

Рацемічну кислоту (415г; 1,9молю) і триетиламін (96,2г; 0,95молю; 131,8мл) суспендують у суміші з ТГФ (2,7л) і води (5,3л). 3-(-)-фенетиламін (115,2г; 0,95молю) додають по краплях при температурі 60°C, при цьому випадає осад. Суміш перемішують протягом 2 годин при температурі 60°C і потім охолоджують на крижаній бані. Цей осад відсмоктують і одержують у переважній кількості (1S,2S)-енантіомер фенетиламінової солі. Фільтрат підкисляють концентрованою HCl і двічі екстрагують дихлорметаном. Об'єднані екстракти сушать сульфатом натрію й упарюють. Вихід: 202,4г (28%) енантіомерної суміші, збагаченої (1R,2R)-ізомером.

Цю суміш обробляють як описано вище R-(+)-фенетиламіном, щоб осадити бажаний енантіомер у виді солі. Безбарвні кристали відфільтрують і перекристалізують із суміші ацетонітрил/метанол (6:1). Рентгеноструктурний аналіз цього кристала дає (1R,2R)-конфігурацію. Вихід 136,9г (46%). Після обробки (див. вище) одержують 89г (1R,2R)-2-(4-метилфеніл)-циклогексан-1-карбонової кислоти.

Приклад 2А

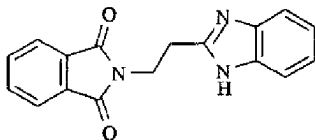
Трет-бутиловий естер (1R,2R)-2-(4-бромметил-феніл)-циклогексан-1-карбоновоїкислоти



Проміжний продукт одержують аналогічно опису одержання рацемату (патент США US 5395840, стовпець 17). Для очищення отриману суміш перемішують з діетиловим ефіром.

Приклад 3А

2-(2-Фталімідилетил)-бензімідазол



Дигідрохлорид 2-аміноетилбензімідазолу (Bull. Soc. Chim. Fr., 1991, 128, 255-259; 2,34г, 10ммолів), фталевий ангідрид (1,63г, 11ммолів) і триетиламін (2,79мл, 20ммолів) у хлороформі (25мл) нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником, потім охолоджують до кімнатної температури, розбавляють етилацетатом та відфільтрують. Фільтрат промивають насиченим розчином карбонату натрію, буфер (pH=7) і насиченим розчином повареної солі і сушать сульфатом натрію. Хроматографією (дихлорметан: метанол 10:1, R_f=0,4) одержують 2,08г 2-(2-фталімідилетил)-бензімідазолу (71,4% від теорії) у виді безбарвної піни. МС (DCI, NH₃)=292 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 3,15 (2H, т); 4,0 (2H, т); 7,05-7,2 (2H, м); 7,4-7,5 (2H, м); 7,8-7,9 (4H, м); 12,4 (1H, ш с).

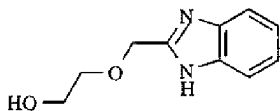
Надалі синтез здійснюють відповідно до загальних методик [A], [B] та [C] як вказано нижче, і на останній

ступіні відщеплюють фталімідну групу як описано далі.

Приклад 4А

2-(2-Гідроксиетоксиметил)-піридо[2,3-d]імідазол

5



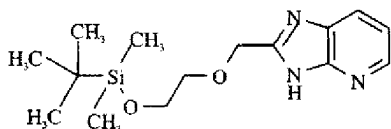
1,4-Діоксан-2-он (6,13г, 60ммолів) та 2,3-діамінопіридин (5,46г, 50ммолів) нагрівають протягом 10 годин у мезитилену (100мл) зі зворотним холодильником із водовіддільником. Після охолодження мезитилен декантують і залишок очищають хроматографією на силікагелі (дихлорметан:метанол 9:1) (вихід: 8,47г, 87% від теорії).

МС(DCI)=194 (M+H, 100%); ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 3,78 (2H, м); 3,89(2H, м); 4,91 (2H, с); 5,3 (1H с); 7,18 (1H д д); 7,95 (1H, д); 8,43 (1H д д); 12,7 (1H ш с).

Приклад 5А

2-[2-(Трет-бутилдиметилсилілокси)етоксиметил]-піридо[2,3-d]імідазол

15

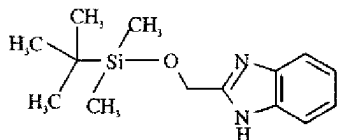


20

8,4г (43,48ммолью) 2-(2-гідроксиетоксиметил)-(піридо-[2,3-d]-1H-імідазолу) та 4,84г 47,82ммолью триетиламіну розчиняють у 120мл ДМФ і змішують з 7,21г (47,8ммолью) ТБДМС-хлориду, при цьому суміш розігрівається до близько 40 °С. Після чого суміш перемішують ще 2 години при кімнатній температурі, виливають суміш у воду, при цьому продукт випадає у виді кристалів. Продукт відфільтрують, промивають невеликою кількістю води і сушать у високому вакуумі. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 0,02 (6H, с); 0,83 (9H, с); 3,52 (2H, т); 3,75 (2H т); 4,73 (2H с); 7,18 (1H, д д); 7,90 (1H, д д); 8,43 (1H д д); 12,9 (1H, ш с).

25

Приклад 6А 2-Трет-бутилдиметилсилілоксиметил-бензімідазол:



30

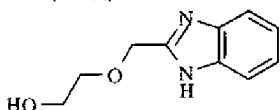
До розчину 2-гідроксиметилбензімідазолу (1,48г, 9,95ммолью) у ДМФ (30мл) при кімнатній температурі додають триетиламін (2,27мл, 16,3ммолью) та ТБДМС-хлорид (1,65г, 10,95ммолью). Після 3,5 годин реакцію обривають додаванням води, екстрагують діетиловим ефіром і органічну фазу сушать сульфатом натрію. Хроматографією (силікагель, циклогексан:етилацетат 2:1, R_f=0,35) одержують 2,52г 2-трет-бутилдиметил-силілоксиметилбензімідазол (97% від теорії) у виді коричневатого порошку. МС (DCI, NH₃)=263 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 0,00 (6H, с); 0,80 (9H, с); 4,75 (2H, с); 7,0-7,1 (2H м); 7,4-7,5 (2H м); 12,15 (1H, ш с).

35

Приклад 7А

2-(2-Гідроксиетоксиметил)-бензімідазол

40



45

1,4-Діоксан-2-он (2,04г, 20ммолів) та 1,2 діамінобензолу (2,16г, 20ммолів) у мезитилені (150мл) нагрівають із водовіддільником протягом 10 годин зі зворотним холодильником. Потім кристали, які утворилися при охолодженні, відсмоктують на нутчі (2,94г, 77% від теорії). R_f (дихлорметан:метанол 10:1)=0,45, МС (EI)=192 (M⁺, 20%), 148 (20%), 147 (40%), 132 (100%). ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 3,6 (4H, с); 4,65 (1H, с); 4,7 (2H, с); 7,1-7,2 (2H м); 7,45 (1H д); 7,55 (1H, д); 12,4 (1H, ш с).

50

Загальна методика алкілування [А]:

При звичайному приготуванні при температурі 0°С гідрид натрію (6,3ммолів) додають до розчину імідазолу загальної формули (III) (6ммолів) у сухому ДМФ (30мл). Після 30 хвилин при кімнатній температурі і 30 хвилин при температурі 40°С, додають при температурі 0°С сполуку загальної формули (II) (6,3ммолів) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Після цього реакцію обривають додаванням води, екстрагують діетиловим ефіром і органічну фазу потім сушать сульфатом натрію. Після хроматографії (силікагель, циклогексан:етилацетат) одержують продукт із 60-70%-вим виходом.

55

Загальна методика розщеплення складного ефіру [В]:

При звичайному здійсненні процесу трифторуксусну кислоту (5мл) при кімнатній температурі додають до розчину ефіру загальної формули (IV) (T=трет-бутил; 1,5ммолів) у дихлорметані (5мл). Через 2 години охолоджують до температури 0°С, встановлюють рН=2 водяним розчином гідроксиду натрію (близько 30мл, 2М) та екстрагують дихлорметаном. Після розпарювання органічної фази, попередньо висушеної сульфатом натрію, одержують сполуку загальної формули (V).

60

Загальна методика утворення амідів [С]:

Суспензію, яка містить кислоту (V) (4ммолів), (S)-фенілгліцинамід-гідрохлориду (4,2ммолів),

65

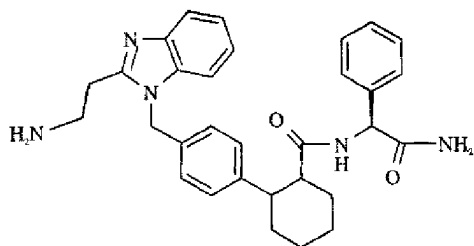
1-гідроксибензтриазолу (4,4ммолів), ЕДЦ-гідрохлориду (4,8ммолів) і триетиламіну (12ммолів) у дихлорметані (40мл) перемішують протягом 24-48 годин при кімнатній температурі. Після додавання води екстрагують дихлорметаном (частково з метанолом), органічну фазу сушать сульфатом натрію (або сульфатом магнію) і хроматографують (силікагель, дихлорметан:метанол). Одержують бажаний продукт із виходом 60-80% від теорії.

Аналогічно в методиці С можна замість фенілгліцинамід використовувати фенілгліцінол.

Приклади одержання

Приклад 1

(S)-N-((1R*,2R*)-4-[2-(2-аміноетил-бензімідазол-1-іл)метил]феніл)-циклогекс-2-ил-карбоніл]-фенілгліцинамід



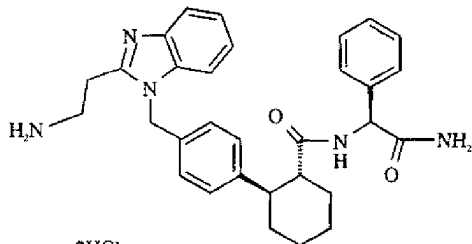
До суспензії

(2S)-N-[(2R*)-4-{2-(2-фталіламіноетил)-бензімідазол-1-іл-метил}-феніл]-циклогексил-(1R*)-карбоніл]-фенілгліцинамід (отриманого відповідно до загальних методик [А-С] зі сполуки прикладу 3А та рацемату прикладу 2А відповідного патенту США 5395840, приклад IV; 500мг, 0,78ммоль, суміш діастереомерів) у етанолі (25мл) додають гідразингідрат (0,38мл, 7,82ммоль). Суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, потім установлюють рН=2 соляною кислотою (1 М) та упарюють. Екстракцією між 10% водяним розчином бікарбонату натрію і дихлорметаном, сушінням органічної фази сульфатом натрію і хроматографією (силікагель, дихлорметан:метанол:концентрований водяний аміак 100:13:1,3, R_f(10:1:0,2)=0,1) одержують вказану в заголовку сполуку (292мг, 72%, суміш діастереомерів) у виді жовтуватого порошку. МС (DCI, NH₃)=510 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (DMCO-d₆): 1,2-1,5 (4H, м); 1,6-1,9 (4H, м); 2,0 (2H, ш с); 2,6-3,0 (6H, м); 5,1-5,2 (A:1H д; B:1H, д); 5,4-5,5 (A:2H, с; B:2H, с); 6,85-7,0 (4H, м); 7,1-7,3 (7H, м); 7,4-7,5 (1H, м); 7,55-7,65 (4H, м); 8,05-8,15 (A:1 H, д; B:1H, д).

Приклад 2

Дигідрохлорид

(S)-N-((1R,2R)-4-[2-(2-аміноетил)-бензімідазол-1-іл]метил]феніл)-циклогекс-1-ил-карбоніл]фенілгліцинамід



Хроматографічне розділення едукту прикладу 1 (силікагель, метиленхлорид:метанол) дає діастереомерно чистий

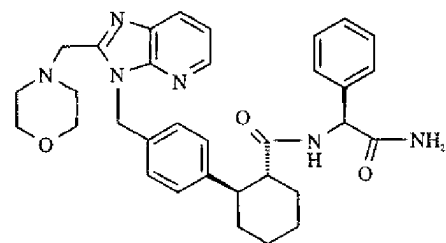
(S)-(N)-((1R,2R)-2-{4-[2-[2-(фталіламіно)етил]бензімідазол-1-іл]метил]феніл}циклогекс-1-ил-карбоніл]фенілгліцинамід, у якому аналогічно прикладу 1 видаляють захисну групу і потім цілком переводять у розчин по можливості невеликої кількості дихлорметану й обробляють близько 2 еквівалентами 1M-HCl у діетиловому ефірі й упарюють.

Знайдено: С 64,21; Н 6,58

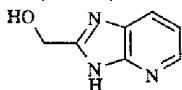
Обчислено: С 63,91; Н 6,49

Приклад 3

(S)-N-(((1R,2R)-4-{2-[2-(Морфолініл-4-іл-метил)-1H-піридо[2,3-d]імідазол-1-іл]}метил)-феніл)-циклогекс-1-ил)-карбоніл]-фенілгліцинамід

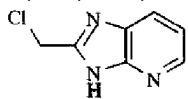


а) 2-гідроксиметил-1H-піридо[2,3-d]імідазол



2,3-Діамінопіридин (54,6г; 0,5молів) і гліколеву кислоту (38г; 0,5молю) у 700мл мезитилену при перемішуванні кип'яють зі зворотним холодильником і водовіддільником доти, поки не відокремитися розрахована кількість води. Потім суміш охолоджують до кімнатної температури, осад, який утворився, відфільтрують, і протягом 15 хвилин кип'яють у 800мл води із додаванням активованого вугілля. Після чого гарячу суспензію фільтрують і знову охолоджують до кімнатної температури, випадають безбарвні кристали, які відфільтрують і сушать. Вихід 56,4г (75%).

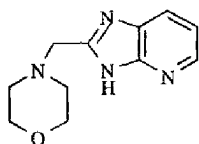
b) Гідрохлорид 2-хлорметил-1Н-піrido[2,3-d]імідазолу:



HCl

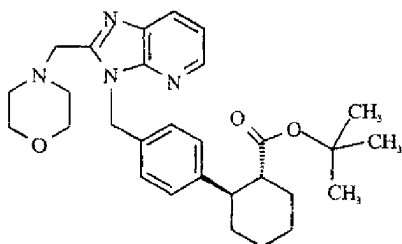
Сполуку прикладу 3a (14,9г; 100ммолів) суспендують у 25мл етанолу і пропускають до насичення сухий потік HCl. Отриманий гідрохлорид відфільтровують і сушать у вакуумі. Вихід 18,1г (100%). Отриманий гідрохлорид суспендують у 100мл хлороформу і додають 35мл тіонілхлориду. Потім суміш нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 24 годин при перемішуванні, потім гарячою фільтрують і осад промивають хлороформом і сушать у вакуумі. Вихід 18,9г (92%).

c) 2-(Морфолін-4-іл-метил)-1Н-піrido[2,3-d]імідазол:



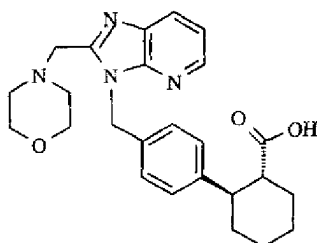
Сполуку прикладу 3d) (13,7г; 67ммолів) і морфолін (28,6г; 328ммолів) кип'яють зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Суміш упарюють, і до залишку додають розчин гідрокарбонату натрію. Цю суспензію з добавкою активованого вугілля кип'яють протягом 15 хвилин і потім гарячою фільтрують. Після цього суміш упарюють, очищують отриманий продукт хроматографією на колонці (силікагель (70-230меш ASTM); елюент: 100:30:1 етил ацетат/етанол/триетил амін). Продукт можна перекристалізувати з етилацетату/гексану.

d) трет-бутиловий естер
(1R,2R)-{4-[[2-(морфолін-4-іл-метил)-1Н-піrido[2,3-d]імідазол-1-іл]метил]-феніл}-циклогексан-1-карбонової кислоти



60%-ову суспензію гідриду натрію у маслі (2г; 51,6ммолю) суспендують в атмосфері аргону в 150мл ДМФ і додають сполуку прикладу 3c (9,5г; 43,5ммолів). Суміш нагрівають протягом 30 хвилин до 50 °С, при цьому утворюється осад. Потім охолоджують до кімнатної температури і додають сполуку прикладу 2A (17,3г; 44ммолів), після чого суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин. Прозорий розчин, який утворився, упарюють у високому вакуумі, і залишок поглинають дихлорметаном/водою. Органічну фазу відокремлюють, сушать сульфатом натрію й упарюють. Залишок в кінці очищують з використанням колонкової хроматографії (силікагель (70-230меш ASTM); елюент: 100:4 дихлорметан/метанол). Вихід 10г (47%) коричневого, в'язкого масла.

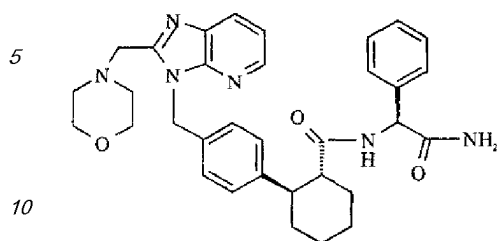
e) (1R,2R)-2-{4-[[2-(морфолін-4-іл-метил)-1Н-піrido[2,3-d]імідазол-1-іл]метил]феніл}циклогексан-1-карбонова кислота



Сполуку прикладу 3d (10г; 20,4ммолів), 120мл дихлорметану і 100мл трифтороцтової кислоти перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім суміш нейтралізують при охолодженні концентрованим натровим лугом, органічну фазу відокремлюють, сушать й упарюють. Залишок очищують з використанням колонкової хроматографії. (Елюент: дихлорметан/метанол 100:6). Вихід 7,3г (80%) безбарвного аморфного твердого тіла.

f)

(S)-N-{{{(1R,2R)-2-[4-{{2-(Морфолін-4-іл-метил)-1Н-піридо[2,3-d]імідазол-1-іл]метил}-феніл]-циклогекс-1-ил}карбоніл}-фенілгліцинамід



Сполуку прикладу 3e (1,4г; 3,22ммолів) при додаванні агента ДМАП (4-диметиламінопіридину), який розщеплює, перетворюють відповідно до загальної методики [С]. Для переробки продукт екстрагують дихлорметаном і очищують хроматографією на колонці (дихлорметан/метанол 100:6). Вихід 1,7г (93%) слабкозabarвленого жовтуватого порошку.

$^1\text{H-NMR}$ (300МГц; CDCl_3) δ [м.ч.]: 1,25-1,5 (3H, ш м); 1,62 (1H, д кв); 1,8 (3H, м); 1,94 (1H, дд); 2,31 (1H, дт); 2,42 (4H, ш м); 2,67 (1H, дт); 3,61 (6H, м); 5,21 (1H, д); 5,49 (1H, ш с); 5,63 (2H, д+д); 5,72 (1H; ш с); 6,41 (1H, д); 6,82 (2H, д); 6,92 (2H, д); 6,98 (2H, д); 7,13 (2H, т); 7,18 (1H, т); 7,23 (1H, дд); 8,03 (1H, д); 8,42 (1H, д).

МС (DCI/ NH_3)[m/z]: 567 (100, M+H)

Приклад 4

Гідрохлорид

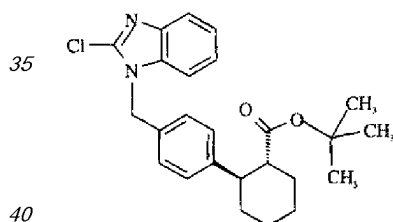
(S)-N-{{{(1R,2R)-[4-{{2-(морфолін-4-іл-метил)-1Н-піридо[2,3-d]імідазол-1-іл]метил}-феніл]-циклогекс-1-ил}карбоніл}-фенілгліцинамід

Сполуку прикладу 3 переводять цілком у розчин по можливості невеликої кількості дихлорметану й обробляють приблизно 2 еквівалентами 1М-НСІ у діетиловому ефірі. Осад, який утворився, відфільтрують [Т.пл. 158°C (розкл.)].

Приклад 5

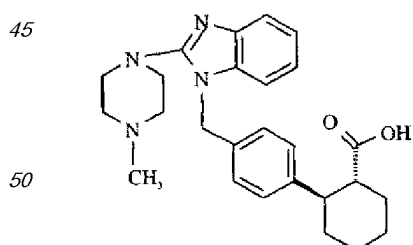
(S)-N-{{{(1R,2R)-2-[4-{{2-(4-метил-піперазин-1-іл)-бензімідазол-1-іл]метил}-феніл]-циклогекс-1-ил}карбоніл}-фенілгліцинамід

а) трет-бутиловий естер (1R,2R)-2-[4-{{2-хлор-бензімідазол-1-іл]метил}-феніл]-циклогексан-1-карбонової кислоти



Відповідно до загальної методики [А] одержують вказану в заголовку сполуку з 2-хлорбензімідазолу і сполуки прикладу 2А [R_f (циклогексан:етилацетат=1:1)=0,85].

б) (1R,2R)-2-[4-{{2-(4-метил-піперазин-1-іл)-бензімідазол-1-іл]метил}-феніл]-циклогексан-1-карбонова кислота

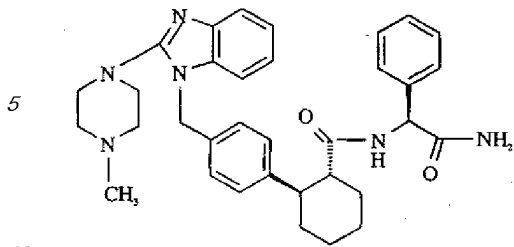


Розчин сполуки приклада 5а (34,0г 56ммолью) у N-метилпіперазині (77,7мл, 700ммолів) нагрівають протягом ночі при температурі 100°C, потім упарюють і хроматографують (силікагель, дихлорметан:метанол=20:1 до 10:1, R_f(10:1)=0,32).

Одержують 32,0г трет-бутилового естеру (1R,2R)-2-[4-{{2-(4-метил-піперазин-1-іл)-бензімідазол-1-іл]метил}-феніл]-циклогексан-1-карбонової кислоти, який піддають взаємодії із соляною кислотою (180мл, 6М) протягом ночі при кімнатній температурі. Промивають реакційну суміш при рН=7 дихлорметаном, сушать органічну фазу сульфатом магнію і хроматографією (силікагель, дихлорметан: метанол 5:1, R_f=0,13) одержують 19г (78% від теорії на 2 стадії) вказаної в заголовку сполуки. МС (ЕСІ)=433 (M+H⁺). $^1\text{H-NMR}$ (DMCO- d_6): 1,35-1,5 (4H, м); 1,65-1,8 (3H, м); 1,9-2,0 (1H, м); 2,2 (3H, с); 2,4-2,5 (5H, м); 2,6-2,7 (1H, м); 3,15 (4 H, ψ т); 3,4 (1H, дуже ш с); 5,2 (2H, с); 7,0-7,2 (7H, м); 7,4(1H,д).

с)

(S)-N-{{{(1R,2R)-2-[4-{{2-(4-метил-піперазин-1-іл)-бензімідазол-1-іл]метил}-феніл]-циклогекс-1-ил}карбоніл}-фенілгліцинамід



10

Суспензію сполуки прикладу 5b (19г, 43,9ммоль), гідрохлориду (S)-фенілгліцинамід (8,61г, 46,1ммоль), 1-гідроксибензтриазолу (7,68г, 48,3ммоль), ЕДК-гідрохлориду (9,68г, 50,5ммоль) і тріетиламіну (24,5мл, 175,5ммоль) у дихлорметані (1000мл) перемішують на протязі тижня при кімнатній температурі. Після додавання води екстрагують дихлорметаном/метанолом, сушать сульфатом магнію й упарюють. Легкий жовтуватий твердий продукт перемішують у дихлорметані/метанолі (10:1, 220мл), очищену, вказану у заголовку сполуку відсмоктують на нутчі та сушать у вакуумі при температурі 40°C (14,5г, 59%). R_f (дихлорметан:метанол 10:1)=0,30. МС (DCI, NH₃)=565 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (DMCO-d₆): 1,2-1,5 (4H, м); 1,6-1,85 (4H, м); 2,2 (3H, с); 2,45 (4H, ψ τ); 2,65 (1H, ш τ); 2,8 (1H, тд); 3,15 (4H, ψ τ); 5,15 (1H, д); 5,2 (2H, с); 6,9 (2H, д); 6,95-7,2 (11H, м); 7,45 (1H, д); 7,6 (1H, ш с); 8,0 (1H, д).

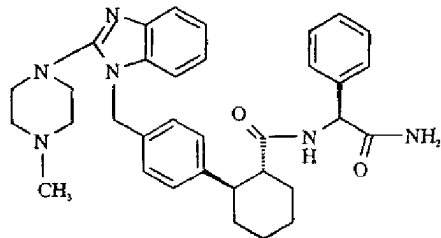
20

Приклад 6

Гідрохлорид

(S)-N-{{{(1R,2R)-2-[4-[[2-(4-метил-піперазин-1-іл)-бензімідазол-1-іл]метил]-феніл]-циклогекс-1-ил}карбоніл)-феніл-глїцинамід

25



30

HCl

Сполуку прикладу 5 (100мг, 0,177ммоль) розчиняють у дихлорметані/метанолі (2,5:1; 5мл) і додають 1М-НСl/діетиловий ефір (0,177ммоль), перемішують 5 хвилин і потім упарюють на холоді у вакуумі. Одержують вказану у заголовку сполуку у виді безбарвного порошку (106мг). Т.пл. 200°C (розкл.).

35

Сполуки прикладів 7-10, наведені нижче в таблиці 1, одержують аналогічно прикладу 5 з використанням відповідних заміщених піперазинів.

Таблиця 1

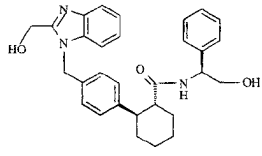
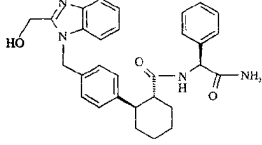
Пр.№	Структура	R _f *
7		0,3 (10:1:0)
8		0,3(10:1:0,1)
9		0,4(10:1:0,1)
10		0,3(10:1:0,1)

*CH₂Cl₂:метанол:концентрований аміак

65

Сполуки прикладів 11 та 12, вказані нижче в таблиці 2, одержують виходячи зі сполуки прикладу 6А за загальною методикою проведення процесів А, В та С.

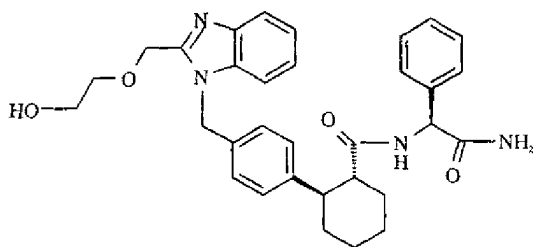
Таблиця 2:

Пр.№	Структура	R _f *
11		0,4(10:1)
12		0,35(10:1)

* CH₂Cl₂:метанол

Приклад 13

(S)-N-{{{(1R,2R)-2-[4-[[2-(2-гідроксиетокси)метил]-бензімідазол-1-іл]метил]-феніл}-циклогекс-1-іл}карбоніл}-фенілгліцинамід



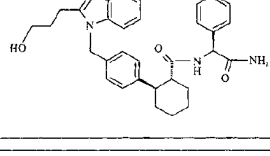
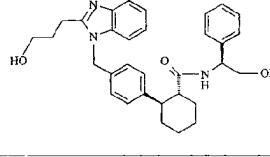
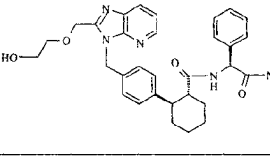
Виходячи зі сполуки прикладу 7A, силілюють ТБДМС-хлоридом аналогічно прикладу 6A і потім за загальною методикою А, В та С одержують вказану в заголовку сполуку.

R_f (дихлорметан:метанол 20:1)=0,20.

МС (ЕІ)=541 (М+Н⁺). ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆): 1,2-1,5 (4Н, м); 1,6-1,9 (4Н, м); 2,6-2,7 (1Н, м); 2,75-2,85 (1Н, м); 3,5 (4Н, с); 4,65 (1Н, ш с); 4,6 (2Н, с); 5,15 (1Н, д); 5,55 (2Н, с); 6,9 (2Н, д); 6,95-7,2 (10Н, м); 7,45 (1Н, м); 7,6 (1Н, с); 7,65 (1Н, м); 8,05 (1Н, д).

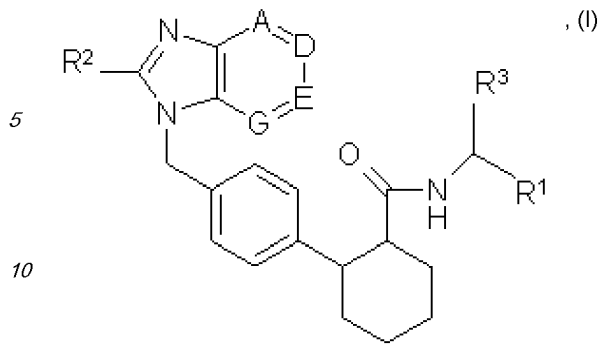
Сполуки прикладів 14-16, вказані нижче в таблиці 3, одержують аналогічно прикладу 13 з відповідних вихідних сполук.

Таблиця 3:

Пр.№	Структура	R _f *	МС
14		(CH ₂ Cl ₂ :MeOH: конц. аміак) 0,44(10:1:0)	
15		0,46(10:1: 0)	
16			ЕІ: 541 (М+)

Формула винаходу

1. Заміщені аміді фенілциклогексанкарбоненої кислоти загальної формули (I)



15 в якій

A, D, E і G однакові або різні і означають групу CH або атом азоту,

R¹ означає групу -CH₂-OH або залишок формули -CO-NH₂,

R² означає алкіл, який містить 1-8 атомів вуглецю, який може бути перерваний атомом кисню, або піперазин, який містить залишок формули NR⁴, де R⁴ означає водень, алкіл, що містить 1-6 атомів вуглецю, або циклоалкіл, що містить 3-7 атомів вуглецю, причому алкіл, що містить 1-8 атомів вуглецю, який може бути

20 перерваний атомом кисню, заміщений 1-3 гідроксильними групами і/або залишком формули -NR⁵R⁶,

R⁵ і R⁶ означають водень або разом з атомом азоту утворюють морфолінове кільце,

R³ означає фенільне кільце,

та їх солі.

2. Заміщені аміді фенілциклогексанкарбонової кислоти за п.1,

25 де

R¹ є групою -CH₂-OH або залишком -CO-NH₂,

R² означає алкіл, який містить 1-6 атомів вуглецю, який може бути перерваний атомом кисню, або 4-R⁴-піперазин-1-іл, де R⁴ означає водень, алкіл, що містить 1-4 атомів вуглецю, причому алкіл, що містить 1-6 атомів вуглецю, який може бути перерваний атомом кисню, заміщений гідроксильною групою і/або залишком

30 формули -NR⁵R⁶, де R⁵ і R⁶ означають водень, або разом з атомом азоту утворюють морфолінове кільце,

R³ означає фенільне кільце,

та їх солі.

3. Заміщені аміді фенілциклогексанкарбонової кислоти за п. 1,

35 де

A, D і E означають групу CH,

G означає атом азоту або групу CH,

R¹ означає залишок формули -CO-NH₂,

R² означає алкіл, який містить 1-4 атоми вуглецю, який може бути перерваний атомом кисню, або 4-R⁴-піперазин-1-іл, де R⁴ означає водень, алкіл, що містить 1-4 атомів вуглецю, циклоалкіл, що містить 3-6

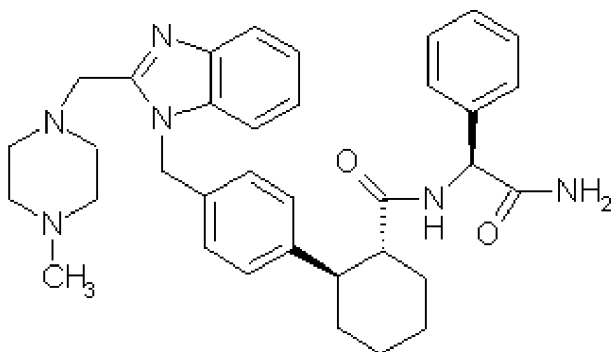
40 атомів вуглецю,

R³ означає фенільне кільце,

та їх солі.

4. Заміщений амід фенілциклогексанкарбонової кислоти за п.1, який являє собою амід (S)-N-{{{(1R,2R)-2-{4-[[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-бензімідазол-1-іл]метил}феніл]циклогексан-1-іл}карбоніл}фенілгл

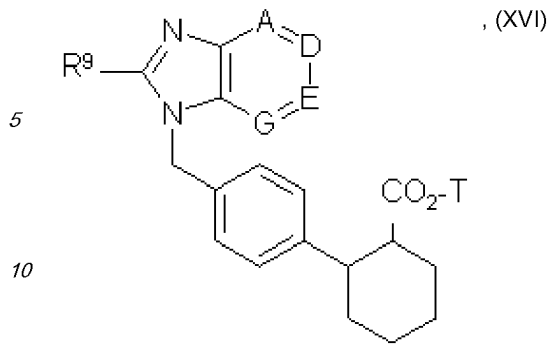
45 іцину



60 і його солі.

5. Сполуки загальної формули (XVI)

65



15 де
 А, D, E, G однакові або різні і означають групу СН або атом азоту,
 R⁹ означає алкіл, який містить 1-8 атомів вуглецю, заміщений морфоліновим залишком, або піперазин, що
 містить залишок NR⁴, де R⁴ означає алкіл, що містить 1-6 атомів вуглецю,
 Т означає водень або алкіл, який містить 1-4 атоми вуглецю, або
 R⁹ означає галоген і Т означає алкіл, який містить 1-4 атоми вуглецю.
 20 6. Лікарський засіб, для інгібування поглинання аденозину, який містить сполуку загальної формули (I),
 вказану в будь-якому з пп. 1-4, у суміші з, щонайменше, одним фармацевтично прийнятним нетоксичним носієм
 або екціпієнтом.

25 Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних
 мікросхем", 2005, N 6, 15.06.2005. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і
 науки України.

30

35

40

45

50

55

60

65

U A 7 3 1 2 6 C 2

U A 7 3 1 2 6 C 2