

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201791480** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2017.11.30

(22) Дата подачи заявки
2015.12.28

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

(54) **НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ АНТИГИСТАМИННЫХ АГЕНТОВ**

(31) 14382576.8

(32) 2014.12.29

(33) EP

(86) PCT/EP2015/081292

(87) WO 2016/107848 2016.07.07

(71) Заявитель:

ФАЭС ФАРМА, С.А. (ES)

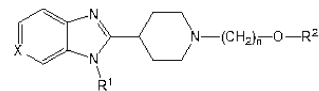
(72) Изобретатель:

**Родес Соланес Роса, Оливера Тисне
Роберто, Эрнандес Эрреро Гонсало,
Рубио Ройо Виктор, Ледо Гомес
Франсиско (ES)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I)

или их фармацевтически приемлемым солям или сольватам, способу синтеза указанных соединений, содержащим их фармацевтическим композициям и их применению в лечении и/или профилактике состояний, опосредованных H₁-гистаминовым рецептором, таких как аллергические расстройства или заболевания.

201791480
A1

201791480

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-542543ЕА/040

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ АНТИГИСТАМИННЫХ АГЕНТОВ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым производным бензимидазола, способу синтеза, фармацевтическим композициям, содержащим их, и их применению в качестве антигистаминных и противоаллергических агентов.

Предшествующий уровень техники

Давно известно, что гистамин играет очень важную роль в заболеваниях аллергического типа, таких как аллергический ринит, конъюнктивит, риноконъюнктивит, дерматит, крапивница и астма. Антигистаминные соединения, действующие на уровне H_1 -гистаминового рецептора, могут быть использованы для лечения таких состояний.

H_1 Антигистаминные препараты первого поколения продемонстрировали ряд неблагоприятных эффектов, вызванных их воздействием на центральную нервную систему и холинергические рецепторы.

Поиск молекул, которые не пересекали бы гематоэнцефалический барьер, привел к замещению ранних антигистаминных препаратов другими антигистаминными препаратами второго поколения, которые преодолевают побочные эффекты, связанные с их воздействием на центральную нервную систему. Это новое поколение антигистаминных препаратов в последнее время стало проявлять негативный аспект в виде опасных сердечно-сосудистых эффектов, расширяющегося QT пространства и желудочковой аритмии, что потребовало избегать их использования в тех случаях, когда пациент подвержен таким нарушениям, или когда его подвергают лечению веществами, которые могут мешать его метаболизму.

Попытки получения безопасных и эффективных H_1 антигистаминных препаратов в последние годы увеличились, и это исследование привело к нескольким недавним патентным заявкам, в которых заявлялись фармацевтические композиции для лечения

аллергических заболеваний, содержащие антигистаминные препараты, лишенные аритмогенных эффектов.

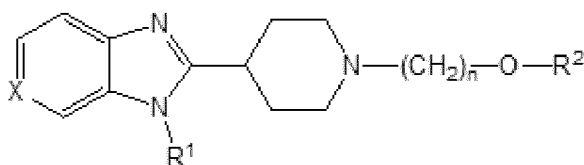
В документах EP 0818454 A1 и EP 0580541 A1 описаны соединения бензимидазола с избирательной H_1 антигистаминной активностью.

Однако все еще остается потребность в нахождении новых и альтернативных соединений для лечения аллергических заболеваний или расстройств для дополнения уже существующего выбора активных ингредиентов. Настоящее изобретение относится к группе новых соединений с бензимидазольной структурой, обладающих сильной избирательной H_1 антигистаминной активностью, не имеющих активности в отношении центральной нервной системы и сердечно-сосудистой системы.

Сущность изобретения

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что соединения формулы (I) проявляют активность в качестве антагонистов H_1 -гистаминовых рецепторов и поэтому могут быть использованы при лечении аллергических расстройств или заболеваний.

Поэтому в соответствии с первым аспектом настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



(I)

в которой:

R^1 представляет собой необязательно замещенную C_1 - C_6 алкильную группу;

R^2 выбран из водорода, $-COR_b$, $-COOR_c$, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_3 - C_7 циклоалкила и необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла, где R_b и R_c независимо выбраны из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_3 - C_7 циклоалкила, 3-10-членного гетероцикла, C_6 - C_{12} арила, C_6 - C_{12} арил C_1 - C_6 алкила и 3-10-членного гетероарила;

n равно 1, 2 или 3;

X представляет собой CH или N ;

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), как определено выше, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I), как определено выше, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения в качестве лекарственного средства.

Еще одним аспектом настоящего изобретения являются соединения формулы (I), как определено выше, или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты для применения в лечении и/или профилактике расстройства или заболевания, поддающегося облегчению за счет антагонизма H_1 -гистаминового рецептора.

Еще одним аспектом настоящего изобретения являются соединения формулы (I), как определено выше, или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты для применения в лечении и/или профилактике аллергического расстройства или заболевания.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I), как определено выше, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата при получении лекарственного средства для лечения и/или профилактики расстройства или заболевания, поддающегося облегчению за счет антагонизма H_1 -гистаминового рецептора.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I), как определено выше, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата при получении лекарственного средства для лечения и/или профилактики аллергического расстройства или заболевания.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики расстройства или заболевания, поддающегося облегчению за счет антагонизма H_1 -гистаминового рецептора, причем указанный способ включает в себя введение

пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или профилактике, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I), как описано выше, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики аллергического расстройства или заболевания, причем указанный способ включает в себя введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или профилактике, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I), как описано выше, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Подробное описание изобретения

В контексте настоящего изобретения следующие термины имеют значение, подробно описанное ниже:

Термин «C₁₋₆ алкил» относится к линейному или разветвленному радикалу, представляющему собой углеводородную цепь, состоящую из атомов углерода и водорода, не содержащую ненасыщенности, имеющую 1-6, предпочтительно 1-3 («C₁₋₃ алкил») атомов углерода, и который присоединен к остальной части молекулы одинарной связью, включая для примера и в неограничивающем смысле, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил и т.д. Предпочтительно «алкил» относится к метилу или этилу.

Термин «C₃₋₇ циклоалкил» относится к насыщенной или частично насыщенной моно- или бициклической алифатической группе, имеющей 3-7, предпочтительно 3-6 атомов углерода, которая связана с остальной частью молекулы с помощью одинарной связи, включая для примера и в неограничивающем смысле, циклопропил, циклогексил, циклопентил и т. д.

Термин «C₆₋₁₂ арил» относится к ароматической группе, имеющей 6-12, предпочтительно 6-10 («C₆₋₁₀ арил»), более предпочтительно 6 или 10 атомов углерода, содержащей 1 или 2 ароматических ядра, связанных углерод-углеродной связью или конденсированных, включая для примера и в неограничивающем смысле, фенил, нафтил, дифенил и т.д. Предпочтительно «арил» относится к фенилу.

«3-10-Членный гетероциклил» относится к стабильному 3-10-членному циклическому радикалу, предпочтительно 5- или 6-

членному кольцу, который состоит из атомов углерода и от одного до пяти гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и который может быть частично или полностью насыщенным. В рамках настоящего изобретения гетероцикл может быть моноциклической или бициклической кольцевой системой. Примеры таких гетероциклов включают в себя, но не ограничиваются ими, пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, тетрагидрофуран.

«3-10-Членный гетероарил» относится к стабильному 3-10-членному ароматическому циклическому радикалу, предпочтительно 5- или 6-членному ароматическому кольцу, которое состоит из атомов углерода и от одного до пяти гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. В рамках настоящего изобретения гетероарил может представлять собой моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, которая может включать в себя системы конденсированных колец. Примеры такого гетероарила включают в себя, но не ограничиваются ими, бензимидазол, бензотиазол, бензофуран, фуран, пиррол, тиазол, пиразол, пиридин, пиримидин, изотиазол, имидазол, индол, пурин, хинолин, тиадиазол. Предпочтительно «гетероарил» относится к пиридину.

Термин «(C₆-C₁₂) арил (C₁-C₆) алкил» относится к арильной группе, как определено выше, которая присоединена к остальной части молекулы через алкильную группу, как определено выше.

Термин «C₁-C₆ галогеналкил» относится к алкильной группе, как определено выше, в которой по меньшей мере один из атомов водорода замещен атомом галогена, такой как, например, CF₃, CCl₃, CHF₂, CF₂CF₃ и т.д. Предпочтительно «C₁-C₆ галогеналкил» относится к CF₃.

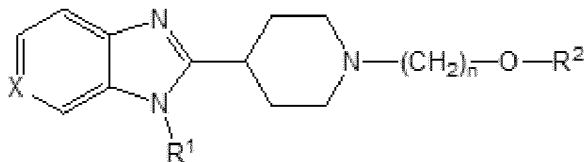
Термин «галоген» или «гало» или «Hal» относится к бром, хлору, иоду или фтору.

В рамках данной области техники может существовать определенная степень замещения ранее определенных радикалах. Таким образом, замещение может быть в любой из групп настоящего изобретения. Ссылки настоящего документа на замещенные группы в группах по настоящему изобретению показывают, что указанный

радикал может быть замещен в одном или нескольких доступных положениях одним или несколькими заместителями. Указанные заместители включают в себя, для примера и в неограничивающем смысле: C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, циклоалкил, C_3-C_7 циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, C_6-C_{12} арил, (C_6-C_{12}) арил (C_{1-6}) алкил или 3-10-членный гетероарил, галоген, CN, NO_2 , $-OR_d$, $-COR_e$, $-COOR_f$, $-CONR_gR_h$, $-OCOR_i$, $-SR_j$, $-NR_kR_1$; где каждый R_d , R_e , R_f , R_g , R_h , R_i , R_j , R_k и R_1 независимо выбран из водорода, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_6-C_{12} арила, (C_6-C_{12}) арил (C_{1-6}) алкила, 3-10-членного гетероциклила и 3-10-членного гетероарила.

Соединения формулы (I)

Вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединению формулы (I):



(I)

как определено ранее, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

В соответствии с конкретным вариантом осуществления n равно 1 или 2. Согласно другому конкретному варианту осуществления n равно 2 или 3. Предпочтительно n равно 2.

В соответствии с конкретным вариантом осуществления R^1 представляет собой C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную C_{1-6} алкилом, C_3-C_7 циклоалкилом, 3-10-членным гетероциклилом, C_6-C_{12} арилом, 3-10-членным гетероарилом, галогеном, CN, NO_2 , NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкил), $N(C_{1-6}$ алкил)₂ или $-OR_a$, где R_a выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} -галогеналкила, C_3-C_7 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C_6-C_{12} арила, (C_6-C_{12}) арил (C_{1-6}) алкила и 3-10-членного гетероарила.

Предпочтительно R^1 представляет собой C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную C_6-C_{12} арилом, 3-10-членным гетероарилом или $-OR_a$, где R_a выбран из водорода, C_{1-6} -алкила, C_6-C_{12} арила, (C_6-C_{12}) арил (C_{1-6}) алкила и от 3-10-членного гетероарила. Более предпочтительно R^1 представляет собой C_{1-6}

алкильную группу, необязательно замещенную C_6-C_{12} арилом, 5-6-членным гетероарилом или $-OR_a$, где R_a выбран из водорода, C_1-C_6 -алкила, C_6-C_{12} -арила, (C_6-C_{12}) арил (C_1-C_6) алкила и 3-10-членного гетероарила. Еще более предпочтительно R^1 представляет собой C_1-C_6 алкильную группу, необязательно замещенную $-OR_a$, где R_a выбран из водорода, C_1-C_6 алкила, C_6-C_{12} арила, (C_6-C_{12}) арил (C_1-C_6) алкила и 3-10-членного гетероарила. Еще более предпочтительно R^1 представляет собой C_1-C_6 алкильную группу, необязательно замещенную 5-6-членным гетероарилом (таким как пиридинил) или $-OR_a$, где R_a выбран из C_1-C_6 -алкила, фенила и 5-6-членного гетероарила. Еще более предпочтительно R^1 представляет собой C_1-C_6 алкильную группу, необязательно замещенную $-OR_a$, где R_a выбран из C_1-C_6 алкила, фенила и 5-6-членного гетероарила.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6 алкильную группу, необязательно замещенную $-OC_{1-6}$ алкилом. Предпочтительно R^1 представляет собой C_1-C_3 алкильную группу, необязательно замещенную $-OC_{1-3}$ алкилом. В конкретном варианте осуществления R^1 представляет собой $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$.

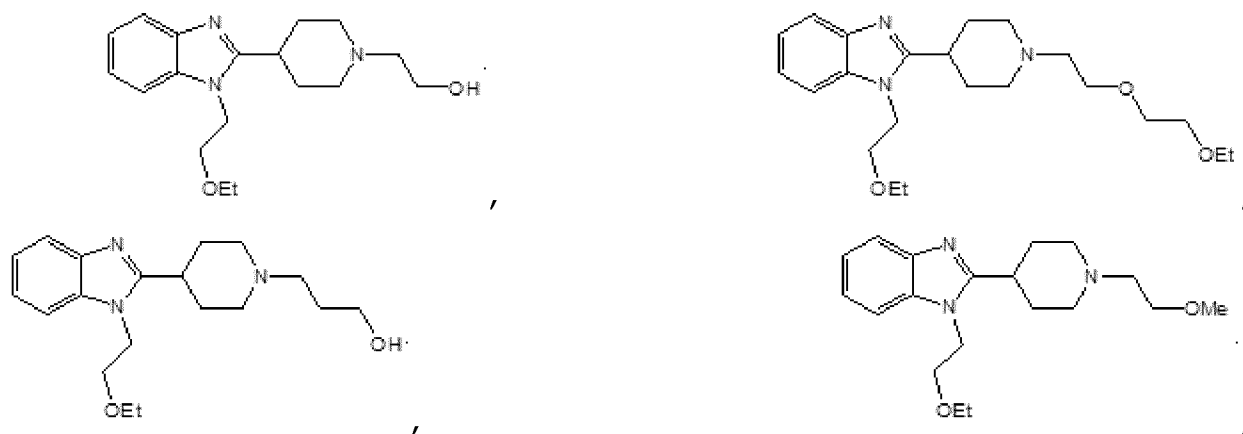
В соответствии с конкретным вариантом осуществления R^2 выбран из водорода; $-COR_b$; $-COOR_c$; C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного $-OR_d$, $-COR_e$, $-COOR_f$, $-CONR_gR_h$, $-OCOR_i$, $-SR_j$, $-NR_kR_l$, галогеном, CN, NO_2 , C_1-C_6 алкилом, C_3-C_7 циклоалкилом, 3-10-членным гетероциклилом, C_6-C_{12} -арилом, (C_6-C_{12}) арил (C_1-C_6) алкилом или 3-10-членным гетероарилом; C_3-C_7 циклоалкила, необязательно замещенного $-OR_d$, $-COR_e$, $-COOR_f$, $-CONR_gR_h$, $-OCOR_i$, $-SR_j$, $-NR_kR_l$, галогеном, CN, NO_2 , C_1-C_6 алкилом, C_3-C_7 циклоалкилом, 3-10-членным гетероциклилом, C_6-C_{12} -арилом, (C_6-C_{12}) арил (C_1-C_6) алкилом или 3-10-членным гетероарилом; и C_3-C_7 циклоалкила, необязательно замещенного $-OR_d$, $-COR_e$, $-COOR_f$, $-CONR_gR_h$, $-OCOR_i$, $-SR_j$, $-NR_kR_l$, галогеном, CN, NO_2 , C_1-C_6 -алкилом, C_3-C_7 циклоалкилом, 3-10-членным гетероциклилом, C_6-C_{12} арилом, (C_6-C_{12}) арил (C_1-C_6) алкилом или 3-10-членным гетероарилом; где каждый из R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R_g , R_h , R_i , R_j , R_k и R_l независимо выбран из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_6-C_{12} арила, (C_6-C_{12}) арил (C_1-C_6) алкила и 3-10-членного гетероарила.

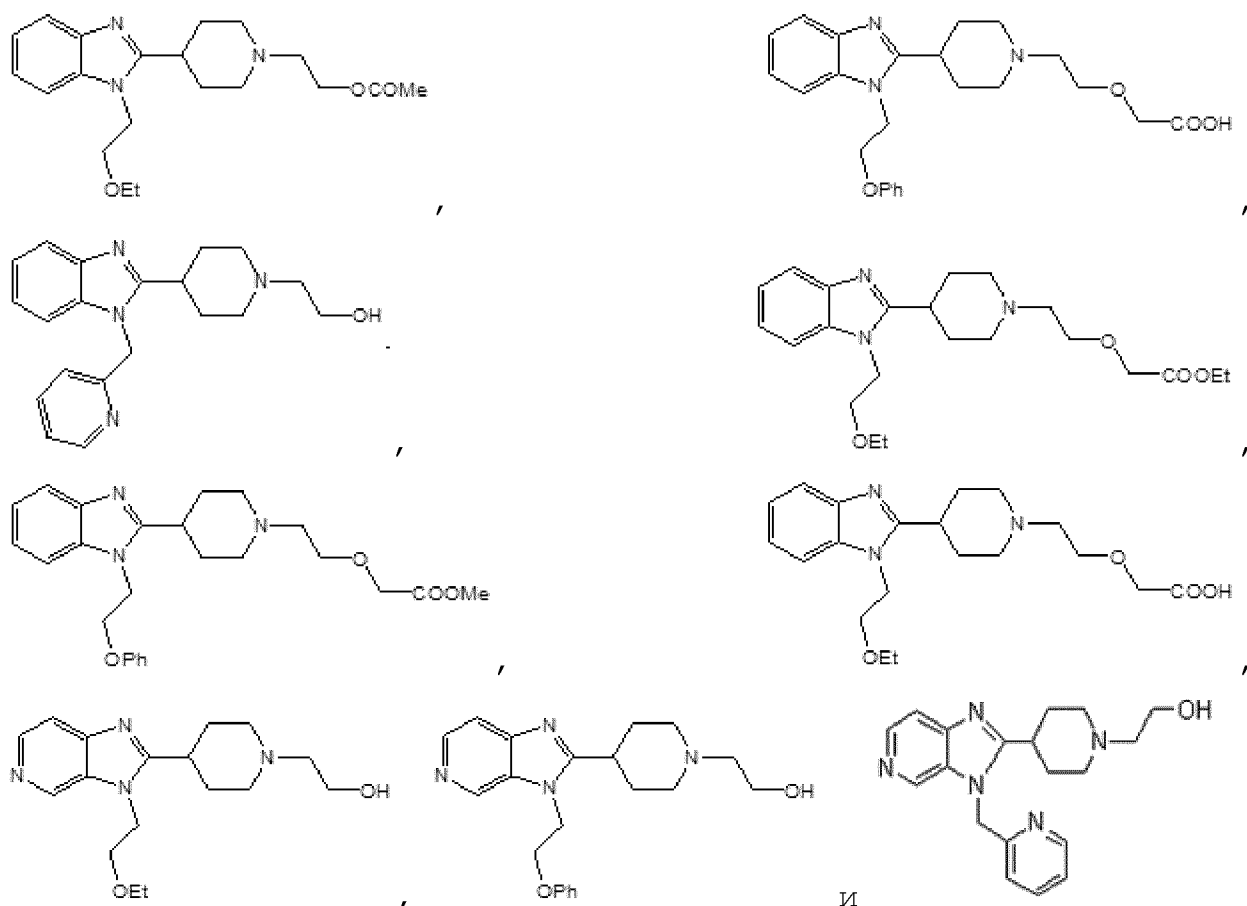
Предпочтительно R^2 выбран из водорода, $-\text{COR}_b$, $-\text{COOR}_c$ и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, необязательно замещенного $-\text{OR}_d$, $-\text{COR}_e$, $-\text{COOR}_f$, $-\text{CONR}_g\text{R}_h$, $-\text{OCOR}_i$, $-\text{SR}_j$, $-\text{NR}_k\text{R}_l$, галогеном, CN , NO_2 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкилом, 3-10-членным гетероциклилом, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ арилом, $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ арил $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилом или 3-10-членным гетероарилом; где каждый из R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R_g , R_h , R_i , R_j , R_k и R_l независимо выбран из водорода, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ арила, $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ арил $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила и 3-10-членного гетероарила. Более предпочтительно R^2 выбран из водорода, $-\text{COR}_b$, $-\text{COOR}_c$ и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, необязательно замещенного $-\text{OR}_d$, или $-\text{COOR}_e$, где R_b , R_c , R_d и R_e независимо выбраны из водорода и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила. Еще более предпочтительно R^2 выбран из водорода, $-\text{COR}_b$ и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, необязательно замещенного $-\text{OR}_d$, или $-\text{COOR}_e$, где R_b , R_d и R_e независимо выбраны из водорода и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления R^2 выбран из водорода, $-\text{COR}_b$ и $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила, необязательно замещенного $-\text{OC}_{1-3}$ алкилом, $-\text{COOH}$ или $-\text{COOC}_{1-3}$ алкилом. В конкретном варианте осуществления R^2 выбран из водорода, COCH_3 , $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$, $\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления X представляет собой CH . В альтернативном варианте осуществления X представляет собой N .

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения соединения формулы (I) предпочтительно выбрано из группы, состоящей из:





или их фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

Соединения формулы (I) могут быть в форме солей или сольватов, предпочтительно фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

Изобретение также относится к «солям» соединений, описанных в данном документе. В качестве иллюстрации указанные соли могут быть кислотнo-аддитивными солями, основнo-аддитивными солями или солями металлов и могут быть синтезированы из исходных соединений, содержащих основный или кислотный фрагмент, с помощью обычных химических процессов, известных специалистам в данной области техники. Такие соли обычно получают, например, путем взаимодействия указанных соединений в форме свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси. Как правило предпочтительными являются неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, этанол, ацетон, изопропанол или ацетонитрил. Иллюстративные примеры кислотнo-аддитивных солей включают в себя соли присоединения неорганических кислот, такие как, например,

гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, сульфат, нитрат, фосфат и т. д., соли присоединения органических кислот, такие как, например, ацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малат, манделат, метансульфонат, *p*-толуолсульфонат, камфорсульфонат и т.д. Иллюстративные примеры основно-аддитивных солей включают в себя соли неорганических оснований, такие как, например, соли аммония и соли органических оснований, такие как, например, соли этилендиамина, этаноламина, *N,N*-диалкиленэтанолламина, триэтанолламина, глутамина, аминокислот и т.д. Иллюстративные примеры солей металлов включают в себя, например, соли натрия, калия, кальция, магния, алюминия и лития.

Термин «сольват» в соответствии с настоящим изобретением следует понимать, как означающий любую форму активного соединения по настоящему изобретению, которая имеет другую молекулу (скорее всего, полярный растворитель), присоединенную к ней с помощью нековалентной связи. Примеры сольватов включают в себя гидраты и алкогольаты. Способы сольватации как правило известны специалистам в данной области техники.

Термин «фармацевтически приемлемый» относится к молекулярным объектам и композициям, физиологически переносимым и обычно не вызывающим аллергическую реакцию или подобную неблагоприятную реакцию, такую как дискомфорт в желудке, головокружение и тому подобное, при введении человеку. Предпочтительно в рамках настоящего изобретения термин «фармацевтически приемлемый» означает одобренный правительственным регулирующим органом или указанный в фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для использования для животных и более конкретно для людей.

Одной из предпочтительных фармацевтически приемлемых форм является кристаллическая форма. Соединения по настоящему изобретению могут представлять собой различные полиморфные формы, предполагается, что изобретение охватывает все такие формы.

Соединения по настоящему изобретению также должны включать в себя соединения, которые отличаются только наличием одного или нескольких изотопно обогащенных атомов. Например, соединения,

имеющие настоящие структуры, за исключением замещения водорода дейтерием или тритием, или замещение углерода углеродом, обогащенным ^{13}C или ^{14}C или азота азотом, обогащенным ^{15}N , входят в объем настоящего изобретения.

Использование соединений формулы (I)

Было обнаружено, что соединения формулы (I) являются антагонистами H_1 -гистаминового рецептора и, таким образом, могут быть полезны в лечении и/или профилактике заболеваний, для которых известно, что они поддаются облегчению за счет антагонизма H_1 -гистаминового рецептора.

Следовательно, один из аспектов настоящего изобретения относится к соединению формулы (I), как определено выше, или к его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения в качестве лекарственного средства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как определено выше, или к его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения в лечении и/или профилактике расстройства или заболевания, поддающегося облегчению за счет антагонизма H_1 -гистаминового рецептора. Такими заболеваниями являются, например, аллергические заболевания или расстройства.

Поэтому в другом аспекте настоящее изобретение направлено на соединение формулы (I), как определено выше, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват для применения в лечении и/или профилактике аллергического заболевания или расстройства. Предпочтительно аллергическое заболевание или расстройство, выбрано из ринита, конъюнктивита, риноконъюнктивита, дерматита, крапивницы и астмы.

Термин «лечение» или «лечить» в контексте настоящего описания означает введение соединения или композиции в соответствии с настоящим изобретением для устранения или снятия заболевания или одного или нескольких симптомов, связанных с указанным заболеванием. «Лечение» также включает в себя устранение или снятие физиологических последствий заболевания.

Под понятием «устранение» в контексте настоящего изобретения понимается любое улучшение ситуации у лечаемого

пациента.

Термин «профилактика» или «предотвращать» в контексте настоящего описания означает введение соединения или препарата в соответствии с изобретением для снижения риска приобретения или развития заболевания или одного или нескольких симптомов, связанных с указанным заболеванием.

Фармацевтические композиции

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), как определено выше, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» относится к носителю, разбавителю или адъюванту, который вводится вместе с активным компонентом. Такими фармацевтическими вспомогательными веществами могут быть стерильные жидкости, такие как вода и масла, в том числе нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и тому подобное. В качестве носителей предпочтительно используются водные или солевые водные растворы и водные растворы декстрозы и глицерина, особенно для инъекционных растворов. Подходящие фармацевтические носители описаны в «Remington's Pharmaceutical Sciences» E.W. Martin, 21st Edition, 2005.

Эксципиенты и вспомогательные вещества, необходимые для изготовления желаемой фармацевтической формы введения фармацевтической композиции по настоящему изобретению, будут зависеть, помимо прочего, от избранной фармацевтической формы введения. Указанные фармацевтические формы введения фармацевтической композиции изготавливаются в соответствии с обычными способами, известными специалисту в данной области техники. Обзор различных способов введения активных компонентов, используемых эксципиентов и способов их получения можно найти в «Tratado de Farmacia Galénica», C. Faulí i Trillo, Luzán 5, S.A. de Ediciones, 1993.

Примеры фармацевтических композиций включают в себя любые

твердые (таблетки, пилюли, капсулы, гранулы и т. д.) или жидкие (растворы, суспензии или эмульсии) композиции для перорального, местного или парентерального введения.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтические композиции находятся в пероральной форме. Подходящими дозированными формами для перорального введения могут быть таблетки и капсулы и могут содержать обычные эксципиенты, известные в данной области техники, такие как связующие вещества, например, сироп, аравийскую камедь, желатин, сорбит, трагакант или поливинилпирролидон; наполнители, например, лактозу, сахар, кукурузный крахмал, фосфат кальция, сорбит или глицин; смазывающие средства для таблетирования, например стеарат магния; разрыхлители, например, крахмал, поливинилпирролидон, натрийгликолят крахмала или микрокристаллическую целлюлозу; или фармацевтически приемлемые смачивающие агенты, такие как лаурилсульфат натрия.

Твердые пероральные композиции могут быть получены обычными способами смешивания, наполнения или таблетирования. Такие операции являются общепринятыми в данной области техники. Таблетки могут быть приготовлены, например, мокрым или сухим гранулированием и необязательно покрыты способами, хорошо известными в обычной фармацевтической практике, в частности, энтеросолюбильным покрытием.

Фармацевтические композиции также могут быть адаптированы для парентерального введения, например, стерильные растворы, суспензии или лиофилизированные продукты в соответствующей стандартной лекарственной форме. Могут быть использованы соответствующие эксципиенты, такие как объемобразующие агенты, буферные агенты или поверхностно-активные вещества.

Указанные рецептуры будут получены с использованием стандартных методов, таких как описанные или упомянутые в Фармакопеях Испании и США и аналогичных справочных текстах.

Соединения или композиции по настоящему изобретению можно вводить любым подходящим способом, таким как пероральное, подъязычное, интраназальное, внутриглазное, парентеральное, подкожное, внутримышечное, внутривенное или трансдермальное

введение. Предпочтительным является пероральное введение.

Как правило, эффективное вводимое количество соединения по настоящему изобретению будет зависеть от относительной эффективности выбранного соединения, тяжести расстройства, подвергаемого лечению и/или профилактике, и веса больного. Однако активные соединения обычно вводят один или несколько раз в день, например, 1, 2, 3 или 4 раза в день, с обычными суммарными суточными дозами в диапазоне 0,01-1000 мг/кг/день.

Синтез соединений формулы (I)

Соединения формулы (I) по настоящему изобретению могут быть синтезированы в многостадийной последовательности доступными синтетическими способами. Например, они могут быть получены способом, обобщенным в общей схеме 1, показанной ниже.

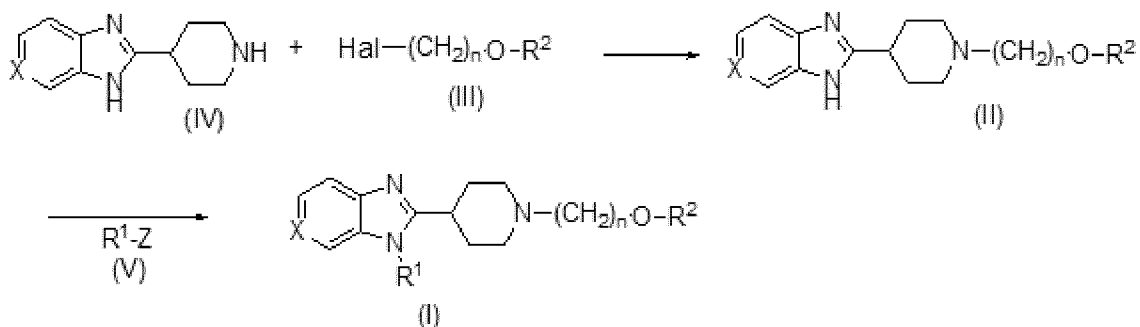


Схема 1

Соединения формулы (I) могут быть получены путем N-алкилирования соединения формулы (IV) алкилирующим агентом формулы (III), где Hal выбран из Cl и Br, а n и R² являются такими, как определено ранее для соединения формулы (I), с получением соединения формулы (II). Это алкилирование проводят в стандартных условиях, известных в данной области техники, таких как нагревание в присутствии основания, например, карбоната натрия, карбоната калия, карбоната цезия, триэтиламина и т.п., предпочтительно карбоната натрия, в подходящем органическом растворителе, например, N,N-диметилформамиде (DMF), ацетонитриле (AcCN), тетрагидрофуране (ТГФ) и тому подобных, предпочтительно DMF. Соединение формулы (II) может быть выделено из реакционной смеси обычными процедурами, известными специалисту в данной области техники, например, экстракцией. Это соединение формулы (II) может быть очищено с помощью

общепринятых процедур очистки, известных специалисту в данной области, таких как колоночная хроматография, растирание и кристаллизация. Указанное соединение формулы (II) затем подвергают N-алкилированию в имидазольном кольце алкилирующим агентом формулы (V), где R^1 является таким, как определено ранее для соединений формулы (I), и Z является подходящей уходящей группой, такой как галоген (такой как бром или хлор), или тозилльная группа, предпочтительно тозилльная группа. Это алкилирование также проводят в условиях реакции, известных в данной области техники, таких как нагревание в присутствии основания, например, гидроксида калия, карбоната натрия, карбоната калия, карбоната цезия, триэтиламина и т.п., предпочтительно гидроксида калия, в подходящих органических растворителях, например, N, N-диметилформамиде (DMFA), ацетонитриле (AcCN), тетрагидрофуране (ТГФ) и тому подобных, предпочтительно DMFA. Соединение формулы (I) может быть выделено из реакционной смеси обычными процедурами, известными специалисту в данной области техники, например, экстракцией. Это соединение формулы (I) может быть очищено с помощью общепринятых способов очистки, известных специалистам в данной области техники, таких как колоночная хроматография, растирание и кристаллизация. Кроме того, когда R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный группой COOH (R_e представляет собой H), в соединении формулы (I), его этерификация спиртом (C_1-C_6 алкил-ОН) дает соответствующее соединение формулы (I), где R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный COO- C_1-C_6 алкильной группой (R_e представляет собой C_1-C_6 алкил). Этерификация может быть проведена в обычных условиях реакции, таких как перемешивание при комнатной температуре и в присутствии подходящего катализатора, такого как ацетилхлорид.

Настоящее изобретение дополнительно поясняется ниже с помощью примеров. Это объяснение никоим образом не должно интерпретироваться как ограничение объема изобретения, как оно определено в формуле изобретения.

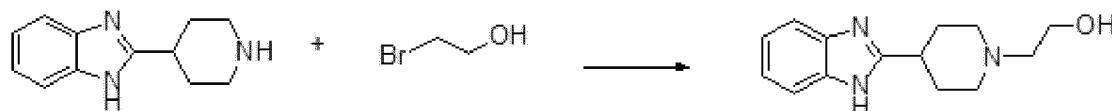
Примеры

Соединения формулы (I) в соответствии с настоящим

изобретением получают в соответствии с общей процедурой получения, подробно описанной ниже. Подробное получение некоторых соединений описано ниже. Все используемые реагенты коммерчески доступны. ^1H ЯМР измеряли с помощью прибора BRUKER Avance 300MHz в дейтерированном хлороформе с тетраметилсиланом (TMS) в качестве эталонного стандарта или дейтерированном диметилсульфоксиде.

Стадия 1: Синтез промежуточных продуктов А-Г

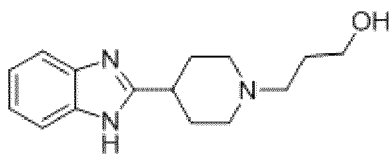
Промежуточное соединение А. Синтез 2-(4-(1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-ола



Na_2CO_3 (3,8 г, 35,8 ммоль) и 2-бромэтанол (2,54 мл, 35,8 ммоль) добавляют к раствору 2-(пиперидин-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазола (6 г, 30 ммоль) в 20 мл ДМФА. Реакционную смесь нагревают до 100°C при перемешивании в течение 20-24 часов. Добавляют воду (10 мл) и смесь экстрагируют CH_2Cl_2 (3×20 мл). Органические слои сушат над безводным сульфатом натрия и выпаривают растворитель. Сухой остаток растирают в диэтиловом эфире, получая после фильтрации 3,5 г (выход 48%) 4-(1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-ола в виде желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (ДМСО): 12,1 (с, 1Н), 7,5-7,4 (2д, 2Н), 7,1 (м, 2Н), 4,4 (м, 0,7Н), 3,5 (м, 2Н), 2,9 (м, 2Н), 2,8 (м, 1Н), 2,5 (т, 2Н), 2,1-1,8 (м, 6Н) м.д.

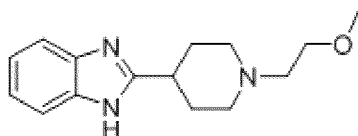
Следующие промежуточные соединения В-Д и Г получают в соответствии с описанным выше общим синтетическим способом, в частности, реакцией 2-(пиперидин-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазола (промежуточные соединения В-Д) или 2-пиперидин-4-ил-3Н-имидазол[4,5-с]пиридина (промежуточное соединение Г) с соответствующими галогенированными соединениями (III). Полученные промежуточные соединения В-Е могут быть очищены колоночной флэш-хроматографией (дихлорметан (ДХМ)/метанол 9:1).

Промежуточное соединение В. 3-(4-(1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-ол.



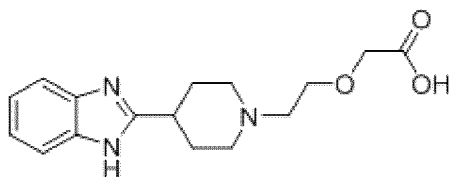
^1H -ЯМР (ДМСО) 7,4 (м, 2H), 7,1 (м, 2H), 3,4 (м, 8H), 2,9 (д, 2H), 2,8 (м, 1H) 2,3 (м, 2H), 2,0 (м, 4H), 1,9 (м, 2H), 1,6 (м, 2H) м.д.

Промежуточное соединение С. 2-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол



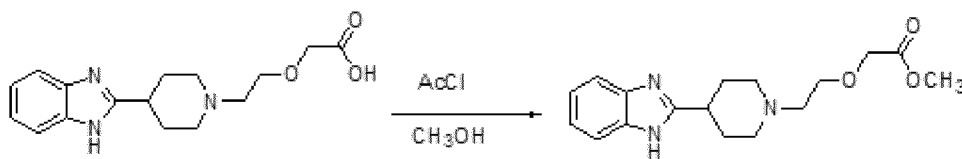
^1H -ЯМР (ДМСО): 12,1 (с, 1NH), 7,4 (д, 2H), 7,1 (д, 2H), 3,5 (т, 2H), 3,2 (с, 3H), 2,9 (м, 2H), 2,8 (м, 1H), 2,5 (м, 3H), 2,1-1,8 (м, 6H) м.д.

Промежуточное соединение D. 2-(2-(4-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этокси)уксусная кислота



^1H -ЯМР (ДМСО) 12,1 (с, 1H), 7,4 (м, 2H), 7,1 (м, 2H), 4,7 (с, 1H), 4,3 (д, 2H), 4,2 (д, 2H), 3,9 (д, 1H), 3,2 (м, 3H), 3,1 (м, 2H), 2,8 (м, 1H), 2,4 (м, 6H), 1,8 (м, 2H) м.д.

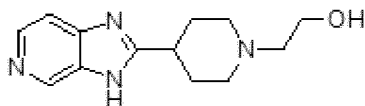
Промежуточное соединение E. Метил-2-(2-(4-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этокси)ацетат.



Ацетилхлорид (0,1 мл, 1,44 ммоль) добавляют к раствору 2-(2-(4-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этокси)уксусной кислоты (промежуточное соединение D, 2 г, 7 ммоль) в 15 мл метанола. Реакционную смесь перемешивают в течение 18-20 ч при комнатной температуре. Добавляют воду (10 мл) и смесь экстрагируют CHCl_3 (2×10 мл). Органические слои сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривают. Остаток

очищают колоночной флэш-хроматографией (ДХМ/MeOH). Получают 1,2 г (выход 60%) желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (CDCl_3) 7,6 (м, 2H), 7,2 (м, 2H), 4,1 (с, 2H), 3,8 (с+т, 5H), 3,2 (м, 2H), 3 (м, 1H) 2,75 (т, 2H), 2,4-1,8 (м, 6H) м.д.

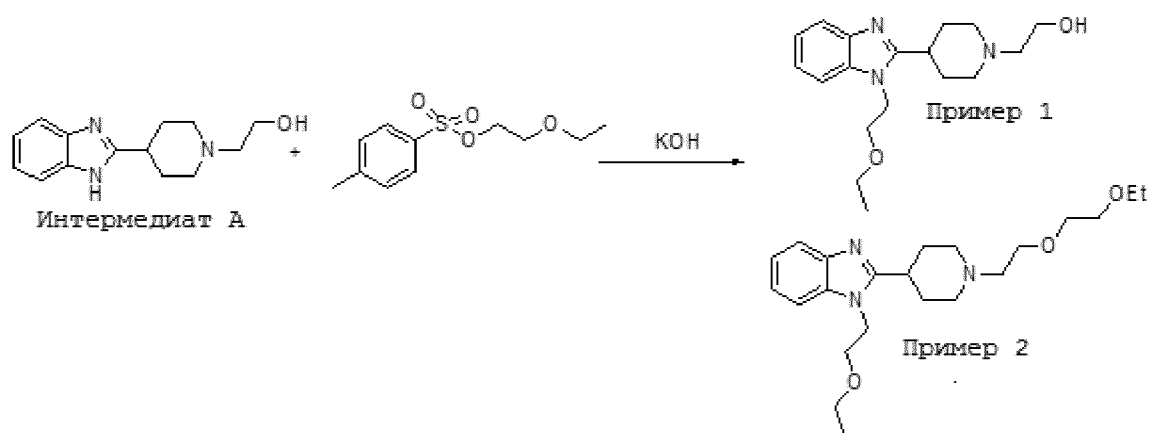
Промежуточное соединение F. 2-[4-(3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил]этанол.



Это промежуточное соединение получают в соответствии с описанным выше общим синтетическим способом, в частности, реакцией 2-пиперидин-4-ил-3H-имидазол[4,5-с]пиридина с 2-бромэтанолом. ^1H ЯМР (ДМСО) 12,1 (с, 1NH), 8,5 (м, 2H), 7,5 (д, 1H), 3,5 (м, 2H), 2,7 (м, 1H), 2,6 (м, 2H), 2,2 (м, 4H), 2,1-1,8 (м, 4H) м.д.

Стадия 2: Синтез примеров 1-11

Пример 1. Синтез 2-(4-(1-(2-этоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-ола



2-Этоксиэтил-4-метилбензолсульфонат (2,4 г, 9,7 ммоль) и KOH (0,71 г, 13 ммоль) добавляют к раствору 2-(4-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-ола (промежуточное соединение А, 1,6 г, 5,1 ммоль) в 10 мл ДМФА. Реакционную смесь нагревают до 40-45°C при перемешивании в течение 5-6 часов. Добавляют воду (15 мл) и смесь экстрагируют CH_2Cl_2 (3×10 мл). Органические слои сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривают в вакууме, получая масло, которое очищают флэш-хроматографией (ДХМ/ CH_3OH 95:5) с получением 1 г (выход 61,9%) 2-(4-(1-(2-этоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2-

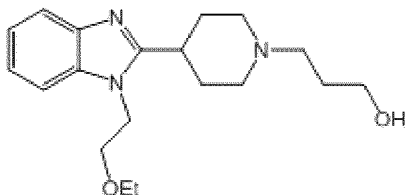
ил) пиперидин-1-ил)этан-1-ола в виде желтого масла. ^1H -ЯМР (CDCl_3) 7,7 (м, 1H), 7,3-7,2 (м, 3H), 4,3 (т, 2H), 3,7 (м, 4H), 3,4 (с, 2H), 3,3-3,1 (м, 4H), 2,7 (м, 2H), 2,5 (м, 2H), 2,3-2,1 (м, 4H), 1,1 (т, 3H) м.д.

Пример 2. 2-(1-(2-(2-этоксиэтокси)этил)пиперидин-4-ил)-1-(2-этоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол

В том же эксперименте, как описано выше в Примере 1, также получают 0,3 г соединения Примера 2 (выход 15%) в виде желтого масла. ^1H -ЯМР (CDCl_3) 7,7 (м, 1H), 7,3-7,2 (м, 3H), 4,3 (т, 2H), 3,7 (м, 4H), 3,4 (с, 2H), 3,3-3,1 (м, 4H), 2,7 (м, 2H), 2,5 (м, 2H), 2,3-2,1 (м, 4H), 1,1 (т, 3H) м.д.

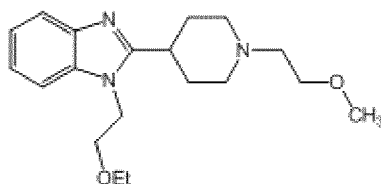
Следующие соединения Примеров 3-4, 6-7 и 11 были получены в соответствии с синтетическим способом, описанным выше для Примера 1, конкретно реакцией 2-этоксиэтил-4-метилбензолсульфоната (примеры 3, 4, 6 и 11) или 2-хлорметилпиперидина (пример 7), с соответствующим промежуточным соединением А-D или F.

Пример 3. 3-(4-(1-(2-этоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-ол. Из промежуточного соединения В и 2-этоксиэтил-4-метилбензолсульфоната



^1H -NMR (CDCl_3): 7,7 (м, 1H), 7,3-7,2 (м, 3H), 4,3 (т, 2H), 3,8 (т, 2H), 3,7 (т, 2H), 3,9 (с, 1H), 3,4 (кв, 2H), 3,3 (м, 2H), 3,0 (м, 1H), 2,7 (м, 2H), 2,2 (м, 4H), 2,0 (м, 2H), 1,8 (м, 2H), 1,1 (т, 3H) м.д.

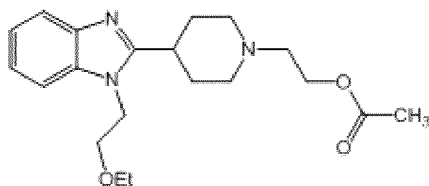
Пример 4. 1-(2-этоксиэтил)-2-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол. Из промежуточного соединения С и 2-этоксиэтил-4-метилбензолсульфоната



^1H -NMR (CDCl_3): 7,7 (м, 1H), 7,3-7,2 (2м, 3H), 4,3 (м, 2H),

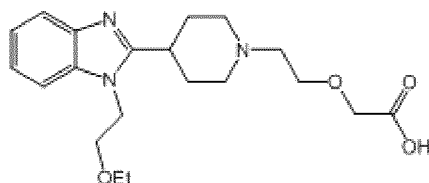
3,7 (т, 2H), 3,4 (т, 2H), 3,3 (с+м, 5H), 3,1 (м, 2H), 2,9 (м, 1H), 2,6 (м, 2H), 2,2 (м, 4H), 1,9 (м, 2H), 1,1 (т, 3H) м.д.

Пример 5. 2-(4-(1-(2-этоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этилацетат из соединения Примера 1



2-(4-(1-(2-Этоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-ол (Пример 1, 0,5 г, 1,6 ммоль) растворяют в ТГФ (4 мл) и, поддерживая реакционный сосуд в ледяной бане, добавляют триэтиламин (ТЭА) (0,2 мл) и ацетилхлорид (0,112 мл, 1,6 ммоль). Затем реакционную смесь оставляют для достижения комнатной температуры и дополнительно перемешивают в течение около 20 часов. Затем добавляют воду и смесь экстрагируют диэтиловым эфиром (2×20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют с получением 0,4 г желтоватого масла, которое очищают колоночной флэш-хроматографией (ДХМ/СН₃ОН 9:1) с получением 0,28 г масла, которое кристаллизуется в смеси диэтиловый эфир/гептан. Твердое вещество отфильтровывают и промывают гептаном с получением 0,16 г (выход 25%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества. ¹H-ЯМР (СDCl₃): 7,7 (м, 1H), 7,3-7,12 (м, 3H), 4,3 (м, 4H), 3,7 (т, 2H), 3,4 (с, 2H), 3,3-4 (м, 3H), 2,8 (м, 2H), 2,4-1,9 (м+с, 10H), 1,1 (т, 3H) м.д.

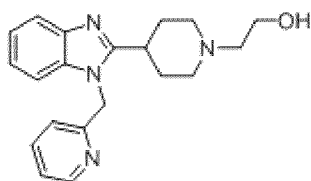
Пример 6. 2-(2-(4-(1-(2-этоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этокси)уксусная кислота. Из промежуточного соединения D и 2-этоксиэтил-4-метилбензолсульфоната.



¹H-ЯМР (СDCl₃): 7,8 (м, 1H), 7,3 (м, 3H), 4,7 (д, 1,2H), 4,4-4,2 (т+кв, 5H), 4,0 (д, 1,4H), 3,7 (м, 7H), 3,4 (м, 3H), 3,2 (т, 1H), 2,8 (м, 1,5H), 2,0 (м, 3H), 1,1 (т, 3H) м.д.

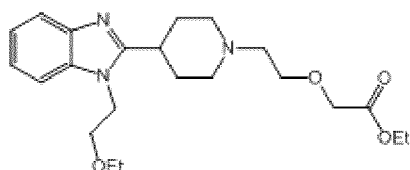
Пример 7. 2-(4-(1-(пиридин-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-

2-ил) пиперидин-1-ил) этан-1-ол. Из промежуточного соединения А и 2-хлорметилпиридина.



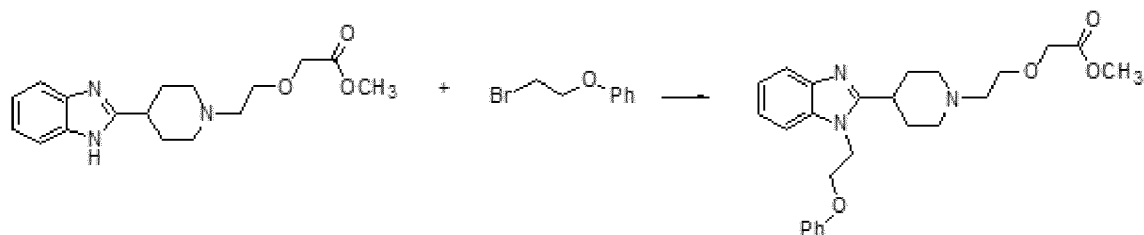
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,5 (д, 1H), 7,8 (м, 1H), 7,6 (т, 1H), 7,2 (м, 4H), 6,8 (д, 1H), 5,4 (с, 2H) (M, 3H), 3,5-3,2 (м, 1H), 2,9 (м, 4H), 2,2 (м, 4H) м.д.

Пример 8. Этил-2-(2-(4-(1-(2-этоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил) пиперидин-1-ил) этокси) ацетат



Это соединение получают после описанного выше способа синтеза для промежуточного соединения Е, но путем этерификации соединения, полученного в Примере 6, этанолом и в присутствии ацетилхлорида в качестве катализатора. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,5 (м, 1H), 7,2 (м, 3H), 4,3 (м, 6H), 3,7 (м, 4H), 3,4 (кв, 2H), 3,2 (м, 2H), 3,1 (м, 1H), 2,7 (м, 2H), 2,4 (м, 2H), 2,2 (м, 2H), 2,0 (м, 2H), 1,3 (т, 3H), 1,1 (т, 3H) м.д.

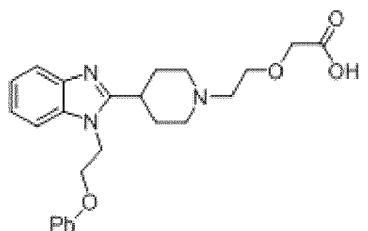
Пример 9. Метил-2-(2-(4-(1-(2-феноксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил) пиперидин-1-ил) этокси) ацетат.



2-(Бромэтокс)бензол (0,8 г, 0,6 мл, 3,9 ммоль) и КОН (0,21 г, 3,9 ммоль) добавляют к раствору метил-2-(2-(4-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил) пиперидин-1-ил) этокси) ацетата (промежуточное соединение Е, 1,1 г, 2,6 ммоль) в 15 мл ДМФА. Реакционную смесь нагревают до 40-45°C при перемешивании в течение 5-6 часов. Добавляют воду (5 мл) и смесь экстрагируют CH_2Cl_2 (2×20 мл). Органические слои сушат над безводным сульфатом

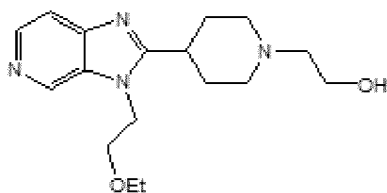
натрия и растворитель выпаривают в вакууме с получением масла, которое очищают флэш-хроматографией (ДХМ/CH₃OH 90:10), с получением 0,6 г (выход 48,5%) метил-2-(2-(4-(1-(2-феноксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этокси)ацетата в виде твердого вещества. ¹H-ЯМР (CDCl₃): 7,7 (м, 1H), 7,4-7,1 (м, 6H), 7,0 (м, 1H), 6,8 (д, 2H), 4,6 (м, 2H), 4,3 (м, 2H), 4,1 (с, 2H), 3,8-3,7 (с+т, 5H), 3,3-3,0 (м, 3-4H), 2,7 (м, 2H), 2,3 (м, 4H), 2,0 (м, 2H) м.д.

Пример 10. 2-(2-(4-(1-(2-феноксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этокси)уксусная кислота



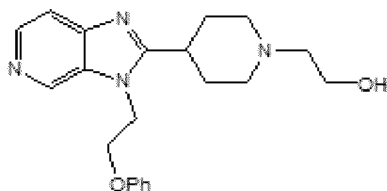
Следующее соединение получают способом аналогичным, описанному выше для Примера 9, но исходя из промежуточного соединения D. ¹H-ЯМР (CDCl₃): 7,7 (д, 1H), 7,4 (д, 1H), 7,2 (м, 4H), 6,9 (т, 1H), 6,7 (д, 2H), 4,7 (д, 1H), 4,5 (м, 2H), 4,2 (м, 5H), 3,9 (д, 1H), 3,7 (д, 4H), 3,3 (м, 1H), 3,1 (т, 1H), 2,7 (м, 1H), 2,1-1,9 (м, 4H) м.д.

Пример 11. 2-{4-[3-(2-этоксиэтил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиперидин-1-ил}этанол. Это соединение получают из промежуточного соединения F и этоксиэтил-4-метилбензолсульфоната.



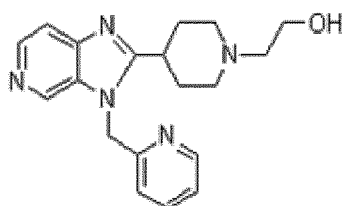
¹H-ЯМР (CDCl₃): 8,84 (д, 1H), 8,32 (д, 1H), 7,66 (дд, 1H), 4,55 (т, 2H), 3,84-3,75 (м, 4H), 3,45-3,31 (м, 5H), 2,85 (т, 2H), 2,61 (т, 2H), 2,25-2,05 (м, 4H) 1,05 (т, 3H) м.д.

Пример 12: 2-(4-(3-(2-феноксиэтил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-ол. Это соединение получают из промежуточного соединения F и 2-феноксиэтилбромидом.



^1H -ЯМР (CDCl_3): 8,85 (д, 1H), 8,33 (д, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,20 (т, 2H), 6,88 (т, 1H), 6,74 (д, 2H), 4,74 (т, 2H), 4,36 (т, 2H), 3,75 (т, 2H), 3,14-3,31 (м, 3H), 2,66 (т, 2H), 2,34 (дт, 2H), 2,20-1,97 (м, 4H) м.д.

Пример 13. 2-(4-(3-(пиридин-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-ол. Это соединение получают из промежуточного соединения F и 2-хлорметилпиридина.



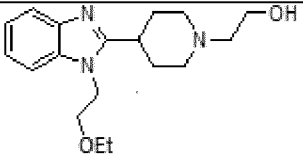
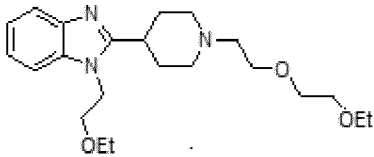
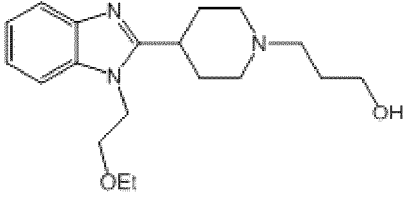
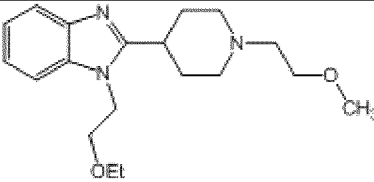
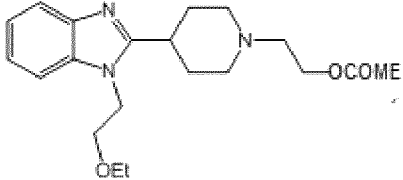
^1H -ЯМР (CD_3OD): 8,73 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,48 (дд, 1H), 7,83 (т, 1H), 7,66 (дд, 1H), 7,31-7,35 (м, 2H), 5,75 (с, 2H), 3,71 (т, 2H), 3,34-3,08 (м, 3H), 2,59 (т, 2H), 2,29-2,20 (м, 2H), 2,17-2,03 (м, 2H), 1,93-1,88 (м, 2H) м.д.

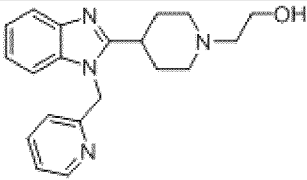
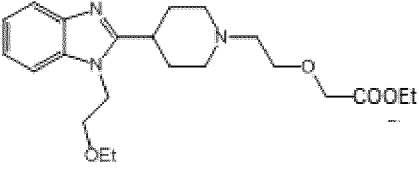
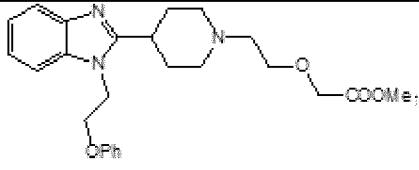
Биологические испытания

Аффинность к H_1 -гистаминовому рецептору определяют с помощью исследований связывания с H_1 рецепторами. Используемый образец представляет собой суспензию мембран клеток ЯКХ, трансфицированных H_1 рецептором человека (5 мг/мл, PerkinElmer), хранящегося при -80°C до использования. После оттаивания мембраны гомогенизировали в аналитическом буфере (50 мМ Na/K фосфат), полученном в очищенной воде, и выдерживали при комнатной температуре (рН 7,4). Испытание проводили в 96-луночных микропланшетах. В каждую лунку добавляют 25 мкл буфера и 25 мкл носителя (полное связывание) или 10 мкМ пирирамина (неспецифическое связывание) или тестируемых продуктов. Затем в каждую лунку добавляют 200 мкл мембранной суспензии и микротитровальную пластинку предварительно инкубируют при 25°C в течение 15 мин. По истечении этого времени добавляют 25 мкл 3H-пирирамина (1,5 нМ) и реакцию оставляют для инкубации

в течение 60 мин при 25°C. Затем свободный радиолиганд быстро отделяют от связанного радиолиганда с помощью вакуумной фильтрации (Multiscreen microplate Screener), выполняя 10 промывок аналитическим буфером (4°C). Затем в каждую лунку добавляют 45 мкл сцинтилляционной жидкости и после герметизации микропланшета количественно определяют радиоактивность в жидком сцинтилляционном счетчике (TopCount). Графики кривых ингибирования и вычисления значения IC₅₀ генерируют с помощью программы GraphPad Prism. Значения IC₅₀ приведены в Таблице 1.

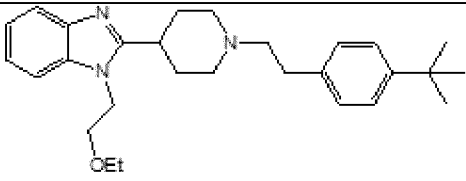
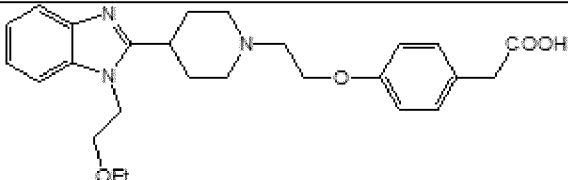
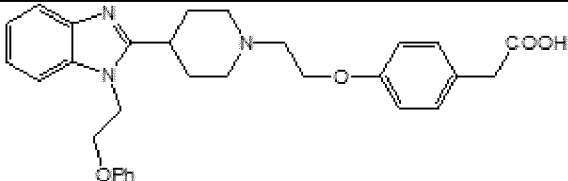
Таблица 1. Аффинность к H₁-гистаминовому рецептору человека

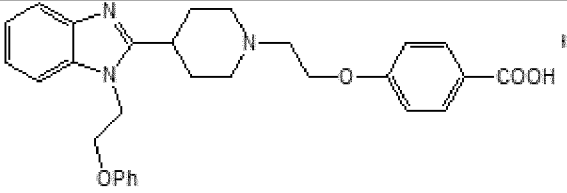
Соединение	n	IC ₅₀ (нМ)
 Пример 1	2	25
 Пример 2	2	115
 Пример 3	2	28
 Пример 4	2	93
 Пример 5	2	54

 <p>Пример 7</p>	2	175
 <p>Пример 8</p>	2	169
 <p>Пример 9</p>	2	195

Аффинность к H_1 -гистаминовому рецептору четырех соединений из предыдущего уровня техники определяют посредством исследований связывания с H_1 рецепторами по тому же протоколу, который описан выше. Графики кривых ингибирования и вычисление значения IC_{50} генерируют также с помощью программы GraphPad Prism. Значения IC_{50} приведены в Таблице 2.

Таблица 2. Средство к H_1 -гистаминовому рецептору человека для сравнительных соединений

Соединение	IC_{50} (нМ)
 <p>Пример 5 в EP 0580541</p>	424
 <p>Соединение I-8 в CN 103896915</p>	1990
	271

Соединение I-3 в CN 103896915	
	260
Соединение I-11 в CN 103896915	

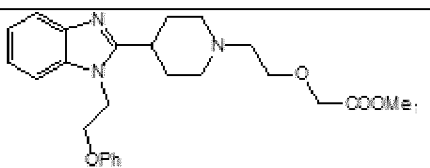
Как показано выше, соединения формулы (I) по настоящему изобретению обеспечивают улучшенную аффинность к человеческому H_1 -гистаминовому рецептору по сравнению с соединениями из предшествующего уровня техники, в которых отсутствует атом кислорода в алкиленовой цепи, (Примеры 1-5 и 8 по настоящему изобретению в сравнении с Примером 5 в EP 0580541) и по сравнению с соединениями, имеющими арилоксигруппу в алкиленовой цепи (Примеры 1-5 и 8 по настоящему изобретению в сравнении с соединением I-8 в CN 103896915 и Пример 9 по настоящему изобретению в сравнении с соединениями I-3 и I-11 в CN 103896915).

Антигистаминная активность: гистаминовые папулы [Mota I., Life Sci., 1963, 12, 917-927; Lefebvre P. и др., C. R. Soc. Biol., 1962, 156, 183-186; И Uda K. et al., Proc Soc Exp Biol Med, 1970, 133, 1384-1387]

Используются крысы, самцы и/или самки (110-160 г), выдерживаются при обычных условиях температуры и влажности. В предыдущий день спины животных были выбриты и с этого времени (16-24 ч) животных подвергали голоданию в отношении твердой пищи, но поддерживали в любом количестве водным раствором сахарозы (8%) и хлорида натрия (0,2%). Испытуемые соединения растворяли в 0,1 М винной кислоте (Probus 015420) при концентрации 5 мг/мл и затем разбавляли водой до тех пор, пока концентрация не будет подтверждена. Эту суспензию или раствор тестируемого соединения вводили через жесткий желудочный зонд в количестве 10 мл/кг. Тем же способом введения контрольная группа получает 0,1 М раствор винной кислоты (Probus 015420) в воде. Через час после перорального введения (продукты, образцы или носитель) и под легкой эфирной анестезией на выбритой спине создают две бляшки путем внутрикожной инъекции гидрохлорида

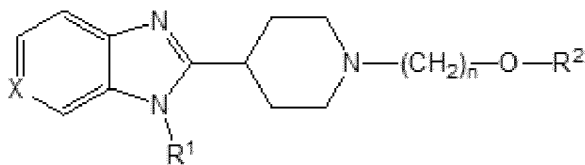
гистамина (Sigma H-7250), растворенного в стерильном физиологическом растворе (10 мг/0,1 мл/папула). Сразу после этого внутривенно вводят инъекцию красителя Evans blue (Merck No. 3169), растворенного в стерильном физиологическом растворе (25 мг/кг/4 мл). Через тридцать минут после внутривенного введения красителя животных умерщвляют в атмосфере CO₂, кожу со спины извлекают и замораживают для облегчения резки; затем пятна разрезают, краситель Evans Blue удаляют и экстрагируют (48 ч, 50°C) 5 мл формамида (Merck No. 9684). Концентрацию экстрагированного Evans Blue определяют с помощью считывающего устройства для микропланшетов.

Таблица 3:

Соединение	Доза (мг/кг)	n	% ингибирования
	20	6	45,03

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



(I)

в которой:

R¹ представляет собой необязательно замещенную C₁-C₆ алкильную группу;

R² выбран из водорода, -COR_b, -COOR_c, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного C₃-C₇ циклоалкила и необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, в котором R_b и R_c независимо выбраны из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₃-C₇ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C₆-C₁₂ арила, (C₆-C₁₂) арил (C₁-C₆) алкила и 3-10-членного гетероарила;

n равно 1, 2 или 3;

X представляет собой SH или N;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

2. Соединение по п.1, в котором X представляет собой SH.

3. Соединение по любому из пп.1-2, в котором R¹ представляет собой C₁-C₆ алкильную группу, необязательно замещенную C₁-C₆ алкилом, C₃-C₇ циклоалкилом, 3-10-членным гетероциклилом, C₆-C₁₂ арилом, 3-10-членным гетероарилом, галогеном, CN, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆ алкил), N(C₁-C₆ алкил)₂ или -OR_a, в котором R_a выбран из водорода, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₃-C₇ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C₆-C₁₂ арила, (C₆-C₁₂) арил (C₁-C₆) алкила и 3-10-членного гетероарила.

4. Соединение по любому из пп.1-3, в котором R¹ представляет собой C₁-C₆ алкильную группу, необязательно замещенную 3-10-членным гетероарилом или -OR_a, в котором R_a выбран из водорода, C₁-C₆ алкила, C₆-C₁₂ арила, (C₆-C₁₂) арил (C₁-C₆) алкила и 3-10-членного гетероарила.

5. Соединение по любому из пп.1-4, в котором R¹ представляет собой C₁-C₆ алкильную группу, необязательно замещенную 5-6-

членным гетероарилом или $-OR_a$, в котором R_a выбран из C_1-C_6 алкила, фенила и 5-6-членного гетероарила.

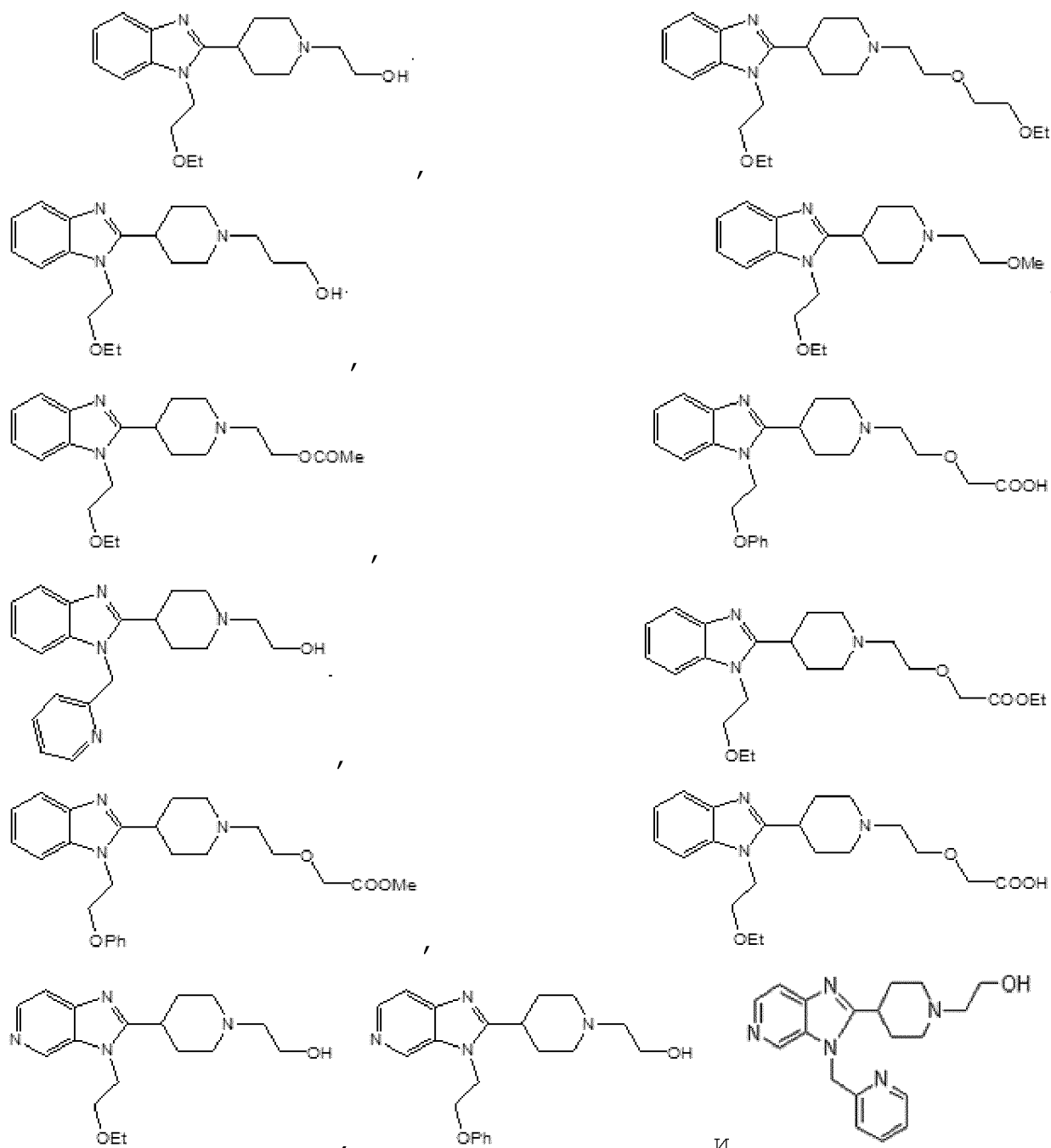
6. Соединение по любому из пп.1-5, в котором R^1 представляет собой C_1-C_6 алкильную группу, замещенную $-OC_1-C_6$ алкилом.

7. Соединение по любому из пп.1-6, в котором R^2 выбран из водорода; $-COR_b$; $-COOR_c$; C_1-C_6 -алкила, необязательно замещенного $-OR_d$, $-COR_e$, $-COOR_f$, $-CONR_gR_h$, $-OCOR_i$, $-SR_j$, $-NR_kR_l$, галогеном, CN, NO_2 , C_1-C_6 алкилом, C_3-C_7 циклоалкилом, 3-10-членным гетероциклилом, C_6-C_{12} арилом, (C_6-C_{12}) арил (C_1-C_6) алкилом или 3-10-членным гетероарилом; C_3-C_7 циклоалкила, необязательно замещенного $-OR_d$, $-COR_e$, $-COOR_f$, $-CONR_gR_h$, $-OCOR_i$, $-SR_j$, $-NR_kR_l$, галогеном, CN, NO_2 , C_1-C_6 алкилом, C_3-C_7 циклоалкилом, 3-10-членным гетероциклилом, C_6-C_{12} арилом, (C_6-C_{12}) арил (C_1-C_6) алкилом или 3-10-членным гетероарилом; и C_3-C_7 циклоалкила, необязательно замещенного $-OR_d$, $-COR_e$, $-COOR_f$, $-CONR_gR_h$, $-OCOR_i$, $-SR_j$, $-NR_kR_l$, галогеном, CN, NO_2 , C_1-C_6 алкилом, C_3-C_7 циклоалкилом, 3-10-членным гетероциклилом, C_6-C_{12} арилом, (C_6-C_{12}) арил (C_1-C_6) алкилом или 3-10-членным гетероарилом; в которых каждый из R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R_g , R_h , R_i , R_j , R_k и R_l независимо выбран из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_6-C_{12} арила, (C_6-C_{12}) арил (C_1-C_6) алкила и 3-10-членного гетероарила.

8. Соединение по любому из пп.1-7, в котором R^2 выбран из водорода, $-COR_b$, $-COOR_c$ и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного OR_d , $-COR_e$, $-COOR_f$, $-CONR_gR_h$, $-OCOR_i$, $-SR_j$, $-NR_kR_l$, галогеном, CN, NO_2 , C_1-C_6 алкилом, C_3-C_7 циклоалкилом, 3-10-членным гетероциклилом, C_6-C_{12} арилом, (C_6-C_{12}) арил (C_1-C_6) алкилом или 3-10-членным гетероарилом; в которых каждый из R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R_g , R_h , R_i , R_j , R_k и R_l независимо выбраны из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_6-C_{12} арила, (C_6-C_{12}) арил (C_1-C_6) алкила и 3-10-членного гетероарила.

9. Соединение по любому из пп.1-8, в котором R^2 выбран из водорода, $-COR_b$, $-COOR_c$ и C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного $-OR_d$, или $-COOR_e$, в которых R_b , R_c , R_d и R_e независимо выбраны из водорода и C_1-C_6 алкила.

10. Соединение по любому из пп.1-9, которое выбрано из следующих соединений:



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

12. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлема соль или сольват для применения в качестве лекарственного средства.

13. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в

лечении и/или профилактике расстройства или заболевания, поддающегося облегчению за счет антагонизма H_1 -гистаминового рецептора.

14. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в лечении и/или профилактике аллергического расстройства или заболевания.

15. Соединение по п.14, в котором аллергическое расстройство или заболевание выбрано из ринита, конъюнктивита, риноконъюнктивита, дерматита, крапивницы и астмы.

По доверенности