

Згідно з винаходом запропоновано нові гетероарильні похідні діазациклоалканів, які є холінергічними лігандами на АХ рецептори. Сполуки згідно з винаходом корисні при лікуванні станів, порушень чи хвороб, при яких залучено холінергічну систему центральної чи периферійної нервової системи, болю, запальних хвороб, викликаних скороченням гладеньких м'язів хвороб, а також при припиненні зловживання хімічними речовинами.

Ендогенний трансмітер, ацетилхолін виявляє свою біологічну дію через два типи холінергічних рецепторів - мускаринові АХ рецептори та нікотинові АХ рецептори. Надійно встановлено, що мускаринові АХ рецептори кількісно домінують над нікотиновими АХ рецепторами у важливій для пам'яті та пізнавальної здатності зоні мозку, багато спрямованих на розробку засобів для лікування порушень пам'яті дослідів сфокусовані на синтезі модуляторів мускаринових АХ рецепторів, Нещодавно, однак, з'явився інтерес до розробки модуляторів нікотинових АХ рецепторів. Асоційованими з дегенерацією холінергічної системи є кілька захворювань, а саме старече слабоумство типу Альцгеймера, судинне слабоумство та обумовлене захворюванням з органічними пошкодженням мозку, пов'язаним з алкоголізмом, погіршення пізнавальної здатності. Дійсно, кілька порушень ЦНС можна віднести до холінергічної нестачі, допамінергічної нестачі, адренергічної нестачі чи серотонінергічної нестачі. Для хвороби Альцгеймера характерна глибока втрата пам'яті та пізнавальної функції, що обумовлено суворим виснаженням холінергічних нейронів, тобто нейронів, що вивільняють ацетилхолін. При розвитку хвороби Альцгеймера також спостерігають зменшений числа нікотинових АХ рецепторів. Можна вважати, що загибель нейронів кори головного мозку при розвитку хвороби Альцгеймера обумовлена недостатньою стимуляцією нікотинових АХ рецепторів. Передбачається, що лікування пацієнтів з хворобою Альцгеймера модуляторами нікотинових АХ рецепторів не тільки поліпшить пам'ять пацієнтів, але на додаток підтримуватиме ці нейрони живими. Здається, що паління дійсно захищає особу від нейродегенерації, і дуже схоже, що сполуки, які діють на ці рецептори, можуть мати загальну нейрозахисну дію.

Однак, дегенерація холінергічної системи не обмежується страждаючими від, наприклад, хвороби Альцгеймера, особами, але також виявляється у здорових дорослих людей та щурів. Тому вважають, що холінергічна система включена до порушень пам'яті, які спостерігають у дорослих людей та тварин, і частково відповідна за це. Модулятор нікотинового рецептору може тому бути корисним при лікуванні хвороби Альцгеймера, дисфункції та втрати пам'яті, СНІД-слабоумства, старечого слабоумства або нейродегенеративних порушень.

При хворобі Паркінсона виявляється дегенерація допамінергічних нейронів. Один зі спостережених симптомів хвороби полягає у втраті асоційованих з допамінергічними нейронами нікотинових рецепторів і можливим впливом на процес вивільнення допаміну. Оскільки подовжене вживання нікотину збільшує число наявних рецепторів, застосування модуляторів нікотинових рецепторів може пом'якшити симптоми хвороби Паркінсона. Інші приписані нестачі в допамінергічній системі стани, порушення чи хвороби представляють зловживання лікарняними засобами, депресія, ожиріння та нарколепсія.

Синдром Туретта є нейропсихіатричним порушенням, що включає ряд неврологічних та поведінкових симптомів. Можна вважати, що хоч патофізіологія ще невідома, наявна нейротрансмітерна дисфункція, і при лікуванні хвороби буде корисним нікотин (Devor et al. The Lancet, 32,1046, 1989).

Суворою психіатричною хворобою є шизофренія. При її лікуванні використано нейролептичні сполуки, дія яких, можна думати, полягає у взаємодії з допамінергічною системою. Як ефективний при лікуванні шизофренії запропоновано нікотин (Adler et al. Biol.Psychiatry, 32, 607-616,1992).

Повідомлено, що нікотин впливає на вивільнення нейротрансмітерів в кількох системах. Повідомлено про вивільнення ацетилхоліну та допаміну нейронами при вживанні нікотину (J.Neurochem., 43, 1593-1598, 1984), вивільнення норепінефрину (Hall et al. Biochem.Pharmacol, 21 f 1929-1838,1972), вивільнення серотоніну (Hery et al. Arch. Int. Pharmacodyn.Ther, 296, 91-97, 1977) та вивільнення глутамату (Toth et al. Neurochem.Res, 17, 265-271,1992).

Можна думати, що серотонінова система та її дисфункції залучено у хворобах, станах чи порушеннях типу: тривожність, депресія, порушення харчування, нав'язливий примусовий порушення панічний порушення, зловживання хімічними речовинами, алкоголізм, біль, втрата пам'яті та тривожність, псевдослабоумство, синдром Гансера, мігрень, зажерливість, ожиріння, предменструальний синдром чи синдром пізньої лютеальної фази, зловживання тютюном, посттравматичний синдром, боязнь спілкування, синдром хронічної втоми, передчасна еякуляція, утруднена ерекція, нервова анорексія, порушення сну, аутизм, затримка мовлення чи трихотиломанія.

Нікотин поліпшує концентрацію та продуктивність. Тому сполуки, що виявляють властивості модулювати нікотинові рецептори, схоже, можуть бути корисними при лікуванні труднощів у навчанні, нестачі пізнавальної здатності, гіперактивності з нестачею уваги та дислексії. Використання тютюну, а особливо паління сигарет визнано серйозною проблемою для здоров'я. Однак, обумовлені припиненням паління симптоми відмови від нікотину створюють труднощі при відмові від цієї звички. Симптоми відмови включають подразливість, тривожність, труднощі в концентруванні, нетерплячку, послаблення серцевої діяльності та збільшення апетиту і ваги. Показано, що сам нікотин полегшує симптоми відмови.

Відмова від наркотичних речовин, тобто опіатів, бензодіазепінів, етанолу, тютюну чи нікотину, є загалом травмуючим випробуванням, що характеризується тривожністю та. Виявлено, що нікотин ефективно зменшує подразливість, роздратованість, порушення та почуття напруженості без виклику загальної депресії, сонливості чи заспокоєння, а сполуки, що мають такі ж характеристики, як нікотин, можна думати, діятимуть так само.

Біль від м'якого до середнього звичайно піддається лікуванню НСАЗЛ (нестероїдними антизапальними ліками), в той час як опіати застосовують для болю від середнього до сильного. Опіати мають добре відому побічну дію, включаючи хімічну залежність та можливість зловживання, а також пригнічувальну дію на дихальну та кишковошлункову системи. Тому існує велика потреба у аналгетичних сполуках, що не виявляють такої побічної дії і можуть позбавляти від м'якого, середнього та сильного болю гострого, хронічного та

рецидивного характеру, а також болю при мігрені, післяопераційного та фантомного.

Епібатидин, виділена з шкіри отруйної жаби речовина, є дуже потужним аналгетиком, приблизно у 500 разів потужнішим за морфін. На аналгетичну дію не впливає налоксон, який є індикатором незначного впливу на опіатні рецептори. Епібатидин є агоністом нікотинового холінергічного рецептору, і дуже можливо, що сполуки, які відтворюють природу модуляції цього рецептору, також виявлятимуть сильну аналгетичну реакцію. Продемонстровано, що сполуки згідно з представленим винаходом корисні для модуляції скорочення гладеньких м'язів і їх тому можна використовувати при лікуванні чи попередженні станів, порушень чи хвороб, які ймовірно породжуються скороченням гладеньких м'язів, тобто конвульсивних порушень, стенокардії, передчасних пологів, конвульсій, діареї, астми, епілепсії, пізньої дискінезії та гіперкінезії.

Крім того, добре відомо, що нікотин впливає на апетит, і передбачається, що модулятори нікотинових АХ рецепторів можна використовувати для пригнічення апетиту при лікуванні ожиріння та порушень харчування.

Холінергічні рецептори грають важливу роль у функціонуванні м'язів, органів та взагалі в центральній чи периферійній нервовій системі. Тому існує складна взаємодія між холінергічними рецепторами та функціями рецепторів інших нейротрансмітерів, як-то допамін, серотонін та норадреналін.

Схоже, що сполуки модуляторів нікотинових рецепторів можуть бути ефективними при попередженні чи лікуванні таких станів, порушень чи хвороб: запалення, запальних станів шкіри, хвороби Крона, запальних хвороб кишечника, подразненої товстої кишки, виразкових колітів, діареї, нейродегенерації, периферійної невропатії, бічного аміотрофного склерозу, ноцицепції, ендокринних порушень, тиреотоксикозу, феохромоцитом, гіпертонії, аритмії, маній, маніакальної депресії, хвороби Хантингтона, порушення нормального циркадного ритму.

Сполуки згідно з винаходом є модуляторами нікотинових рецепторів і можуть виявляти фармакологію нікотину, переважно без характерної для самого нікотину побічної дії. Крім того, можна чекати, що сполуки можуть посилювати секрецію нейротрансмітерів та пригнічувати пов'язані з низькою активністю нейротрансмітерів симптоми.

Як мета винаходу запропоновано нові гетероарильні похідні діазациклоалканів, які корисні при лікуванні ряду порушень чи хвороб, що характеризуються зниженням холінергічної функції чи чутливості до дії агоністів нікотинових АХ рецепторів.

Згідно з іншою метою винаходу запропоновано нові фармацевтичні композиції, що включають ці сполуки, а також способи їх виготовлення та способи лікування ними.

Згідно з подальшою метою винаходу запропоновано нові сполуки, що мають деякі, якщо не всі, такі принадли властивості:

Селективне зв'язування рецепторів субтипів нейронних nAChR, наприклад, субтипів α_7 ,

Низьку спорідненість з м'язовим субтипом,

Ефективність при пероральному прийомі in vivo (модель щурів) стосовно збуджуваності/уваги.

Низька токсичність in vivo

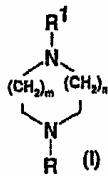
Відсутність шкідливої дії на серце та тиск крові in vivo

Відсутність мутагенності сполук.

Інші цілі стануть ясними фахівцям далі.

Винахід далі включає наступне, поодинокі чи в комбінації:

Сполука загальної формули (I)



будь-який її енантіомер чи будь-яка їх суміш, їх ізотопи чи фармацевтично прийнятні солі, де

$n=1,2$ чи 3 ,

$m=0,1$ чи 2 ,

R - гідроген, алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл або аралкіл,

R^1 - амінофеніл, нітрофеніл, гідроксифеніл, алкоксифеніл, моноциклічний 5-6-членний гетероцикл, що може бути заміщено одним чи більше замісниками, які вибрані з групи, що складається з алкілу, циклоалкілу, циклоалкілалкілу, алкенілу, алкінілу, алкоксилу, циклоалко-ксілу, алкеноксилу, алкіноксилу, метилендіоксилу, галогену, CF_3 , OCF_3 , CN, аміногрупи, нітрогрупи, $-COOR^3$, $-CONR^2R^3$, $-NH-CO_2R^2$, $NHCOR^2$, $-OCO-NR^2R^3$, де R^2 та R^3 незалежно представляють гідроген чи алкіл,

арил, що заміщений, як варіант, одним чи більше замісниками, які вибрані з групи: алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, алкеніл, алкініл, алкоксил, циклоалкоксил, алкеноксил, алкіноксил, метилендіоксил, галоген, CF_3 , OCF_3 , CN, аміногрупа та нітрогрупа,

-X-алкіл-Y-алкіл, де X та Y незалежно представляють O, S, NH, N-алкіл чи Se, а алкіл, як варіант, заміщено алкоксилем чи тіоалкоксилем,

-X-(алкіл)о-арил, де о = 0 чи 1, а X представляє O, S, NH, N-алкіл чи Se, що як варіант, заміщено одним чи більше замісниками, які вибрані з групи: алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, алкеніл, алкініл, алкоксил, циклоалкоксил, алкеноксил, алкіноксил, метилендіоксил, галоген, CF_3 , OCF_3 , CN, аміногрупа та нітрогрупа,

-X-(алкіл)о-Z, де о = 0 чи 1, X представляє O, S, NH, N-алкіл чи Se, а Z представляє моноциклічний 5-6-членний гетероцикл, що як варіант, заміщено одним чи більше замісниками, які вибрані з групи: алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, алкеніл, алкініл, алкоксил, циклоалкоксил, алкеноксил, алкіноксил, метилендіоксил, галоген, CF_3 , OCF_3 , CN, аміногрупа та нітрогрупа,

моноциклічний 5-6-членний гетероцикл, що як варіант, заміщено одним чи більше замісниками, які вибрані з групи: алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, алкеніл, алкініл, алкоксил, циклоалкоксил, алкеноксил, алкіноксил,

метилендіоксил, галоген, CF₃, OCF₃, CN, аміногрупа та нітрогрупа,

або R¹ - дициклічний гетероцикл, що складається зі злитого з бензольним кільцем 5-6-членного моноциклічного гетероциклу, який може бути заміщеним одним чи більше замісниками, які вибрані з групи: алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, алкеніл, алкініл, алкоксил, алкоксиалкоксил, циклоалкоксил, алкенокеил, алкіноксил, метилендіоксил, галоген, CF₃, OCF₃, CN, аміногрупа, нітрогрупа, арил, що заміщено, як варіант, одним чи більше замісниками, які вибрані з групи: алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, алкеніл, алкініл, алкоксил, циклоалкоксил, алкеноксил, алкіноксил, метилендіоксил, галоген, CF₃, OCF₃, CN, аміногрупа та нітрогрупа, та 5-6-членний моноциклічний гетероцикл, що заміщено, як варіант, одним чи більше замісниками, які вибрані з групи: алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, алкеніл, алкініл, алкоксил, циклоалкоксил, алкеноксил, алкіноксил, метилендіоксил, галоген, CF₃, OCF₃, CN, аміногрупа та нітрогрупа,

за умови, що коли R¹ - гідроксифеніл, алкоксифеніл, нітрофеніл, амінофеніл, обидва m та n не дорівнюють 2.

Фармацевтична композиція, яка включає терапевтично ефективну кількість вищезначеної сполуки або її фармацевтично прийнятної солі разом принаймні одним фармацевтично прийнятним носієм чи розріджувачем.

Використання вищезначеної сполуки при виробництві лікарняного засобу для лікування організму тварини, включаючи людину, від хвороби, що залежить від дії модуляторів нікотинінових АХ рецепторів.

Вищезначена сполука для використання в якості лікарняного засобу для лікування організму тварини, включаючи людину, від хвороби, що залежить від дії модуляторів нікотинінових АХ рецепторів.

Спосіб для лікування організму тварини, включаючи людину, від хвороби, що залежить від дії модуляторів нікотинінових АХ рецепторів, що включає застосування до цього організму тварини, включаючи людину, що цього потребує, терапевтично ефективної кількості вищевказаної сполуки.

Згідно з кращим аспектом винаходу запропоновано вищевказану сполуку формули (I), де містком, що складається з R та R¹ є піперазин, гомопіперазин, 1,4-діазацклооктан, 1,5-діазацклооктан, 1,3-діазацклогексан чи імідазолідин.

Згідно з подальшим кращим аспектом винаходу запропоновано вищевказані сполуки формули (i), де R визначено вище, а R¹ - заміщений, як варіант, гетероагил, приєднаний до піперазину, гомопіперазину, 1,4-діазацклооктану, 1,5-діазацклооктану, імідазолідину чи 1,3-діазацклогексану.

Згідно з кращим аспектом винаходу запропоновано сполуки формули (I),

де R¹ - ізохінолініл; або

феніл, що заміщено, як варіант, аміногрупою, гідроксилем, нітрогрупою чи алкоксилем,

піридил, хінолініл, піридазиніл чи піридиніл, всі з яких можуть, як варіант, бути заміщеними одним чи більше замісниками, які вибрані з групи: алкоксил, циклоалкоксил, алкоксиалкоксил, алкоксициклоалкіл, гідроксіалкоксил, тіоалкоксил, тіоалкіларил, алкеноксил, алкіноксил, карбоксиламідогрупа, дициклічний гетероцикл, тіоалкоксиларил, тіоарил, гідроксил чи трифлуорметансульфонілоксил; галоген, феніл, що як варіант, заміщено нітрогрупою; 5-6-членний моноциклічний гетероцикл, що заміщено, як варіант, алкілом.

Згідно з наступним кращим аспектом винаходу запропоновано сполуки формули (I), де R¹ -3-піридил, 3-хінолініл, 5-метокси-3-піридил, 5-хлор-3-піридил, 5-(4-метил-1-піперазиніл)-3-піридил, 5-етокси-3-піридил, 6-метокси-3-піридил, 5-пропілокси-3-піридиніл, 5-феніл-3-піридил, 5-(2-метил-пропілокси)-3-піридил, 5-пропіл-1-енокси-3-піридил, 2-хлор-5-метокси-3-піридил, 6-хлор-5-метокси-3-піридил, 6-бром-5-етокси-3-піридил, 6-(N-піролідиніл)-3-піридил, 6-феніл-3-піридил, 5-(3-нітрофеніл)-3-піридил, 5-бутоксидіокси-3-піридил, 5-(2-метил-пропокси)-3-піридил, 5-(2-гідроксидіокси)-3-піридил, 5-(3-метил-бутоксидіокси)-3-піридил, 5-циклопропілметокси-3-піридил, 5-пропілокси-3-піридил, 5-гексилокси-3-піридил, 5-циклогексилметокси-3-піридил, 6-тіоетокси-3-піридил, 5-(2-етоксидіокси)-3-піридил, 5-пентилокси-3-піридил, 5-гептилокси-3-піридил, 5-(пропіл-1-енокси)-3-піридил, S-тіобензоіл-S-піридил, 5-карбоксиламід-3-піридил, 5-тіофеніл-3-піридил, 5-метоксидіокси-3-піридил, 5-(3-піридил)-3-піридил, 5-(1-піролідиніл)-3-піридил, 5-(1-індоліл)-3-піридил, 5,6-диметокси-3-піридил, 5-етенілокси-3-піридил, 5-циклопентилокси-3-піридил, 5-(етоксидіокси)-3-піридил, 3-хлор-5-піридил, 3-бром-5-піридил, 4-ізохінолініл, 5-гідроксидіокси-3-піридил, 5-трифлуорметансульфонілокси-3-піридил, 5-етиніліл-3-піридил, 3-нітрофеніл, 3-амінофеніл, 3-метоксифеніл, 3-гідроксифеніл, 6-хлор-3-піридазиніл, 6-феніл-3-піридазиніл, 6-хлор-2-піридазиніл, 3,6-диметил-2-піридазиніл, 6-метил-3-піридазиніл, 5-трифлуорметил-3-піридил, 6-бром-3-піридил, 6-хлор-3-піридил чи 3-піридазиніл;

Згідно з кращим аспектом винаходу запропоновано сполуки формули (I),

де R - гідроген, нижчий алкіл чи аралкіл;

Згідно з найкращим аспектом винаходу вказаною сполукою формули (I) є:

4-Метил-1-(3-піридил)-піперазин;

4-Метил-1-(3-піридил)-піперазин;

4-Метил-1-(5-метокси-3-піридил)-піперазин;

3,5-Біс-[4,4'-метил-1,1'-піперазиніл]піридин;

1-(5-Хлор-3-піридил)-4-метил-піперазин;

4-Метил-1-(5-феніл-3-піридил)-піперазин;

1-(5-Етоксидіокси-3-піридил)-4-метил-піперазин;

1-(5-Бутоксидіокси-3-піридил)-4-метил-піперазин;

4-Метил-1-[5-(пропіл-1-енокси)-3-піридил]-піперазин;

1-(5-Етенілокси-3-піридил)-4-метил-піперазин;

1-(5-Метокси-3-піридил)-4-метил-1,5-діазацклооктан;

1-(6-Хлор-3-піридазиніл)-4-метил-1,5-діазацклооктан;

1-(3-Піридил)-піперазин;

1-(3-Піридил)-піперазин;

1-(5-Метокси-3-піридил)-піперазин;

1-(5-Хлор-3-піридил)-піперазин;

1-(5-Феніл-3-піридил)-піперазин;
1-(5-Метокси-3-піридил)-1,5-діазациклооктан;
1-(6-Хлор-3-піридазиніл)-1,5-діазациклооктан;
1-(6-Хлор-3-піридазиніл)-1,4-діазациклооктан;
1-(5-Етоксис-3-піридил)піперазин;
1-(5-Бутоксис-3-піридил)піперазин;
1-(5-Бутоксис-3-піридил)піперазин;
1-[5-(Пропіл-1-еноксис)-3-піридил]-піперазин;
1-(5-Етенілоксис-3-піридил)піперазин;
1-(5-Етоксис-3-піридил)-1,5-діазациклооктан,
1-(5-Пропілоксис-3-піридиніл)-1,5-діазациклооктан,
1-[5-(Пропіл-1-еноксис)-3-піридил]-1,5-діазациклооктан,
1-(5-Етенілоксис-3-піридил)-1,5-діазациклооктан;
1-(5-Етоксис-3-піридил)-4-етил-піперазин;
4-Метил-1-(3-піридил)-гомопіперазин;
4-Метил-1-(3-піридил)-гомопіперазин;
1-(5-Метоксис-3-піридил)-4-метил-гомопіперазин;
1-(5-Етоксис-3-піридил)-4-метил-гомопіперазин;
4-Метил-1-(5-феніл-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(5-Бутоксис-3-піридил)-4-метил-гомопіперазин;
1-(5-Метоксіетоксис-3-піридил)-4-метил-гомопіперазин;
4-Метил-1-[5-(2-метил-пропілоксис)-3-піридил]-гомопіперазин;
1-(5-Циклопропілметоксис-3-піридил)-4-метил-гомопіперазин;
4-Метил-1-(5-пропілоксис-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(5-Гексилоксис-3-піридил)-4-метил-гомопіперазин;
4-Метил-1-(5-(3-метил-бутоксис)-3-піридил)-гомопіперазин;
4-Метил-1-(6-тіоетоксис-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(5-Циклогексилметоксис-3-піридил)-4-метил-гомопіперазин;
4-Метил-1-(5-пентилоксис-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(5-гептилоксис-3-піридил)-4-метил-гомопіперазин;
4-Метил-1-(5-пропіл-1-еноксис-3-піридил)-гомопіперазин;
4-Метил-1-(5-тіобензил-3-піридил)-гомопіперазин;
4-Метил-1-[5-(3-піридил)-3-піридил]-гомопіперазин;
4-Метил-1-(3-нітрофеніл)-гомопіперазин;
4-Метил-1-(6-хлор-3-піридазиніл)-гомопіперазин;
4-Метил-1-(6-феніл-3-піридазиніл)-гомопіперазин;
4-Метил-1-(3-піридазиніл)-гомопіперазин;
4-Метил-1-(6-метил-3-піридазиніл)-гомопіперазин;
1-(5-Циклопентилоксис-3-піридил)-4-метил-гомопіперазин;
4-Бензил-1-(3-піридил)-гомопіперазин;
4-Етил-1-(3-піридил)-гомопіперазин;
1-(3-Піридил)-гомопіперазин;
1-(3-Піридил)-гомопіперазин;
1-(6-Метоксис-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(2-Хлор-5-метоксис-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(6-Хлор-5-метоксис-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(6-Бром-5-етоксис-3-піридил)-гомопіперазин;
1-[6-(N-Піролідиніл)-3-піридил]-гомопіперазин;
1-[6-Феніл-3-піридил]-4-гомопіперазин;
1-[5-(3-Нітрофеніл)-3-піридил]-4-гомопіперазин;
1-(5-Метоксис-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(5-Феніл-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(5-Етоксис-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(5-Бутоксис-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(5-Метоксіетоксис-3-піридил)-гомопіперазин;
1-[5-(2-Метил-пропоксис)-3-піридил]-гомопіперазин;
1-[5-(2-Гідроксіетоксис)-3-піридил]-гомопіперазин;
1-[5-(3-Метил-бутоксис)-3-піридил]-гомопіперазин;
1-(5-Циклопропілметоксис-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(5-Пропілоксис-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(5-Гексилоксис-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(5-Циклогексилметоксис-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(6-Тіоетоксис-3-піридил)-гомопіперазин;
1-[5-(2-Етоксіетоксис)-3-піридил]-гомопіперазин;
1-(5-пентилоксис-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(5-гептилоксис-3-піридил)-гомопіперазин;
1-[5-(Пропіл-1-еноксис)-3-піридил]-гомопіперазин;
1-(5-Тіобензил-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(5-Карбоксиламідо-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(5-Тіофеніл-3-піридил)-гомопіперазин;

1-(5-Метокси-метокси)-3-піридил]-гомопіперазин;
1-[5-(3-Піридил)-3-піридил]-гомопіперазин;
1-(5-(1-піроліл)-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(5-(1-індоліл)-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(5,6-Диметокси-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(5-Етенілокси-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(5-Циклопентилокси-3-піридил)-гомопіперазин;
1-[5-(Етоксид5)-3-піридил]-гомопіперазин;
1-(3-Хлор-5-піридил)-гомопіперазин;
1-(3-Бром-5-піридил)-гомопіперазин;
1-(4-ізохінолініл)-гомопіперазин;
1-(5-Гідрокси-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(5-Трифлуорметансульфоніл-окси-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(5-Етиніл-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(3-Нітрофеніл)-гомопіперазин;
1-(3-Амінофеніл)-гомопіперазин;
1-(3-Метоксифеніл)-гомопіперазин;
1-(3-Гідроксифеніл)-гомопіперазин;
1-(6-Хлор-3-піридазиніл)-гомопіперазин;
1-(6-Феніл-3-піридазиніл)-гомопіперазин;
1-(6-Хлор-2-піразиніл)-гомопіперазин;
1-(3,6-диметил-2-піразиніл)-гомопіперазин;
1-(6-Метил-3-піридазиніл)-гомопіперазин;
1-(5-Трифлуорметил-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(6-Бром-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(6-Хлор-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(3-Піридазиніл)-гомопіперазин;
N-(5-Метокси-3-піридил)-етилендіамін;
1-(5-Метокси-3-піридил)-імідазолідин;
1-(5-Метокси-3-піридил)-1,3-діазациклогексан;
1-(5-Бензилокси-3-піридил)-піперазин;
1-(5-Бензилокси-3-піридил)-гомопіперазин;
4-Метил-1-(5-бензилокси-3-піридил)-піперазин;
4-Метил-1-(5-бензилокси-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(5-Тіобензилокси-3-піридил)-піперазин;
4-Метил-1-(5-тіобензилокси-3-піридил)-піперазин;
1-(5-Феноксид-3-піридил)-піперазин;
1-(5-Феноксид-3-піридил)-гомопіперазин;
4-Метил-1-(5-феноксид-3-піридил)-піперазин;
4-Метил-1-(5-феноксид-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(5-Тіофеноксид-3-піридил)-піперазин;
4-Метил-1-(5-тіофеноксид-3-піридил)-піперазин;
4-Метил-1-(5-тіофеноксид-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(5-(3-Піридилокси)-3-піридил)-піперазин;
1-(5-(3-Піридилокси)-3-піридил)-гомопіперазин;
4-Метил-1-(5-(3-піридилокси)-3-піридил)-піперазин;
4-Метил-1-(5-(3-піридилокси)-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(5-(2-Тіопіридилокси)-3-піридил)-піперазин;
1-(5-(2-Тіопіридилокси)-3-піридил)-гомопіперазин;
4-Метил-1-(5-(2-тіопіридилокси)-3-піридил)-піперазин;
4-Метил-1-(5-(2-тіопіридилокси)-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(5-(4-Тіопіридилокси)-3-піридил)-піперазин;
1-(5-(4-Тіопіридилокси)-3-піридил)-гомопіперазин;
4-Метил-1-(5-(4-тіопіридилокси)-3-піридил)-піперазин;
4-Метил-1-(5-(4-тіопіридилокси)-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(5-(2-Піридил)-3-піридил)-піперазин;
1-(5-(3-Піридил)-3-піридил)-піперазин;
1-(5-(4-Піридил)-3-піридил)-піперазин;
1-(5-(2-Піридил)-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(5-(4-Піридил)-3-піридил)-гомопіперазин;
4-Метил-1-(5-(2-піридил)-3-піридил)-піперазин;
4-Метил-1-(5-(3-піридил)-3-піридил)-піперазин;
4-Метил-1-(5-(4-піридил)-3-піридил)-піперазин;
4-Метил-1-(5-(2-піридил)-3-піридил)-гомопіперазин;
4-Метил-1-(5-(4-піридил)-3-піридил)-гомопіперазин;
1-(5-(2-фураніл)-3-піридил)-піперазин;
4-Метил-1-(5-(2-фураніл)-3-піридил)-піперазин;
1-(5-(3-фураніл)-3-піридил)-піперазин;
4-Метил-1-(5-(3-фураніл)-3-піридил)-піперазин;
1-(5-(2-тієніл)-3-піридил)-піперазин;

1-(5-(2-тієніл)-3-піридил)гомопіперазин;
4-Метил-1-(5-(2-тієніл)-3-піридил)піперазин;
4-Метил-1-(5-(2-тієніл)-3-піридил)гомопіперазин;
1-(5-(3-тієніл)-3-піридил)піперазин;
1-(5-(3-тієніл)-3-піридил)гомопіперазин;
4-Метил-1-(5-(3-тієніл)-3-піридил)піперазин;
1-(5-(фтор-Бутокси)-3-піридил)піперазин;
4-Метил-1-(5-(фтор-бутокси)-3-піридил)піперазин;
1-(5-(Ізопентокси)-3-піридил)піперазин;
4-Метил-1-(5-(Ізопентокси)-3-піридил)піперазин;
1-5-(Ізопропокси)-3-піридил)піперазин;
1-5-(Ізопропокси)-3-піридил)гомопіперазин;
4-Метил-1-(5-(ізопропокси)-3-піридил)піперазин;
4-Метил-1-(3-піридил)-1,4-діазаціклооктан;
1-(3-Піридил)-1,4-діазаціклооктан;
1-(3-Піридил)-1,5-діазаціклооктан;
4-Метил-1-(3-піридил)-1,5-діазаціклооктан;
фармацевтично прийнятні їх солі.

Фармацевтично прийнятні солі приєднання. Хімічні сполуки згідно з винаходом можуть бути в будь-якій придатній для призначеного застосування формі, що включає фармацевтично (тобто фізіологічно) прийнятні солі та попередники чи продукти, що утворюють хімічні сполуки згідно з винаходом.

Приклади фармацевтично прийнятних солей приєднання включають без обмеження солі

приєднання таких нетоксичних органічних та неорганічних кислот, як ацетат, що походить з оцтової кислоти, аконат, що походить з аконітової кислоти, аскорбат, що походить з аскорбінової кислоти, бензолсульфонат, що походить з бензолсульфонової кислоти, бензоат, що походить з бензойної кислоти, цинамат, що походить з цинамової кислоти, цитрат, що походить з лимонної кислоти, ембонат, що походить з ембонової кислоти, енантат, що походить з енантової кислоти, форміат, що походить з мурашиної кислоти, фумарат, що походить з фумарової кислоти, глутамат, що походить з глутамової кислоти, гліколят, що походить з гліколевої кислоти, гідрохлорид, що походить з гідрохлоридної кислоти, гідробромід, що походить з гідробромідної кислоти, лактат, що походить з молочної кислоти, малеат, що походить з малеїнової кислоти, малонат, що походить з маленової кислоти, манделат, що походить з мигдальної кислоти, метансульфонат, що походить з метансульфонової кислоти, нафталін-2-сульфонат, що походить з нафталін-2-сульфонової кислоти, нітрат, що походить з нітратної кислоти, перхлорат, що походить з хлорної кислоти, фосфат, що походить з фосфатної кислоти, фталат, що походить з фталевої кислоти, саліцилат, що походить з саліцилової кислоти, сорбат, що походить з сорбової кислоти, стеарат, що походить зі стеаринової кислоти, сукцинат, що походить з янтарної кислоти, сульфат, що походить з сульфатної кислоти, тартрат, що походить з винної кислоти, п-толуолсульфонат, що походить з п-толуолсульфонової кислоти і т.п. Такі солі можна одержати добре відомими способами.

Інші кислоти, як цавлева, що не вважається фармацевтично прийнятною, можна використовувати для виготовлення корисних як інтермедіати при отриманні хімічної сполуки згідно з винаходом та її фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти солей.

Солі хімічної сполуки згідно з винаходом з металами включають солі лужних металів, як-то сіль хімічної сполуки згідно з винаходом, яка включає карбоксигрупу, з натрієм.

Хімічні сполуки згідно з винаходом можна пропонувати як сольватовані таким фармацевтично прийнятним розчинником, як вода, етанолі т.п., чи несольватованими. Загалом, для мети винаходу сольватовані форми вважають еквівалентними розчиненими.

Хімічні сполуки згідно з винаходом можуть існувати в (+) та (-)-формах, а також як рацемати. Рацемати цих ізомерів та окремі ізомери залишаються в рамках винаходу.

Рацемати можна розділити на оптичні антиподи відомими способами, за одним з них використовують діастереомерні солі оптично активної кислоти, а оптично активну аміносполуку вивільняють за допомогою основи. Інший спосіб розділення рацематів на оптичні антиподи базується на хроматографії на оптично активному наповнювачі. Так, рацемати сполуки згідно з винаходом можна розділити на їх оптичні антиподи, наприклад, фракційною кристалізацією d- чи l-(тартратів, манделатів чи камфорсульфонатів), наприклад.

Також хімічні сполуки згідно з винаходом можна розділити на оптичні антиподи утворенням діастереомерних амідів реакцією хімічної сполуки згідно з винаходом та оптично активної активованої карбонової кислоти, які походять від (+) чи (-)-фенілаланіну, (+) чи (-)-фенілгліцину, (+) чи (-)-камфанової кислоти, або утворенням діастереомерних карбаматів реакцією хімічної сполуки згідно з винаходом та оптично активного хлорформіату і т.п.

Додаткові способи розділення оптичних ізомерів відомі фахівцям і описані J.Jacues, A.Colliet & S. Wilen у Enantiomers. Racemates and Resolutions. John Wiley and Sons, New York (1981).

Більш того, деякі хімічні сполуки згідно з винаходом включають подвійний зв'язок і тому можуть існувати у формі цис- та транс-ізомерів (Z- та E-ізомерів), залежно від розташування замісників біля подвійного зв'язку - ОС-. Отже, хімічна сполука згідно з винаходом може існувати у формі цис- та транс-ізомерів (Z- та E-ізомерів), або бути їх сумішшю.

Галоген - флуор, хлор, бром чи йод.

Алкіл може мати лінійний чи розгалужений ланцюг з 1-8 атомів карбону, і включає без обмеження метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, трет-бутіл, пентил та гексил.

Циклоалкіл може мати 1-7 атомів карбону, і включає без обмеження циклопропіл, циклобутіл, циклопентил та циклогексил.

Алкеніл може мати 1-6 атомів карбону, і включає без обмеження етеніл, 1,2- чи 2,3-пропеніл, 1,2-, 2,3- чи

3,4-бутеніл.

Алкініл може мати 1-6 атомів карбону, і включає без обмеження етиніл, 1,2- чи 2,3-пропініл, 1,2-, 2,3-чи 3,4-бутиніл.

Циклоалкілалкіл означає вищезазначений циклоалкіл та вищезазначений алкіл, наприклад, цирюпропілметил.

Алкоксил означає О-алкіл, де алкіл зазначений вище.

Циклоалкоксил означає О-циклоалкіл, де циклоалкіл зазначений вище.

Аленоксил означає О-алкеніл, де алкеніл зазначений вище.

Алкіноксил означає О-алкініл, де алкініл зазначений вище.

Тіоалкоксил означає S-алкіл, де алкіл зазначений вище.

Аміногрупа означає NH_2 чи NH-алкіл або N(алкіл) $_2$, де алкіл зазначений вище.

5-6-членний моноциклічний гетероцикл включає, наприклад, оксазол-2-іл, оксазол-4-іл, оксазол-5-іл, ізооксазол-3-іл, ізооксазол-4-іл, ізооксазол-5-іл, тіазол-2-іл, тіазол-4-іл, тіазол-5-іл, ізо-тіазол-3-іл, ізотіазол-4-іл, ізотіазол-5-іл, 1,2,4-оксадіазол-3-іл, 1,2,4-оксадіазол-5-іл, 1,2,4-тіадіазол-3-іл, 1,2,4-тіадіазол-5-іл, 1,2,5-оксадіазол-3-іл, 1,2,5-оксадіазол-4-іл, 1,2,5-тіадіазол-3-іл, 1,2,5-тіадіазол-4-іл, 1-імідазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл, 1-піроліл, 2-піроліл, 3-піроліл, 2-фураніл, 3-фураніл, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 5-піримідиніл, 3-піридазиніл, 4-піридазиніл, 2-піразиніл, 3-піразиніл, 1-піразоліл, 3-піразоліл та 4-піразоліл.

Дициклічні гетероцикли складаються з 5-6-членного моноциклічного гетероциклу, що злито з бензольним кільцем, вищезазначений злитий з бензольним кільцем 5-6-членний гетероцикл, наприклад, включає; 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-бензофураніл, 1-, 2-, 4-, 5-бензімідазоліл, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-індоліл, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-хінолініл та 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-ізохінолініл.

Арил - ароматичний вуглеводень, як-то феніл чи нафтил.

Арил - вищезазначений алкіл та вищезазначений арил, наприклад, бензил, фенетил.

Ізотопи - сполуки, один чи кілька атомів в яких заміщено ізотопами природно існуючих атомів, що включають без обмеження дейтерій, тритій, ^{13}C , ^{14}C , ^{131}I , ^{125}I , ^{123}I , ^{18}F .

Крім того, сполуки згідно з винаходом можуть існувати в несольватованій та сольватованій формах з такими фармацевтично прийнятними розчинниками, як вода етанол тощо. Взагалі, для мети винаходу сольватовані форми вважають еквівалентними несольватованим, фахівці повинні розуміти, що сполуки згідно з винаходом можуть мати кілька хіральних центрів, і такі сполуки існують у формі ізомерів (наприклад, енантіомерів). В рамки винаходу включено всі такі ізомери та їх суміші, включаючи рацемічні.

Рацемічні форми можна розділити на оптичні антиподи відомими способами, наприклад, розділенням діастереомерних солей з оптично активними кислотами та вивільненням оптично активних аміних сполук обробкою основою. Інші способи розділення рацематів на оптичні антиподи базуються на хроматографії на оптично активному наповнювачі. Так, рацемати сполуки згідно з винаходом можна розділити на їх оптичні антиподи, наприклад, фракційною кристалізацією d- чи l-(тартратів, манделатів чи камфорсульфонатів), наприклад. Також хімічні сполуки згідно з винаходом можна розділити на оптичні антиподи утворенням діастереомерних амідів реакцією хімічної сполуки згідно з винаходом та оптично активної активованої карбонової кислоти, які походять від (+) чи (-)-фенілаланіну, (+) чи (-)-фенілгліцину, (+) чи (-)-камфанової кислоти, або утворенням діастереомерних карбаматів реакцією хімічної сполуки згідно з винаходом та оптично активного хлорформіату і т.п.

Додаткові способи розділення оптичних ізомерів відомі фахівцям і описані J.Jacques, A. Colliet & S. Wilen у Enantiomers. Racemates and Resolutions. John Wiley and Sons, New York (1981).

Оптично активні сполуки можна також виготовити з оптично активних вихідних матеріалів.

Сполуки згідно з винаходом можна виготовити звичайними застосовними для виготовлення аналогічних сполук способами, як описано в наведених нижче прикладах.

Вихідні матеріали для описаного в представлений патентній заявці способу відомі чи їх можна виготовити відомими способами з комерційно доступних матеріалів.

Сполуки згідно з винаходом можна перетворити в інші сполуки згідно з винаходом звичайними способами.

Продукти описаних тут реакцій можна виділити такими звичайними способами, як екстракція, кристалізація, дистиляція, хроматографія тощо.

Нікотинові АХ рецептори у мозку є пентамерними структурами, що складаються з відмінних від знайдених в скелетних м'язях субодиниць. Описано існування в мозку ссавців семи α -субодиниць (α_2 - α_7 , α_9) та трьох β -субодиниць (β_2 - β_4).

Домінуючий субтип з високою спорідненістю до нікотину складається з α_4 та β_2 субодиниць.

Спорідненість сполуки згідно з винаходом до нікотинових АХ рецепторів досліджено трьома тестами *in vitro* інгібування зв'язування ^3H -епібатидину, ^3H - α -бунгаротоксину та ^3H -цитизину, як описано нижче.

Інгібування зв'язування *in vitro* ^3H -цитизину

Домінуючий субтип з високою спорідненістю до нікотину складається з α_4 та β_2 субодиниць, nAChP останнього типу може селективно визначатися нікотиновим агоністом ^3H -цитизину.

Виготовлення тканини

Виготовлення проводили при 0-4°C, якщо не зазначено інше. Кору головного мозку самців щурів Wistar (150-200г) гомогенізували протягом 20с в 15мл Трис/HCl (50MIM, pH 7,4) з добавкою 120mM NaCl, 5mM NaCl, 1mM MgCl_2 та 2,5mM CaCl_2 , використовуючи гомогенізатор Ultra-Turrax. Гомогенат центрифугували при 27000xg протягом 10 хвилин, супернатант (верхній шар) відкидали, а пелету ресуспендували в свіжому буфері та центрифугували ще раз. Кінцеву пелету ресуспендували в свіжому буфері (35мл на г вихідної тканини) та використовували в аналізі зв'язування.

Аналіз

Аліквоти по 500мкл гомогенату додавали до 25мкл тест-сполуки та 25мкл ^3H -цитизину (кінцева концентрація 1nM), перемішували та інкубували протягом 90 хвилин при 2°C.

Неспецифічне зв'язування визначали з(-) -нікотинном (кінцева концентрація 100мкМ). Після інкубування до зразків додавали 5мл льодяного буферу та виливали безпосередньо на скляний волоконний фільтр Whatman GF/C з відсмоктуванням та негайно промивали двічі по 5мл льодяним буфером. Радіоактивність на фільтрі визначали звичайним підрахунком рідинної сцинтиляції. Специфічне зв'язування визначали як різницю між загальним та неспецифічним зв'язуванням.

Інгібування зв'язування *in vitro* ^3H - α -бунгаротоксину з мозком щурів α -бунгаротоксин є виділеним з отрути змії *Elapidae*, *Bungarus multicinctus*, пептидом (Mebs et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 44(3), 711, 1971) і має високу спорідненість з нейронними та нейром'язовими нікотиновими рецепторами, де він діє як потужний антагоніст. ^3H - α -бунгаротоксин приєднується до одиначної ділянки мозку з унікальним характером розподілу в мозку щурів (Mebs et al. *J. Neurosci.*, 5, 1307-1315, 1985). ^3H - α -бунгаротоксин визначає NAXP , що утворений ізоформою знайденої у мозку субодиниці α_7 та ізоформою α_1 в нейром'язовому сполученні щурів (Changeaux, *Fidia Res. Found. Neurosci. Found. Lect.*, 4, 21-168, 1990). Функціонально, гомологімер α_7 , що експресується в ооцитах, має кальцієву проникність більшу, ніж нейром'язові рецептори, а в деяких випадках більшу ніж канали NMDA (Seguela et al. *J. Neurosci.*, 13, 596-604, 1993).

Виготовлення тканини Виготовлення проводили при 0-4°C, якщо не зазначено інше. Кору головного мозку самців щурів Wistar (150-200г) гомогенізували протягом 10с в 15мл 20мМ буферу Гепес з добавкою 118мМ NaCl, 4,8мМ NaCl, 1,2мМ MgSO₄ та 2,5мМ CaCl₂, рН 7,5, використовуючи гомогенізатор Ultra-Turrax. Суспензію тканини центрифугували при 27000хg протягом 10 хвилин, супернатант (верхній шар) відкидали, а пелету ще двічі промивали центрифугуванням в 20мл свіжого буферу при 27000хg протягом 10 хвилин. Кінцеву пелету ресуспендували в свіжому буфері з вмістом 0,01% альбуміну бичачої сироватки (35мл на г вихідної тканини) та використовували в аналізі зв'язування.

Аналіз Аліквоти по 500мкл гомогенату додавали до 25мкл тест-сполуки та 25мкл ^3H - α -бунгарротоксину (кінцева концентрація 2нМ), перемішували та інкубували протягом 2 годин при 37°C. Неспецифічне зв'язування визначали з(-) -нікотинном (кінцева концентрація 100мкМ). Після інкубування до зразків додавали 5мл льодяного буферу Гепес з вмістом 0,05% PEI та виливали безпосередньо на попередньо просочений протягом щонайменше 6 годин 0,1% PEI скляний волоконний фільтр Whatman GF/C з відсмоктуванням та негайно промивали двічі по 5мл льодяним буфером. Радіоактивність на фільтрі визначали звичайним підрахунком рідинної сцинтиляції. Специфічне зв'язування визначали як різницю між загальним та неспецифічним зв'язуванням.

Інгібування зв'язування *in vitro* ^3H -епібатидину Епібатидин є виділеним спершу зі шкіри еквадорської жаби *Epidendrobates tricolor* алкалоїдом і має високу спорідненість з нейронними нікотиновими рецепторами, де він діє як потужний антагоніст. ^3H -епібатидин приєднується до двох ділянок мозку щурів, обидві з яких мають фармакологічний профіль, що сумісні з нейронними нікотиновими рецепторами та подібним розподілом у мозку (Houghling et al. *Moї. Pharmacol.*, 48, 280-287, 1995). Ділянка з високою спорідненістю до ^3H -епібатидину з'єднується з $\alpha_4\beta_2$ субтипом нікотинових рецепторів. Ідентифікацію ділянки з низькою спорідненістю поки ще не зроблено, використовує вона другий нікотиновий рецептор чи другу ділянку того ж рецептору. Нездатність α -бунгаротоксину конкурувати відносно ділянок зв'язування ^3H -епібатидину вказує, що жодна визначена ділянка не є нікотиновим рецептором, що складається з субодиниць α_7 .

Виготовлення тканини Виготовлення проводили при 0-4°C, якщо не зазначено інше. Передній мозок (\pm -мозочок) самців щурів Wistar (150-250г) гомогенізували протягом 10-20с в 20мл Трис/НСІ (50мМ, рН 7,4), використовуючи гомогенізатор Ultra-Turrax. Суспензію тканини центрифугували при 27000хg протягом 10 хвилин, супернатант (верхній шар) відкидали, а пелету ще тричі промивали центрифугуванням в 20мл свіжого буферу при 27000хg протягом 10 хвилин. Кінцеву пелету ресуспендували в свіжому буфері (400мл на г вихідної тканини) та використовували в аналізі зв'язування.

Аналіз Аліквоти по 2,0мл гомогенату додавали до 0,100мл тест-сполуки та 0,100мл ^3H -епібатидину (кінцева концентрація 0,3нМ), перемішували та інкубували протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Неспецифічне зв'язування визначали з(-) -нікотинном (кінцева концентрація 30мкМ). Після інкубування зразки виливали безпосередньо на попередньо просочений протягом щонайменше 20 хвилин 0,1% PEI скляний волоконний фільтр Whatman GF/C з відсмоктуванням та негайно промивали двічі по 5мл льодяним буфером. Радіоактивність на фільтрі визначали звичайним підрахунком рідинної сцинтиляції. Специфічне зв'язування визначали як різницю між загальним та неспецифічним зв'язуванням.

Сполука	^3H - цитизин IK ₅₀ (мкМ)	^3H - епібатидин IK ₅₀ (мкМ)	^3H - α - бунга- ротоксин IK ₅₀ (мкМ)
4-Метил-1-(3-піридил)-піперазин фумарат (1A)	0,06	0,38	6,80
4-Метил-1-(5-метокси-3-піридил)-піперазин (3A)	0,068	0,38	32,50
1-(5-Хлор-3-піридил)-4-Метил-піперазин фумарат (5A)	0,08	0,65	73,40
4-Метил-1-(5-феніл-3-піридил)-піперазин фумарат (6A)	0,08	1,10	>30
1-(5-Етокси-3-піридил)-4-метил-піперазин фумарат (7A)	0,006	0,09	>30
1-(5-Метокси-3-піридил)-4-метил-1,5-діазациклооктан фумарат (11A)	0,04	1,2	>30
1-(3-Піридил)-піперазин фумарат(1B)	0,13	0,63	>30
1-(5-Метокси-3-піридил)-піперазин фумарат (3B)	0,80	4,50	>30
1-(5-Хлор-3-піридил)-піперазин фумарат(4B)	0,31	3,00	>30
1-(5-Метокси-3-піридил)-1,5-азаціклооктан фумарат (6B)	0,001	0,0032	2,5
1-(6-Хлор-3-піридазиніл)-1,5-азаціклооктан фумарат (7B)	0,03	0,15	0,46
1-(6-Хлор-3-піридазиніл)-1,4-азаціклооктан фумарат (8B)	0,55	0,92	5,50
1-(5-Етокси-3-піридил)піперазин фумарат(1D)	0,50	1,00	>30

1-(5-Бутокси-3-піридил)піперазин фумарат (2D)	0,18	1,40	>30
1-(5-Етокси-3-піридил)-4-етил-піперазин фумарат (90)	0,07	0,21	>30
4-Метил-1-(3-піридил)-гомопіперазин (1E)	0,15	0,4	4,6
4-Метил-1-(3-хінолініл)-гомопіперазин фумарат (2E)	0,34	4,90	1,60
1-(5-Метокси-3-піридил)-4-метил-гомопіперазин фумарат (3E)	0,094	0,75	26,00
1-(5-Етокси-3-піридил)-4-метил-гомопіперазин фумарат (4E)	0,05	0,30	>30
4-Метил-1-(5-феніл-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (5E)	0,20	1,50	16,0
1-(5-Бутокси-3-піридил)-4-метил-гомопіперазин фумарат (6E)	0,045	0,24	>30
1-(5-Метоксіетокси-3-піридил)-4-метил-гомопіперазин (7E)	0,07	0,55	>30
4-Метил-1-[5-(2-метил-пропілокси)-3-піридил]-гомопіперазин фумарат (8E)	0,07	0,45	>30
1-(5-Циклопропілметокси-3-піридил)-4-метил-гомопіперазин фумарат (9E)	0,078	4,80	>30
4-Метил-1-(5-пропілокси-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (10E)	0,06	0,29	>30
1-(5-Гексилокси-3-піридил)-4-метил-гомопіперазин фумарат (11E)	0,80	0,25	>30
4-Метил-1-[5-(3-метил-бутокси)-3-піридил]-гомопіперазин фумарат (12E)	0,055	0,27	>30
1-(5-Циклогексилметокси-3-піридил)-4-метил-гомопіперазин фумарат (14E)	0,20	0,48	>30
4-Метил-1-(5-пентил окси-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (15E)	0,03	0,21	>30
1-(5-гептилокси-3-піридил)-4-метил-гомопіперазин фумарат (16E)	0,28	0,70	>30
транс-4-Метил-1-(5-пропіл-1-ен-окси-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (17E)	0,02	0,09	>30
4-Метил-1-(5-тіобензил-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (18E)	0,60	0,60	15,0
4-Метил-1-[5-(3-піридил)-3-піридил]-гомопіперазин фумарат (19E)	0,17	1,60	>30
1-(5-Циклопентилокси-3-піридил)-4-метил-гомопіперазин фумарат (25E)	0,06	0,61	>30
1-(3-піридил)-гомопіперазин фумарат (1F)	0,002	0,005	0,19
1-(3-Хінолініл)-гомопіперазин фумарат (2F)	0,006	0,064	5,90
1-(6-Хлор-5-метокси-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (5F)	0,0007	0,005	0,90
1-(5-Метокси-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (1H)	0,002	0,02	3,00
1-(5-Феніл-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (2H)	0,003	0,02	37,00
1-(5-Етокси-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (3H)	0,002	0,01	20,00
1-(5-Метоксіетокси-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (5H)	0,002	0,02	19,00
1-[5-(2-Метил-пропокси)-3-піридил]-гомопіперазин фумарат (6H)	0,002	0,01	>30
1-(5-Циклопропілметокси-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (9H)	0,001	0,006	>30
1-(5-Пропілокси-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (10H)	0,0009	0,0054	>30
1-(6-Хлор-3-піридазиніл)-гомопіперазин фумарат (1K)	0,01	0,06	1,40
1-(6-Хлор-2-піразиніл)-гомопіперазин фумарат (3K)	0,02	0,16	5,60
1-(6-Метил-3-піридазиніл)-гомопіперазин фумарат (5K)	0,16	0,74	4,66
1-(5-Трифлуорметил-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (6K)	0,009	0,04	6,40
1-(6-Бром-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (8K)	0,001	0,01	0,62
1-(3-Піридазиніл)-гомопіперазин (1L)	0,03	0,25	1,60
1-(2-Хіноксалініл)-гомопіперазин фумарат (2L)	0,26	2,00	27,00
1-(5-Метокси-3-піридил)-3-метил-імідазолідин фумарат (1M)	0,59	6,80	>30,0
1-(5-Метокси-3-піридил)-3-метил-1,3-діазациклогексан фумарат (2M)	0,09	2,70	>30

Фармацевтичні композиції а той час, як сполуки згідно з винаходом можна використовувати в терапії і в необробленій формі, краще представляти активний інгредієнт як фармацевтичну композицію.

Тому згідно з винаходом запропоновано фармацевтичні композиції, що включають сполуку згідно з винаходом чи її фармацевтично прийнятну сіль або похідне разом з одним чи більше фармацевтично прийнятними носіями та, як варіант, іншими терапевтичними та/або профілактичними інгредієнтами. Носії повинні бути прийнятними з огляду на їх сумісність з іншими інгредієнтами композиції та не шкодити хворому.

Фармацевтичні композиції включають придатні для перорального, ректального, назального, місцевого (включаючи защічне та під'язичне), вагінального чи парентерального (включаючи внутрішньом'язове, підшкірне та внутрішньовенне) застосування, або у придатній для застосування інгаляцією чи вдиханням формі.

Сполуки згідно з винаходом разом зі звичайним ад'ювантом, носієм чи розріджувачем можна тому ввести у фармацевтичні композиції та їх разові дози і сформувати як такі, що придатні для застосування в твердій формі, як-то таблетки чи заповнені капсули, рідкій як-то розчини емульсії, суспензії, еліксири чи заповнені ними капсули, усі для перорального застосування, у формі супозиторіїв для ректального застосування, або у формі стерильних розчинів для ін'єкцій для парентерального застосування (включаючи підшкірне). Такі фармацевтичні композиції та їх разові дози можуть включати звичайні інгредієнти у звичайному співвідношенні, з додатковими активними сполуками чи діючими речовинами, чи без них, а такі форми разових доз можуть включати будь-яку придатну кількість активного інгредієнту, що відповідає необхідній добовій дозі. Відповідно, придатною разовою дозою є 10мг активного інгредієнту на таблетку, або ширше, 0,1-100мг.

Сполуки згідно з винаходом можна використовувати у широкій різноманітності пероральних чи парентеральних дозованих форм. Фахівцям ясно, що наступні дозовані форми можуть включати як активний компонент сполуку згідно з винаходом або фармацевтично прийнятну сіль сполуки згідно з винаходом.

Для виготовлення фармацевтичних композицій зі сполук згідно з винаходом фармацевтично прийнятні носії можуть бути твердими чи рідкими. Тверді форми включають порошки, таблетки, пілулі, капсули, кахети, супозиторії та здатні до диспергування гранули. Твердим носієм може бути одна чи більше з речовин, що може також діяти як розріджувач, смаковий засіб, солюбілізатор, змашувальний засіб, суспендувальний засіб, зв'язуюче, консервант, дезінтегратор таблетки або капсулюючий матеріал.

У порошках носії є високодисперсною твердою речовиною у суміші з високодисперсним активним компонентом.

У таблетках активний компонент змішують з носієм, що має необхідну здатність до зв'язування, у потрібному співвідношенні та пресують до потрібної форми та розміру.

Порошки та таблетки містять переважно від 5 чи 10 до приблизно 70% активної сполуки. Придатними носіями є карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, цукор, лактоза, пектин, декстрин, крохмаль, трагакант, желатин, метилцелюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза, віск з низькою температурою плавлення, масло какао тощо. "Виготовлення" відноситься також до композиції активної сполуки з капсулюючим матеріалом, як носієм, що забезпечує капсулу, в якій активний компонент з носієм чи без нього оточений поєднаним з ним носієм. Подібно, можна використовувати як придатні для перорального застосування тверді форми кахети та пастилки.

Для виготовлення супозиторіїв віск з низькою температурою плавлення, як-то суміш гліцеридів жирних кислот чи масло какао, спершу плавлять, а активний компонент диспергують в ньому до гомогенності перемішуванням. Розплавлену гомогенну суміш далі виливають у форми зручного розміру і дають охолонути, а тому затверднути.

Композиції, що придатні для вагінального застосування, можуть представляти песарії тампони, креми, гелі, пасту, піни чи спреї, що включають крім активного інгредієнту такі носії, що відомі в області техніки як прийнятні.

Рідкі форми препаратів включають розчини, суспензії та емульсії, наприклад, водні чи водно-пропіленгліколеві розчини. Наприклад, рідкі препарати для ін'єкцій можна створити як розчини в водно-пропіленгліколевому розчиннику.

Отже, сполуки згідно з винаходом можна сформувати для парентерального застосування (наприклад, ін'єкціями, в т.ч. болюсними ін'єкціями чи безперервною інфузією) і представити як разові дози в ампулах, попередньо заповнених шприцах, невеликих об'ємах для інфузії, або у багаторазових упаковках з доданим консервантом. Композиції можуть мати таку форму, як включають розчини, суспензії та емульсії у масляних чи водних середовищах, і можуть містити формуючі засоби, як-то суспендувальні, диспергувальні та/або стабілізатори. Альтернативно, активний інгредієнт може бути у формі отриманого в стерильних умовах або ліофілизованого з розчину порошку твердої речовини, для відновлення перед застосуванням придатним середовищем, наприклад, стерильною вільною від пірогену водою.

Придатні для перорального застосування розчини можна виготовити розчиненням активного компоненту у воді, та додаванням, за потребою, придатних барвників, смакових та загущувальних засобів і стабілізаторів.

Придатні для перорального застосування суспензії можна виготовити диспергуванням високодисперсного активного компоненту воді з таким загущувальним матеріалом, як природні та синтетичні смоли, камеді, метилцелюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза та інші добре відомі суспендувальні засоби.

Включено також тверді препарати, що призначені для перетворення незадовго до перорального застосування у рідку форму. Такі рідкі форми включають розчини, суспензії та емульсії. Ці препарати можуть включати на додаток до активного компоненту барвники, смакові засоби, буфери, стабілізатори, штучні та природні підсолоджувачі, загущувальні та диспергувальні засоби, солюбілізатори тощо.

Для місцевого застосування на епідермісі сполуки згідно з винаходом можна формувати як мазі, креми чи лосьйони, або як трансдермальний пластр. Мазі та креми можна, наприклад, сформувати на водній чи масляній основі з додатком придатного загущувального та/або желуючого засобу. Лосьйони можна сформувати на водній чи масляній основі, вони включатимуть взагалі також один чи більше емульгаторів засобів, стабілізаторів, диспергувальних, загущувальних та суспендувальних засобів чи барвників.

Для місцевого застосування в роті придатні композиції включають коржики з вмістом активного інгредієнту у смаковій основі, звичайно, цукрі та камеді чи трагаканті, пастилки з вмістом активного інгредієнту у такій інертній основі, як желатин та гліцерин чи цукор та камедь, а також полоскання для рота з вмістом активного інгредієнту та придатного рідкого носію.

Розчини та суспензії вносять безпосередньо у порожнину носа звичайними засобами, наприклад, крапельницею, піпетками чи спреями. Композиції можна створити як разові чи для багаторазового використання. В останньому випадку крапельниць чи піпеток цього можна досягти застосуванням пацієнтом прийнятного попередньо визначеного об'єму розчину чи суспензії. У випадку спрею цього можна досягти, наприклад, дозувального пульверизатору. Застосування до дихальних шляхів також можна досягти аерозольною композицією, в якій активний інгредієнт запропонований в упаковці під тиском з таким придатним пропелентом, як хлорфлуоркарбон (ХФК), наприклад, дихлордифлуорметан, трихлорфлуорметан, дихлортетрафлуоретан, діоксид карбону чи інший придатний газ. Зручно, щоб аерозолі включали також таку ПАР, як лецитин. Дозу ліків можна регулювати дозувальним клапаном.

Альтернативно, активний інгредієнт можна запропонувати у формі сухого порошку, наприклад, у порошковій суміші сполуки з придатною порошковою основою, як-то лактоза, крохмаль, такі похідні крохмалю, як гідроксипропілметилцелюлоза та полівінілпіролідон (ПВП). Зручно, щоб порошковий носій утворював у носовій порожнині гель. Порошкову композицію можна представити разовою дозою, наприклад, у капсулах чи патронах, наприклад, з желатину, або в блістерній упаковці, з якої порошок можна застосовувати засобом для інгаляції.

У призначених для застосування у дихальних шляхах композиціях сполуки, взагалі, мають невеликий розмір частинок, наприклад, 5 мікрон чи менше. Такого розміру частинок можна досягти відомими в області техніки засобами, наприклад, мікронізацією.

За потребою можна застосовувати пристосовані для уповільненого вивільнення активного інгредієнту композиції.

Фармацевтичні препарати існують переважно у формі разових доз. У такій формі препарат додатково поділяють на разові дози, що включають прийнятну кількість активного інгредієнту. Разові дози можуть бути упакованими, упаковка містить дискретні кількості препарату, як-то упаковані таблетки, капсули та порошки у склянках чи ампулах. Також разові дози можуть бути таблетками, капсулами, пастилками чи кахетами самими по собі, або у прийнятному числі будь-чого з цього в упакованій формі.

Кращими композиціями є таблетки чи капсули для перорального застосування та розчини для внутрішньовенного.

Спосіб лікування Сполуки згідно з винаходом є цінними модуляторами нікотинових АХ рецепторів, а тому корисні при лікуванні ряду недуг, що включають холінергічну дисфункцію, а також ряд залежних від модуляторів нікотинових АХ рецепторів порушень. Сполуки можуть бути корисними при лікуванні, попередженні, профілактиці чи послабленні при хворобах, станах чи порушеннях центральної та периферійної нервової системи типу: нейродегенеративні порушення, дисфункція пам'яті та пізнавальної здатності, хвороби Альцгеймера, Паркінсона та Хантингтона, бічний аміотрофічний склероз, синдром Туретта, гіперактивність з нестачею уваги, тривожність, депресія, манія, маніакальна депресія, шизофренія, нав'язливий примусовий порушення, порушення харчування типу нервова анорексія, зажерливість та ожиріння, нарколепсія, ноцицептія, втрата пам'яті, дисфункція пам'яті, СНІД-слабоумство, старече слабоумство, периферійна невродатія, нестача здатності до навчання та пізнавальної здатності, нестача уваги, аутизм, дислексія, пізня дискінезія, гіперкінезія, епілепсія, ожиріння, пост-травматичний синдром, боязнь спілкування, синдром хронічної втоми, порушення сну, псевдослабоумство, синдром Гансера, предменструальний синдром, синдром пізньої лютеальної фази, синдром хронічної втоми, передчасна еякуляція, утруднена ерекція, затримка мовлення та трихотиломанія.

Сполуки згідно з винаходом можуть також бути корисними при лікуванні станів запалення, наприклад, запальних станів шкіри типу прищів та вугрів, хвороби Крона, запальних хвороб кишечника, подразненої товстої кишки, виразкових колітів, діареї.

Сполуки згідно з винаходом можуть також бути корисними при лікуванні пов'язаних зі скороченням гладеньких м'язів хвороб, наприклад, конвульсивних порушень, стенокардії, передчасних пологів, конвульсій, діареї, астми, епілепсії, пізньої дискінезії та гіперкінези.

Сполуки згідно з винаходом можуть також бути корисними при лікуванні болю, наприклад, хронічного гострого та рецидивного, мігрені, післяопераційного та фантомного.

Сполуки згідно з винаходом можуть також бути корисними при відмові від хімічних речовин чи зловживанні ними, наприклад, відмові від паління чи використання інших нікотиновмісних продуктів, відмові від опіоїдів типу героїну, кокаїну та морфію та відмові від бензодіазепінів чи алкоголю. В контексті представленого винаходу "лікування" означає лікування, попередження, профілактику чи полегшення позбавлення від симптомів та абстиненції, а також лікування, що призводить до свідомого зменшення вживання речовин, що призводять до звикання.

Придатні інтервали добових доз складають 0,1-500мг, особливо 10-70мг на добу, при застосуванні раз чи двічі протягом доби, залежно, як звичайно, від правильного способу застосування, форми цього застосування, визначення, проти чого спрямоване застосування, пацієнта та її маси, а крім того рішення та досвіду відповідального лікаря чи ветеринара.

І.п. означає інтраперитонально, що є добре відомим шляхом застосування.

П.о. означає перорально, що є добре відомим шляхом застосування.

Винахід також включає наступне, поодиночі чи у сполученні:

Використання, як зазначено вище, згідно з яким лікують біль, хворобу центральної та периферійної системи, викликану скороченням гладеньких м'язів хвороби, нейродегенерації, запалення, зловживання хімічними речовинами, або позбавляють від викликаних відмовою від вживання хімічних речовин симптомів, як-то допомога при відмові від паління.

Використання, як зазначено вище, згідно з яким хвороба центральної та периферійної системи є хворобами Альцгеймера та Паркінсона, дисфункцією пам'яті та гіперактивністю з нестачею уваги.

Спосіб, як зазначено вище, згідно з яким лікують біль, хворобу центральної та периферійної системи, викликану скороченням гладеньких м'язів хвороби, нейродегенерацію, запалення, зловживання хімічними речовинами, або викликані припиненням вживання хімічних речовин, як-то припиненням паління, симптоми.

Спосіб, як зазначено вище, згідно з яким лікують зловживання хімічними речовинами, або викликані припиненням вживання хімічних речовин симптоми, вказаним зловживанням хімічними речовинами є паління чи використання інших нікотиновмісних продуктів, а симптоми відмови викликані припиненням використання нікотиновмісних продуктів.

Спосіб, як зазначено вище, згідно з яким лікують хворобу центральної та периферійної системи, якою є хвороби Альцгеймера та Паркінсона, дисфункція пам'яті та гіперактивність з нестачею уваги.

Нижченаведені приклади ілюструють винахід, але не обмежують його рамок.

Загальне: Усі реакції, що включають чутливі до повітря реагенти та інтермедіати проводили під азотом та у безводному розчиннику. Сушили обробкою сульфатом магнію, а розчинник випарювали під зниженим тиском.

4-Метил-1-(3-піридил)-піперазин фумарат (1A) Розчин 1-(3-піридил)-піперазину (0,35г, 2,1ммоль), мурашиної кислоти (1,0г, 21,7ммоль), формальдегіду (0,64г, 37%) та води (2мл) перемішували під зворотним холодильником протягом 15 годин. Суміш випарили та додали гідроксид натрію (30мл, 1 M) і продукт тричі екстрагували етилацетатом (15мл). Відповідну сіль отримали додаванням суміші діетилового етеру та метанолу (9:1), насиченої фумаровою кислотою. Вихід 0,21г, 34%. Т.пл. 144,5-145,9°C.

4-Метил-1-(3-хінолініл)-піперазин (2A) Виготовлено згідно зі способом А, виділено як вільну основу. Т.пл. 116,5-117,0°C. Ця сполука раніше відома з літератури (B. Schonen та F. Zymalkowski, Arch Pharm. (Weinheim)

314, 464-470 (1981)).

4-Метил-1-(5-метокси-3-піридил)-піперазин (3A) Виготовлено згідно зі способом А, виділено як вільну основу. Т.пл. 67,5-68,0°C.

3,5-Біс-[4,4'-метил-1,1-піперазиніліпіридин (4A) Виготовлено згідно зі способом А. Т.пл. 132-133°C.

1-(5-Хлор-3-піридил)-4-Метил-піперазин фумарат (5A) Виготовлено згідно зі способом А. Т.пл. 162-163°C.

4-Метил-(5-феніл-3-піридил)-піперазин фумарат (6A) Виготовлено згідно зі способом А. Т.пл. 179-180°C.

1-(5-Етоксис-3-піридил)-4-метил-піперазин фумарат (7A) Виготовлено згідно зі способом А. Т.пл. 162,2-163,7°C.

1-(5-Бутоксис-3-піридил)-4-метил-піперазин фумарат (8A) Виготовлено згідно зі способом А.Т.пл. 136,9-139,2°C.

транс-4-Метил-1-[5-(пропіл-1-еноксис)-3-піридил]-піперазин фумарат (9A) Виготовлено згідно зі способом А. Т.пл. 145,1-145,7°C.

1-(5-Етенілоксис-3-піридил)-4-метил-піперазин фумарат (10A) Виготовлено згідно зі способом А. Т.пл. 136,4-138,2°C.

1-(5-Метоксис-3-піридил)-4-метил-1,5-діазаціклооктан фумарат (11A) Виготовлено згідно зі способом А. Т.пл. 137-139°C.

1-(6-Хлор-3-піридазиніл)-4-метил-1,5-діазаціклооктан фумарат (12A) Виготовлено згідно зі способом А. Т.пл. 166-168°C.

Спосіб В

1-(3-Піридил)-піперазин фумарат (1B) Розчин 1-(3-піридил)-4-трет-бутоксикарбонілпіперазину (1,3г, 4,9ммоль), трифлуороцтової кислоти (11,3г. 99ммоль) та дихлорметану (50мл) перемішували протягом 15 годин. Суміш випарювали. Додали гідроксид натрію (4М). Продукт тричі екстрагували дихлорметаном (50мл) та виділили як масло. Вихід 0,72г, 90%. Відповідну сіль отримали додаванням суміші діетилового етеру та метанолу (9:1), насиченої фумаровою кислотою. Т.пл. 161,7-164,8°C.

1-(3-Хінолініл)-піперазин (2B) Виготовлено згідно зі способом В. Реагент отримано згідно зі способом С з 3-бромхіноліну. Т.пл. 87,7-88,5°C.

1-(5-Метоксис-3-піридил)-піперазин фумарат (3B) Виготовлено згідно зі способом В. Реагент отримано згідно зі способом С з 3-бром-5-метоксипіридину, Т.пл. 168,5-170,5°C.

1-(5-Хлор-3-піридил)-піперазин фумарат (4B) Виготовлено згідно зі способом В. Реагент отримано згідно зі способом С з 3,5-дихлорпіридину. Т.пл. 195-196°C.

1-(5-Феніл-3-піридил)-піперазин фумарат (5B) Виготовлено згідно зі способом В. Реагент отримано згідно зі способом С з 5-бром-5-фенілпіридину. Т.пл. 167,5-168,5°C.

1-(5-Метоксис-3-піридил)-1,5-діазаціклооктан фумарат (6B) Виготовлено згідно зі способом В. Реагенти отримано згідно зі способом С з 3-бром-5-метоксипіридину та 1-трет-бутоксикарбоніл-(1,5-діазаціклооктану). Т.пл. 158-60°C.

1-(6-Хлор-3-піридазиніл)-1,5-діазаціклооктан фумарат (7B) Суміш 1,5-діазаціклооктану (2,07г, 18,1ммоль), 3,6-дихлорпіридазину (2,70г, 18,1ммоль) та толуолу (50мл) перемішували протягом ночі під зворотним холодильником. Потім додали водний гідроксид натрію (50мл, 1М) і сім разів екстрагували етилацетатом (50мл). Хроматографія на силікагелі з дихлорметаном, метанолом та конц. аміаком (89:10:1) дала потрібну сполуку. Вихід 1,72г. 42%. Відповідну сіль отримали додаванням суміші діетилового етеру та метанолу (9:1) насиченої фумаровою кислотою. Т.пл. 176-178°C.

1-(6-Хлор-3-піридазиніл)-1,4-діазаціклооктан фумарат (8B) Суміш 1,4-діазаціклооктану (2,07г, 18,1ммоль). (виготовленого відповідно J. Hernandez-Mora та Nadia Cordero-Antunano, Carto. J. Sci., 14,77,1974), 3,6-дихлорпіридазину (2,70, 18,1ммоль) та толуолу (50мл) перемішували протягом ночі під зворотним холодильником. Потім додали водний гідроксид натрію (50мл, 1М) і сім разів екстрагували етилацетатом (50мл). Хроматографія на силікагелі з дихлорметаном, метанолом та конц. аміаком (89:10:1) дала потрібну сполуку. Вихід 1,2г, 29%. Відповідну сіль отримали додаванням суміші діетилового етеру та метанолу (9:1) насиченої фумаровою кислотою. Т.пл. 177-179°C.

Спосіб С

1-(3-Піридил)-4-трет-бутоксикарбоніл-піперазин Суміш 3-бромпіридину (7,8г, 49,4ммоль), 1-трет-бутоксикарбонілпіперазину (9,2г, 49,4ммоль), тетра-кіс(трифенілфосфін)паладію(0) (286мг, 0,247ммоль), трет-бутоксиду калію (11,1г. 98,8ммоль) та безводного толуолу (100мл) перемішували протягом 0,5 годин при 80°C. Воду (100мл) додали та суміш тричі екстрагували етилацетатом (75мл). Хроматографія на силікагелі з дихлорметаном, метанолом та конц. аміаком (89:10:1) дала потрібну сполуку у формі масла. Вихід 1,34г, 10%.

Спосіб D

1-(5-Етоксис-3-піридил)піперазин фумарат (1D) Суміш 3-хлор-5-етоксипіридину (6,5г, 45,8ммоль), піперазину (19,7г, 229ммоль), трет-бутоксиду калію (11,2г, 91,6ммоль) та 1,2-диметоксietану (150мл) перемішували протягом 1 години під зворотним холодильником. Водний гідроксид натрію (1М. 100мл) додали та суміш двічі екстрагували етилацетатом (150мл). Хроматографія на силікагелі з дихлорметаном, метанолом та конц. аміаком (89:10:1) дала потрібну сполуку. Вихід 4,6г, 8%. Відповідну сіль отримали додаванням суміші діетилового етеру та метанолу 3:1 насиченої фумаровою кислотою. Т.пл. 160,0-161,2°C.

1-(5-Бутоксис-3-піридил)піперазин фумарат (2D) Виготовлено згідно зі способом D. Т.пл. 149,4-151,7°C.

транс-1-[5-(Пропіл-1-еноксис)-3-піридил]-піперазин фумарат (3D) Виготовлено згідно зі способом D з 3-хлор-5-(пропіл-2-еноксис)-піридину, включаючи ізомеризацію подвійного зв'язку. Т.пл. 145,1-145,7°C.

1-(5-Етенілоксис-3-піридил)піперазин фумарат (4D) Виготовлено згідно зі способом D. Т.пл. 136,4-138,2°C.

1-(5-Етоксис-3-піридил)-1,5-діазаціклооктан фумарат (5D) Виготовлено згідно зі способом D з 1,5-діазаціклооктану (виготовленого згідно з J.Hernandez-Mora "Derivatives of 1,5-diazacyclooctane" (Похідні 1,5-діазаціклооктану) Ph.D. Dissertation, University Michigan (1959)) при кімнатній температурі протягом ночі. Т.пл. 162,5-164,5°C.

1-(5-Пропілоксис-3-піридиніл)-1,5-діазаціклооктан фумарат (6D) Виготовлено згідно зі способом D з 1,5-

діазациклооктану при 70°C протягом ночі у присутності тетра-кіс(трифенілфосфін)паладію(0) (3%). Т.пл. 150-152°C.

транс-1-[5-(Пропіл-1-енокси)-3-піридил]-1,5-діазациклооктан фумарат (7D) Виготовлено згідно зі способом D, з 3-хлор-5-(пропіл-2-енокси)-піридину, включаючи ізомеризацію подвійного зв'язку. Т.пл. 135-137°C.

1-(5-Етенілокси-3-піридил) 1,5-діазациклооктан фумарат (8D) Виготовлено згідно зі способом D. Т.Пл. 142-144°C.

1-(5-Етоксис-3-піридил)-4-етил-піперазин фумарат (9D) Суміш 1-(5-етоксис-3-піридил)-піперазину (1,4г. 6,8ммоль), тріетиламіну (0,69г. 6,8ммоль), брометану (0,88г. 8,1ммоль) та диметилформаміду (25мл). Водний гідроксид натрію (1М, 50мл) додали та суміш двічі екстрагували етилацетатом (50мл). Хроматографія на силікагелі з дихлорметаном, метанолом та конц. аміаком 89:10:1) дала потрібну сполуку. Вихід 0,75г, 47%. Відповідну сіль отримали додаванням суміші діетилового етеру та метанолу (9:1), насиченої фумаровою кислотою. Т.пл. 144,8-145,9°C.

Загальний спосіб для 3-бром- та 3-хлор-5-арилпіридинів:

3-Бром-5-фенілпіридин Суміш 3,5-дибромпіридину (10,0г, 42,2ммоль), фенілборонової кислоти (4,6г, 38,0ммоль), і тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (1,45г. 1,25ммоль), карбонату калію(17,5г, 127ммоль), води (63мл) та 1,2-диметоксіетану (126мл) перемішували протягом ночі під зворотним холодильником, додали водний гідроксид натрію (1М, 60мл), а потім двічі екстрагували діетиловим етером (100мл). Хроматографія на силікагелі з дихлорметаном дала потрібну сполуку. Вихід 6,1г, 68%, Т.пл. 42-44°C.

3-Бром-6-тіоексипіридин Суміш тіоексиду натрію (7,81г, 92,9ммоль), 2,5-дибромпіридину (20,0г, 84,4ммоль) та диметилсульфоксиду (100мл) перемішували протягом ночі при 20°C. Гідроксид натрію (300мл, 1М) додали та суміш двічі екстрагували діетиловим етером (200мл). Хроматографія на силікагелі з дихлорметаном:петролейним ефіром, 1:2 як елюентом, потрібну сполуку отримали у формі масла. Вихід 16,8г, 85%.

Спосіб E

4-Метил-1-(3-піридил)-гомопіперазин (1E) Розчин 1-(3-піридил)-гомопіперазину (0,42г, 2,4ммоль), мурашиної кислоти (3,3г, 71,7ммоль), формальдегіду (2,1г. 37%) та води (10мл) перемішували протягом 15 годин під зворотним холодильником. Суміш випарювали та гідроксид натрію (15мл, 4М) додали і продукт двічі екстрагували етилацетатом (15мл). Продукт отримали як масло. Вихід 0,46г, 100%.

4-Метил-1-(3-хінолініл)-гомопіперазин фумарат (2E) виготовлено згідно зі способом E. Т.пл. 170-171°C.

1-(5-Метокси-3-піридил)-4-метил-гомопіперазин фумарат (3E) виготовлено згідно зі способом E. Т.пл. 145-147°C.

1-(5-Етоксис-3-піридил)-4-метил-гомопіперазин фумарат (4E) Виготовлено згідно зі способом E. Т.пл. 150-152°C.

4-Метил-1-(5-феніл-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (5E) виготовлено згідно зі способом E. Т.пл. 161-162°C.

1-(5-Бутоксис-3-піридил)-4-метил-гомопіперазин фумарат (6E) виготовлено згідно зі способом E. Т.пл. 127-129°C.

1-(5-Метоксіетоксис-3-піридил)-4-метил-гомопіперазин (7E) виготовлено згідно зі способом E. Виділили як масло.

1-Метил-1-[5-(2-метил-пропілокси)-3-піридил]-гомопіперазин фумарат (8E) Виготовлено згідно зі способом E. Т.пл. 145,7-146,9°C.

1-(5-Циклопропілметоксис-3-піридил)-4-метил-гомопіперазин фумарат (9E) Виготовлено згідно зі способом E. Т.пл. 160,4-161,9°C.

1-Метил-1-(5-пропілокси-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (10E) Виготовлено згідно зі способом E. Т.пл. 148,8-153,5°C.

1-(5-Гексилоксис-3-піридил)-4-метил-гомопіперазин фумарат (11E) Виготовлено згідно зі способом E. Т.пл. 128,7-130,8°C.

4-Метил-1-[5-(3-метил-бутоксис)-3-піридил]-гомопіперазин фумарат (12E) Виготовлено згідно зі способом E. Т.пл. 130,4-131,9°C.

4-Метил-1-(6-тіоексис-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (13E) Виготовлено згідно зі способом E. Т.пл. 119-121°C.

1-(5-Циклогексилметоксис-3-піридил)-4-метил-гомопіперазин фумарат (14E) Виготовлено згідно зі способом E. Т.пл. 160,4-162,0°C.

4-Метил-1-(6-пентилоксис-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (15E) Виготовлено згідно зі способом E. Т.пл. 129,0-130,8°C.

1-(5-гептилоксис-3-піридил)-4-метил-гомопіперазин фумарат (16E) Виготовлено згідно зі способом E. Т.пл. 120,2-121,8°C.

транс-4-Метил-1-(5-пропіл-1-еноксис-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (17E) Виготовлено згідно зі способом E. Т.пл. 126-128°C.

4-Метил-1-(5-тіобензил-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (18E) Виготовлено згідно зі способом E. Т.пл. 131-133°C.

4-Метил-1-[5-(3-піридил)-3-піридил]-гомопіперазин фумарат (19E) Виготовлено згідно зі способом E. Т.пл. 165,5-167,5°C.

4-Метил-1-(3-нітрофеніл)-гомопіперазин (20E) Виготовлено згідно зі способом E. Т.пл. 163,1-164,4°C.

4-Метил-1-(6-хлор-3-піридазиніл)-гомопіперазин фумарат (21E) Виготовлено згідно зі способом E. Т.пл. 171-172°C.

4-Метил-1-(6-феніл-3-піридазиніл)-гомопіперазин фумарат (22E) Виготовлено згідно зі способом E. Т.пл. 185-186°C.

4-Метил-1-(3-піридазиніл)-гомопіперазин фумарат (23E) Виготовлено згідно зі способом E. Т.пл. 137,8-139,3°C.

4-Метил-1-(6-метил-3-піридазиніл)-гомопіперазин фумарат (24E) Виготовлено згідно зі способом Е. Т.пл. 152-153°C.

1-(5-Циклопентилокси-3-піридил)-4-метил-гомопіперазин фумарат (25E) Виготовлено згідно зі способом Е. Т.пл. 123-125°C.

4-Бензил-1-(3-піридил)-гомопіперазин фумарат (26E) 1-(3-Піридил)-гомопіперазин (0,54г, 3,0ммоль), карбонат калію (0,42г, 3,0ммоль), бензилбромід (0,56г, 3,3ммоль) у диметилформаміді (40мл) перемішували протягом 1 години при 80°C. Воду (100мл) додали та суміш двічі екстрагували етилацетатом (25). Вихід 0,39г, 49%. Відповідну сіль отримали додаванням суміші діетилового етеру та метанолу (9:1). насиченої фумаровою кислотою. Т.пл. 148,4-149,0°C.

4-Етил-1-(3-піридил)-гомопіперазин фумарат (27E) Виготовлено відповідно 4-бензил-1-(3-піридил)-гомопіперазину з 1-(3-піридил)гомопіперазину. Т.пл. 145,3-147,5°C.

Спосіб F

1-(3-Піридил)-гомопіперазин фумарат (1F) Розчин 1-(3-піридил)-4-трет-бутоксикарбонілгомопіперазину (0,91г, 3,3ммоль), трифлуороцтової кислоти (7,5г, 66ммоль) та дихлорметану (30мл) перемішували протягом 15 годин. Суміш випарювали. Гідроксид натрію (30мл. 4М) додали і двічі екстрагували дихлорметаном (30мл) та виділили як масло. Вихід 0,50г, 85%. Відповідну сіль отримали додаванням суміші діетилового етеру та метанолу (9:1) насиченої фумаровою кислотою. Т.пл. 172,1-172,9°C.

1-(3-Хінолініл)-гомопіперазин фумарат (2F) Виготовлено згідно зі способом F. Т.пл. 181-182°C.

1-(6-Метокси-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (3F) Виготовлено згідно зі способом F. Т.пл. 127-129°C.

1-(2-Хлор-5-метокси-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (4F) Виготовлено згідно зі способом F. Т.пл. 117-118°C.

1-(6-Хлор-5-метокси-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (5F) Виготовлено згідно зі способом F- Т.пл. 196-197°C.

1-(6-Бром-5-етокси-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (6F) Виготовлено згідно зі способом F. Т.пл. 181,7-183,2°C.

1-[6-(N-Піролідиніл)-3-піридил]-гомопіперазин фумарат (7F) Виготовлено згідно зі способом F. Т.пл. 148,6-150,5°C.

1-(6-Феніл-3-піридил)-4-гомопіперазин фумарат (8F) Виготовлено згідно зі способом F. Т.пл. 180-182°C.

1-[5-(3-Нітрофеніл)-3-піридил]-4-пошопіперазин фумарат (9F) Виготовлено згідно зі способом F. Т.пл. 186-188°C.

Спосіб G

1-(3-Піридил)-4-трет-бутоксикарбонілгомопіперазин Суміш 3-бромпіридину (3,95г, 25,0ммоль), 1-трет-бутоксикарбонілгомопіперазину (5,0г, 25,0ммоль), тетра-кіс(трифенілфосфін)паладію(0) (145мг, 0,125ммоль), трет-бутоксиду калію (6,1г, 50,0ммоль) та безводного толуолу (75мл) перемішували протягом 4 годин при 80°C. Воду (100мл) додали та суміш тричі екстрагували етилацетатом (50 мл). Хроматографія на силікагелі з дихлорметаном, метанолом та конц. аміаком (89:10:1) дала потрібну сполуку у формі масла. Вихід 0,92г, 13%.

1-(6-Метокси-3-піридил)-4-трет-бутоксикарбонілгомопіперазин Виготовлено згідно зі способом Г. Виділили як масло.

1-(3-хінолініл)-4-трет-бутоксикарбонілгомопіперазин Виготовлено згідно зі способом Г. Виділено як масло.

Спосіб H

1-(5-Метокси-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (1H) Суміш 3-бром-5-метоксипіридину (5,6г, 30,0ммоль), гомопіперазину (15,0г, 150ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (173мг, 0,15ммоль), трет-бутоксиду калію (6,7г, 60ммоль) та безводного толуолу (150мл) перемішували протягом 4 годин при 80°C. Воду (100мл) додали та суміш сім разів екстрагували етилацетатом (150мл). Хроматографія на силікагелі з дихлорметаном, метанолом та конц. аміаком (89:10:1) дала потрібну сполуку. Вихід 3,5г, 56%. Відповідну сіль отримали додаванням суміші діетилового етеру та метанолу (9:1) насиченої фумаровою кислотою. Т.пл. 161-162°C.

1-(5-Феніл-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (2H) Виготовлено згідно зі способом H. Т.пл. 185-186°C.

1(5-Етокси-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (3H) Виготовлено згідно зі способом H. Т.пл. 157,5-159°C.

1-(5-Бутокси-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (4H) Виготовлено згідно зі способом H. Т.пл. 150-151°C.

1-(5-Метоксіетокси-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (5H) Виготовлено згідно зі способом H. Т.пл. 126-127°C.

1-[5-(2-Метил-пропокси)-3-піридил]-гомопіперазин фумарат (6H) Виготовлено згідно зі способом H. Т.пл. 121,9-123,3°C.

1-[5-(2-Гідроксіетокси)-3-піридил]-гомопіперазин(7H) Виготовлено згідно зі способом H. Виділено як масло.

1-[5-(3-Метил-бутокси)-3-піридил]-гомопіперазин фумарат (8H) Виготовлено згідно зі способом H. Т.пл. 139,9-142,0°C.

1-(5-Циклопропілметокси-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (9H) Виготовлено згідно зі способом H. Т.пл. 154-156°C.

1-(5-Пропілокси-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (10H) Виготовлено згідно зі способом H. Т.пл. 156,2-157,8°C.

1-(5-Гексилокси-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (11H) Виготовлено згідно зі способом H.Т.ЛЛ. 149,5-151,8°C.

1-(5-Циклогексилметокси-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (12H) Виготовлено згідно зі способом H. Т.пл. 163,3-164,5°C.

1-(6-Тіоетокси-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (13H) Виготовлено згідно зі способом H. Т.пл. 115-119°C.

1-[5-(2-Етоксіетокси)-3-піридил]-гомопіперазин фумарат (14H) Виготовлено згідно зі способом H. Т.пл. 139,3-140,4°C.

1-(5-пентиліокси-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (15H) Виготовлено згідно зі способом H. Т.пл. 155,5-156,7°C.

1-(5-гептилокси-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (16H) Виготовлено згідно зі способом H. Т.пл. 132,8-

136,6°C.

транс-1-[5-(Пропіл-1-енокси)-3-піридил]-гомопіперазин фумарат (17H) Виготовлено згідно зі способом Н, з 3-хлор-5-(пропіл-2-енокси)-піридину, включаючи ізомеризацію подвійного зв'язку. Т.пл. 124-126°C.

1-(5-Тіобензил-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (18H) Виготовлено згідно зі способом Н. Т.пл. 148-150°C.

1-(5-Карбоксиламідо-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (19H) Виготовлено згідно зі способом Н. Т.пл. 149-151°C.

1-(5-Тіофеніл-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (20H) Виготовлено згідно зі способом Н. Т.пл. 177-179°C. Спосіб І

1-[5-(Метокси-метокси)-3-піридил]-гомопіперазин фумарат (1I) Суміш 3-хлор-5-метоксиметоксипіридину (10,0г, 57,6ммоль), гомопіперазину (28,8г, 288ммоль), дихлориду 1,3-біс(дифенілфосфін)пропанпаладію (170мг, 0,29ммоль), трет-бутоксиду калію (12,9г, 115ммоль) та 1,2-диметоксietану (100мл) перемішували протягом 3 годин під зворотним холодильником. Гідроксид натрію (1М, 100мл) додали та суміш двічі екстрагували етилацетатом (150мл). Хроматографія на силікагелі з дихлорметаном, метанолом та конц. аміаком (89:10:1) дала потрібну сполуку у формі основи. Вихід 9,7г, 71%. Відповідну сіль отримали додаванням суміші діетилового етеру та метанолу (9:1) насиченої фумаровою кислотою. Т.пл. 129,5-131°C.

1-[5-(3-Піридил)-3-піридил]-гомопіперазин фумарат (2I) Виготовлено згідно зі способом І. Т.пл. 160-162°C. Спосіб J

1-(5-(1-піроліл)-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (1J) Суміш 3-хлор-5-(1-піроліл)-піридину (6,3г, 35,3ммоль), гомопіперазину (7,06г, 70,5ммоль), трет-бутоксиду калію (7,91г, 70,5ммоль) та 1,2-диметоксietану (100мл) перемішували під зворотним холодильником протягом 3 годин. Гідроксид натрію (1М, 120мл) додали та суміш тричі екстрагували етилацетатом (100мл).

Хроматографія на силікагелі з дихлорметаном, метанолом та конц. аміаком (89:10:1) дала потрібну сполуку. Вихід 3,45г, 40%. Відповідну сіль отримали додаванням суміші діетилового етеру та метанолу (9:1) насиченої фумаровою кислотою. Т.пл. 174-175°C.

1-(5-(1-індоліл)-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (2J) Виготовлено згідно зі способом J з 3-хлор-5-(1-індоліл)-піридину. Т.пл. 193-195°C.

1-(5,6-Диметокси-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (3J) Виготовлено згідно зі способом J з 3-хлор-5,6-диметоксипіридину. Т.пл. 150-152°C.

1-(5-Етенілокси-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (4J) Виготовлено згідно зі способом J з 3-Хлор-5-етенілоксипіридину, Т.пл. 143-144°C.

1-(5-Циклопентилокси-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (5J) Виготовлено згідно зі способом J. Т.пл. 148-150°C.

1-[5-(Етокси-d5)-3-піридил]-гомопіперазин фумарат (6J) Виготовлено згідно зі способом J. з 3-хлор-5-(пентадейтерій-етокси)-піридину. Т.пл. 163-165°C.

1-(3-Хлор-5-піридил)гомопіперазин фумарат (7J) Виготовлено згідно зі способом J при кімнатній температурі. Т.пл. 144,4-146,6°C.

1-(3-Бром-5-піридил)гомопіперазин фумарат (8J) Виготовлено згідно зі способом J, при кімнатній температурі. Т.пл. 180,7-185,4°C.

1-(4-Ізохінолініл)-гомопіперазин фумарат (9J) Суміш 4-бромізохіноліну (0,80г, 3,85ммоль) та гомопіперазину (3,85г, 38,5ммоль) перемішували протягом ночі при 170°C. Водний гідроксид натрію (20мл, 1М) додали і тричі екстрагували етилацетатом (30мл). Хроматографія на силікагелі з дихлорметаном, метанолом та конц. аміаком (89:10:1) дала потрібну сполуку. Вихід 40г, 46%. Відповідну сіль отримали додаванням суміші діетилового етеру та метанолу (9:1) насиченої фумаровою кислотою. Т.пл. 160-162°C.

3-Хлор-5-(1-піроліл)-піридин Суміш 3,5 дихлорпіридину (10,0г, 67,6ммоль), піролу (5,50г, 81,1ммоль), гідриду натрію 60% (3,52г, 87,9ммоль) та диметилсульфоксиду (50мл) перемішували протягом 2 годин при 70°C. Водний гідроксид натрію (200мл, 1М) додали та суміш тричі екстрагували діетиловим етером (100мл). Суміш випарювали та очищали хроматографією на силікагелі з дихлорметаном та етанолом (4%). Вихід 6,3г, 52%. Т.пл. 70,5-72,0°C.

3-Хлор-5-(1-індоліл)-піридин Виготовлено відповідно 3-Хлор-5-(1-піроліл)-піридину. Вихід 5,9г, 38%. Т.пл. 56-57°C.

3-Хлор-5-етенілоксипіридин Тіонілхлорид (58,6г, 492,6ммоль) додали до суміші 1-[3-хлор-5-(2-гідроксietокси)]піридин (14,5г, 82,1ммоль) та тетрагідрофурану (100). Суміш перемішували протягом 1 години при 50°C. Суміш випарювали, додали гідроксид калію (9,0г, 164ммоль) та трет-бутанол (100мл) і перемішували суміш протягом 3 діб при 100°C. Розчинник випарювали. Воду (150мл) додали та двічі екстрагували діетиловим етером (100мл). Вихід 6,77г. 53%.

1-(5-Гідрокси-3-піридил)-гомопіперазин гідрохлорид (10J) 1-(5-Метоксиметокси-3-піридил)-гомопіперазин (8,5г, 35,9ммоль) перемішували протягом 1 години в гідрохлоридній кислоті (4М. 100мл) при кімнатній температурі. Надлишок гідрохлоридної кислот випарювали. Кристалічну сполуку отримали розтиранням з сумішшю 5% метанолу та ефіру. Вихід 9,56г, 100%. Т.пл. 290-300°C.

1-(5-Трифлуорметансульфоніл-окси-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (11J) До суміші 1-(5-трифлуорметансульфоніл-окси-3-піридил)-4-трет-бутоксикарбоніл-гомопіперазину (0,82г, 1,9ммоль) та дихлорметану (10мл) додали трифлуороцтову кислоту (2,18г, 19,2ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Водний гідроксид натрію (30мл) додали та суміш двічі екстрагували дихлорметаном (30мл). Хроматографія на силікагелі з дихлорметаном, метанолом та конц. аміаком (89:10:1) дала потрібну сполуку. Відповідну сіль отримали додаванням суміші діетилового етеру та метанолу (9:1) насиченої фумаровою кислотою. Т.пл. 154-156°C. Вихід 0,29г. 35%.

1-(5-Трифлуорметансульфоніл-окси-5-піридил)-4-трет-бутоксикарбоніл-гомопіперазин До суміші 1-(5-гідрокси-3-піридил)-4-трет-бутоксикарбоніл-гомопіперазину (4,0г, 13,8ммоль), піридину (3,23г. 40,8ммоль) та дихлорметану (40мл) додали при 0°C ангідрид трифлуорметансульфонової кислоти (3,85г, 13,6ммоль). Суміші

дали реагувати при кімнатній температурі протягом ночі. Органічну фазу двічі промили водним гідроксидом натрію (1М, 30мл). Хроматографія на силікагелі з етилацетатом - толуолом (2:1). Вихід 2,26г, 56%.

1-(5-Гідроксис-3-піридил)-4-трет-бутоксикарбоніл-гомопіперазин Суміш гідрохлориду 1-(5-гідроксис-3-піридил)-гомопіперазину (15,5г, 58,1ммоль), трет-бутоксикарбонілангідриду (12,7г, 58,1ммоль), водного розчину гідрокарбонату натрію (1М, 290ммоль) та дихлорметану (290мл) перемішували протягом ночі. Органічну фазу відділяли та очищали Хроматографія на силікагелі, використовуючи 6% етанол та дихлорметан як елюент. Продукт виділено як масло. Вихід 8,17г, 48%.

1-(5-Етиніл-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (12J) Суміш 1-(5-етиніл-3-піридил)-4-трет-бутоксикарбоніл-гомопіперазину (0,13г, 0,43ммоль), трифлуороцтової кислоти (0,98г, 8,6ммоль) та дихлорметану (10мл) перемішували протягом 5 годин. Водний гідроксид натрію (1М, 15мл) додали, органічну фазу відділяли та водну фазу двічі екстрагували дихлорметаном (15мл). Хроматографія на силікагелі з дихлорметаном, метанолом та конц. аміаком (89:10:1) дала потрібну сполуку. Відповідну сіль отримали додаванням суміші діетилового етеру та метанолу (9:1) насиченої фумаровою кислотою. Вихід 30мг, 22%. Т.пл. 172,5-174,0°C.

1-(5-Етиніл-3-піридил)-4-трет-бутоксикарбоніл-гомопіперазин Суміш 1-[5-(3-метил-3-гідрокси-бутин-1-іл)-3-піридил]-4-трет-бутоксикарбоніл-гомопіперазину (0,40г, 1,1ммоль), 60% гідриду натрію (4,5мг, 0,11ммоль) та толуолу (10мл) перемішували протягом 3 годин при 110°C. Сиру суміш очищали хроматографією на силікагелі з етилацетатом:толуолом (3:1), одержавши потрібну сполуку. Вихід 0,13г, 3%.

1-[5-(3-Метил-3-гідрокси-бутин-1-іл)-3-піридил]-4-трет-бутоксикарбоніл-гомопіперазин Суміш 1-(5-трифлуорметансульфоніл-окси-3-піридил)-4-трет-бутоксикарбоніл-гомопіперазину (8,15г, 1,9ммоль), карбонату калію (0,66г, 4,8ммоль). Йодиду купруму(І) (37мг, 0,19ммоль), паладію на вугіллі (5%. 10мг), трифенілфосфіну (50мг, 0,19ммоль), хлориду літію (81мг, 1,9ммоль) та 1,2-диметоксietану (15мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. 2-Метил-3-бутин-2-ол (1,62г, 3,8ммоль) у 1,2-диметоксietані (30мл) додали до суміші, яку перемішували протягом ночі під зворотним холодильником. Сиру суміш профільтрували крізь броунмілерит та додали гідрохлоридну кислот (20мл, 2М) та толуол (30мл). Органічну фазу відділили, а суміш підлужували водним гідроксидом натрію і екстрагували етилацетатом (30мл). Суміш очищали хроматографією на силікагелі з етилацетатом:толуолом(3:1), отримавши потрібну сполуку. Вихід 0,40г, 58%.

1-(2-Хлор-5-метокси-3-піридил)-4-трет-бутоксикарбонілгомопіперазин та 1-(6-Хлор-5-метокси-3-піридил)-4-трет-бутоксикарбонілгомопіперазин Водний розчин гіпохлориту натрію (16,3мл, 8,14ммоль) додали до суміші 1-(5-метокси-3-піридил)-4-трет-бутоксикарбонілгомопіперазину (2,5г, 8,14ммоль) та диметилформаміду (185мл) при кімнатній температурі та перемішували 0,5 години при кімнатній температурі. Воду додали (300мл) та суміш двічі екстрагували діетиловим етером (200 мл). Суміш розділяли хроматографією на силікагелі з етилацетатом:толуолом (2:1). Потрібні сполуки елюювали у вищевказаному порядку, одержавши 2,0г та 0,5г відповідно. Загальний вихід 90%..

1-[5-(3-Нітрофеніл)-3-піридил]-4-трет-бутоксикарбонілгомопіперазин(13J) Суміш (5-трифлуорметансульфоніл-окси-3-піридил)-4-трет-бутоксикарбоніл-гомопіперазину (3,0г, 7,1ммоль). 1,3-пропандіолу (2,68г, 35,3ммоль), хлориду літію (0,90г, 21,2ммоль), карбонату калію (10,6мл, 2М), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (244мг, 0,21ммоль), 3-нітрофенілборонової кислоти (1,77г, 10,6ммоль) та 1,2-диметоксietану перемішували протягом 2 годин під зворотним холодильником. Водний гідроксид натрію додали. Суміш двічі екстрагували етилацетатом (40мл). Суміш розділяли хроматографією на силікагелі з петролеумом;етилацетатом, (2:1). Продукт виділено з кількісним виходом. Т.пл. 129-130°C.

1-(3-Нітрофеніл)-гомопіперазин фумарат (14J) Суміш 1-флуор-3-нітробензолу (10,0г, 71ммоль). та гомопіперазину (21,3г, 213ммоль) в діоксані (100мл) гріли під зворотним холодильником протягом 15 годин. Воду (100мл) додали та двічі екстрагували етилацетатом (100мл). Хроматографія на силікагелі з дихлорметаном, метанолом та конц. аміаком (89:10:1) дала потрібну сполуку. Вихід 0,69г, 4%. Відповідну сіль отримали додаванням суміші діетилового етеру та метанолу (9:1) насиченої фумаровою кислотою. Т.пл. 163,1-164,4°C.

1-(3-Амінофеніл)-гомопіперазин фумарат (15J) Суміш 1-(3-нітрофеніл)-гомопіперазину (2,4г, 12,2ммоль), паладію на вугіллі (0,25г, 5%) та етанолу (75мл) перемішували протягом 24 годин під воднем. Сиру суміш фільтрували через броунмілерит. Водний гідроксид натрію (50мл, 1М) додали та суміш двічі екстрагували діетиловим етером (50мл). Вихід 0,61г, 26%. Відповідну сіль отримали додаванням суміші діетилового етеру та метанолу (9:1), насиченої фумаровою кислотою. Т.пл. 165,4-167,7°C.

1-(3-Метоксифеніл)-гомопіперазин фумарат (16J) Суміш 3-броманізолу (10,0г, 53,4ммоль), гомопіперазину (10,7г, 106,9ммоль), трет-бутоксиду калію (10,6г, 106,9ммоль), тетра-кіс(трифенілфосфін)паладію(0) (62мг, 0,53ммоль) та 1,2-диметоксietану (100мл) перемішували протягом 1 години під зворотним холодильником, додали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (286мг, 0,247ммоль) та гідроксид натрію (1М, 100мл) і суміш двічі екстрагували етилацетатом (150мл). Хроматографія на силікагелі з дихлорметаном, метанолом та конц. аміаком (89:10:1) дала потрібну сполуку у формі основи. Вихід 0,79г, 7%. Відповідну сіль отримали додаванням суміші діетилового етеру та метанолу (9:1) насиченої фумаровою кислотою. Т.пл. 164,1-165,7°C.

1-(3-Гідроксифеніл)-гомопіперазин фумарат (17J) Трибромід бору (11,1г, 44,4ммоль) додали до суміші 1-(3-Метоксифеніл)-гомопіперазину (0,54г, 2,8ммоль) у дихлорметані (50мл) при -70°C, і дали реагувати при кімнатній температурі протягом ночі. Осаджені кристали фільтрували та очищали хроматографією на силікагелі з дихлорметаном, метанолом та конц. аміаком (89:10:1), одержавши потрібну сполуку у формі основи. Вихід 0,22г, 41%. Відповідну сіль отримали додаванням суміші діетилового етеру та метанолу (9:1) насиченої фумаровою кислотою. Т.пл. 165°C, зрозкл.

Загальний спосіб для 3-бром та 3-хлор-5- чи 6-алкоксипіридинів:

3-Бром-5-метоксипіридин Натрій (2,33г, 101,3ммоль) додали до метанолу (50мл) та дали прореагувати, суміш випарювали. Додали 3,5-дибромпіридин (20,0г, 84,4ммоль) та диметилсульфоксид (100мл). Суміш перемішували протягом 2 годин при 90°C. Гідроксид натрію (400мл, 1М) додали та суміш двічі екстрагували діетиловим етером (200мл). Хроматографія на силікагелі з дихлорметаном та 3% етанолом дала потрібну

сполуку. Вихід 10,6г. 67%. Т.пл. 30-32°C.

Загальний спосіб 3-бром та 3-хлор-5-арилпіридинів:

3-Бром-5-фенілпіридин Суміш 3,5-дибромпіридину (10,0г, 42,2ммоль), фенілборонової кислоти (4,6г, 38,0ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (1,45г, 1,25ммоль), карбонату калію (17,5г, 127ммоль), води (63мл) та 1,2-диметоксіетану (126мл) перемішували протягом ночі під зворотним холодильником. Водний гідроксид натрію (1М, 60мл) додали і двічі екстрагували діетиловим етером (100мл). Хроматографія на силікагелі з дихлорметаном дала потрібну сполуку. Вихід 6,1г. 68%, Т.пл. 42-44°C.

3-Бром-6-тіоетоксипіридин Суміш тіоетоксиду натрію (7,81г, 92,9ммоль), 2,5-дибромпіридину (20,0г, 84,4ммоль) та диметилсульфоксиду (100мл) перемішували протягом ночі при 20°C Гідроксид натрію (300мл, 1М) додали та суміш двічі екстрагували діетиловим етером (200мл). Хроматографія на силікагелі з дихлорметаном:петролейним ефіром, (1:2) як елюентом дала потрібну сполуку у формі масла. Вихід 16,8г, 85%.

3-Бром-5-тіоетоксипіридин Виготовлено відповідно 3-Бром-6-тіоетоксипіридину при 40°C. Потрібну сполуку отримали у формі масла.

Спосіб К

1-(6-Хлор-3-піридазиніл)-гомопіперазин фумарат (1К) Суміш 3,6-дихлорпіридазину (5,0г, 33,5ммоль), гомопіперазину (3,36г, 33,5ммоль) та 50мл толуолу перемішували протягом 0,5 годин під зворотним холодильником. Гідроксид натрію (50мл, 1М) додали та суміш тричі екстрагували етилацетатом (100мл). Хроматографія на силікагелі з дихлорметаном, метанолом та конц. аміаком (89:10:1) дала потрібну сполуку у формі основи. Вихід 2,2г, 31%. Відповідну сіль отримали додаванням суміші діетилового етеру та метанолу (9:1) насиченої фумаровою кислотою. Т.пл. 165-166°C.

1-(6-Феніл-3-піридазиніл)-гомопіперазин фумарат (2К) Виготовлено згідно зі способом К з 2-хлор-6-фенілпіридазину. Т.пл. 187-189°C.

1-(6-Хлор-2-піразиніл)-гомопіперазин фумарат (3К) Виготовлено згідно зі способом К з 2,6-дихлорпіразину. Т.пл. 180-181°C.

1-(3,6-Диметил-2-піразиніл)-гомопіперазин фумарат (4К) Виготовлено згідно зі способом К у відсутність розчиннику з 2-хлор-3,6-диметилпіразину при 130°C. Т.пл. 149-151°C.

1-(6-Метил-3-піридазиніл)-гомопіперазин фумарат (5К) Виготовлено згідно зі способом К у відсутність розчиннику при 130°C. з 3-хлор-6-метил-піридазину. Т.пл. 102-105°C.

1-(5-Трифлуорметил-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (6К) Виготовлено згідно зі способом К у відсутність розчиннику при 140°C протягом ночі з 3-хлор-5-трифлуорметилпіридину. Т.пл. 164-166°C.

1-(3-Хлор-2-хіноксалініл)-гомопіперазин фумарат (7К) Виготовлено згідно зі способом К у відсутність розчиннику при 130°C протягом 4 годин з 2,3-хлорхіноксаліну. Т.пл. 136,2-139,9°C.

1-(6-Бром-3-піридил)-гомопіперазин фумарат (8К) 1-(3-Піридил)-гомопіперазин (0,885г, 5,0ммоль) розчинили в ацетонітрилі (50мл). Додали N-бромсукцинімід (1,7г, 10,0ммоль), та суміш перемішували протягом 15 хвилин. Сиру суміш випарювали. Хроматографія на силікагелі з дихлорметаном, метанолом та конц. аміаком (89:10:1) дала потрібну сполуку у формі основи. Вихід 0,50г. 39%. Відповідну сіль отримали додаванням суміші діетилового етеру та метанолу (9:1) насиченої фумаровою кислотою. Т.пл. 164-166°C.

1-(6-Бром-3-піридил)-4-трет-бутоксикарбоніл гомопіперазин 1-(3-Піридил)-4-трет-бутоксикарбоніл гомопіперазин (25,0г, 90,1ммоль) розчинили в ацетонітрилі (400мл) та охолодили до 0°C. Додали N-бромсукцинімід (19,3г, 108,2ммоль) протягом 10 хвилин. Воду (400мл) додали та суміш двічі екстрагували діетиловим етером (200мл). Хроматографія на силікагелі з сумішшю петролеум:етилацетат (1:1) дала потрібну сполуку у формі основи. Вихід 18,7г, 58%.

1-(6-Хлор-3-піридил)-4-трет-бутоксикарбоніл гомопіперазин Розчин 1-(6-Бром-3-піридил)-4-трет-бутоксикарбоніл гомопіперазин (3,6г, 10ммоль) у тетрагідрофурані (200мл) охолодили при перемішуванні до -78°C. Трет-бутиллітій (14,7мл, 1,5М) в пентані додали протягом 10 хвилин, і перемішували 5 хвилин при -78°C. 1,3-Дихлор-5,5-диметилгідантоїн (1,97г, 10ммоль) додали невеликими порціями. Суміш перемішували протягом 0,5 хвилин. Водний гідроксид натрію додали (100мл, 4М) і дали реагувати при кімнатній температурі. Суміш двічі екстрагували діетиловим етером (100мл) Хроматографія на силікагелі з сумішшю петролеум:етилацетат (1:1) дала потрібну сполуку у формі основи. Вихід 1,7г, 55%.

1-(6-Хлор-3-піридил)-гомопіперазин (9К) Суміш 1-(6-хлор-3-піридил)-4-трет-бутоксикарбонілгомопіперазину (1,7г, 5,5ммоль), трифлуороцтової кислоти (4,5мл, 55ммоль) та дихлорметану при кімнатній температурі 1 години. Суміш випарювали. Хроматографія на силікагелі з сумішшю петролеум:етилацетат (1:1) дала потрібну сполуку у формі основи. Відповідну сіль отримали додаванням суміші діетилового етеру та метанолу (9:1) насиченої фумаровою кислотою. Т.пл. 165-167°C. Вихід 0,72г, 40%.

1-[6-(N-Піролідиніл)-3-піридил]-4-трет-бутоксикарбонілгомопіперазин Розчин 1-(6-Бром-3-піридил)-4-трет-бутоксикарбоніл гомопіперазин (0,71г, 2,0ммоль), піролідину (2,0г, 20ммоль), трет-бутоксиду калію (0,45г, 4,0ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (0,12г, 0,10ммоль) та 1,2-диметоксіетану перемішували протягом ночі під зворотним холодильником. Воду (40мл) додали та суміш двічі екстрагували етилацетатом (20мл) Хроматографія на силікагелі з сумішшю петролеум:етилацетат 1:1) дала потрібну сполуку у формі основи. Вихід 0,21г, 30%.

1-(6-феніл-3-піридил)-4-трет-бутоксикарбонілгомопіперазин (10К) 1-(6-Бром-3-піридил)-4-трет-бутоксикарбонілгомопіперазин (0,89г, 2,5ммоль), фенілборонову кислот (0,37г, 3,0ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,15г, 0,12ммоль), 1,2-диметоксіетан (50мл), карбонат калію (1,0г, 7,5ммоль) та воду (7,5мл) перемішували протягом ночі під зворотним холодильником. Воду (50мл) додали та суміш двічі екстрагували етилацетатом (40мл). Хроматографія на силікагелі з сумішшю петролеум:етилацетат 1:1) дала потрібну сполуку як масло. Вихід 0,83г. 94%.

1-(6-Бром-5-етокси-3-піридил)-4-трет-бутоксикарбонілгомопіперазин N-бромсукцинімід (2,7г, 15,2ммоль) додали до 1-(5-Етокс-3-піридил)-4-трет-бутоксикарбонілгомопіперазину (4,5г, 14,0ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 2 хвилин. Суміш промивали насиченим сульфідом натрію (100мл).

Хроматографія на силікагелі з сумішшю петролеум:етилацетат(1:1) дала потрібну сполуку у формі масла. Вихід 3,3г, 58%.

Спосіб L

1-(3-Піридазиніл)-гомопіперазин (1L) Суміш 1-(3-Хлор-6-піридазиніл)-гомопіперазину (5,56г, 26,1ммоль), паладію на вугіллі (2,1г, 10%) та етанолу (150мл) перемішували протягом ночі під воднем. Сирий продукт фільтрували крізь броунмілерит та випарювали. Хроматографія на силікагелі з дихлорметаном, метанолом та конц. аміаком (89:10:1) дала потрібну сполуку у формі основи. Вихід 2,78г. 60%. 185,0-186,9°C.

1-(2-Хіноксалініл)-гомопіперазин фумарат (2L) Виготовлено згідно зі способом L з 1-(9-хлор-2-хіноксалініл)-гомопіперазину Т.пл. 177-180°C.

N-(5-Метокси-3-піридил)-етилендіамін (3L) Натрій (4,98г, 216,7ммоль) додали до метанолу (100мл), та дали прореагувати, суміш випарювали. Додали 3,5-дихлорпіридин (25,0г, 166,7ммоль) та диметилсульфоксид (250мл). Суміш перемішували протягом ночі при 70°C. Водний гідроксид натрію (500мл, 1M) додали, та суміш двічі екстрагували діетиловим етером (500мл).

Сиру суміш перемішували разом з етилендіаміном (50,0г, 833,5ммоль), трет-бутоксидом калію (37,4г, 333,4ммоль) та 1,2-диметоксіетаном (500мл) під зворотним холодильником 4 години. Водний гідроксид натрію (1л, 1M) додали, та суміш п'ять разів екстрагували етилацетатом (500мл). Хроматографія на силікагелі з дихлорметаном, метанолом та конц. аміаком (89:10:1) дала потрібну сполуку у формі основи. Вихід 13,0г, 47%.

Спосіб M

1-(5-Метокси-3-піридил)-3-метил-імідазолідин фумарат (1M) Суміш N-(5-метокси-3-піридил)-етилендіаміну (0,76г, 4,5ммоль), мурашиної кислоти (6,3г, 136,4ммоль) та формальдегіду (4,1г, 136,4ммоль) перемішували протягом 2 годин під зворотним холодильником. Сиру суміш випарювали. Гідроксид натрію (50мл, 4M) додали та суміш екстрагували етилацетатом. Хроматографія на силікагелі з дихлорметаном, метанолом та конц. аміаком (89:10:1) дала потрібну сполуку у формі основи. Вихід 9,7г, 44%. Відповідну сіль отримали додаванням суміші діетилового етеру та метанолу (9:1) насиченої фумаровою кислотою. Т.пл. 139-142°C.

1-(5-Метокси-3-піридил)-метил-1,3-діазациклогексан фумарат (2M) Виготовлено згідно зі способом M з N-(5-метокси-3-піридил)-1,3-пропілен-діаміну. Т.пл. 149-151°C.