



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101979** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)

C07D 471/08 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

A61K 31/529 (2006.01)

A61P 25/00

A61P 29/00

A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2011 00370	(72) Винахідник(и): Бароні Марко (FR), Боно Франсуаз (FR), Дельбарі-Госсар Сандрін (FR)
(22) Дата подання заявки: 12.06.2009	(73) Власник(и): САНОФІ-АВЕНТИС, 174 avenue de France, F-75013 Paris, France (FR)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 27.05.2013	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 0803299	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2005054229 (A1), 16.06.2005 WO 2005054227 (A1), 16.06.2005 WO 03104225 (A1), 18.12.2003
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 13.06.2008	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: FR	
(41) Публікація відомостей про заявку: 11.04.2011, Бюл.№ 7	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.05.2013, Бюл.№ 10	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/FR2009/051118, 12.06.2009	

(54) ПОХІДНІ (ПІПЕРАЗИНІЛ МІСТОЧКОВИЙ)-1-АЛКАНОНУ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ІНГІБІТОРІВ P75

(57) Реферат:

Даний винахід стосується похідних ((феніл)-3,6-дигідропіридин-1-іл)-(місточковий піперазиніл)-1-алканону і ((феніл)-2,5-дигідропірол-1-іл)-(місточковий піперазиніл)-1-алканону загальної формули (I), де A, B, m, W, n і R5 мають ті ж значення, що вказані в п. 1, а також способу отримання і їх застосування в медицині.

UA 101979 C2

Об'єктом даного винаходу є похідні ((феніл)-3,6-дигідропіперидин-1-іл)-(місточковий піперазиніл)-1-алканону і ((феніл)-2,5-дигідропірол-1-іл)-(місточковий піперазиніл)-1-алканону, отримання і їх застосування в терапії.

5 Сполуки згідно з даним винаходом мають спорідненість до рецептора $p75^{NTR}$ нейротрофінів.

Нейротрофіни належать до сімейства протеїнів, біологічним ефектом яких є, зокрема, виживання і диференціювання клітин.

10 Рецептор $p75^{NTR}$, рецептор всіх нейротрофінів, є трансмембранним глікопротеїном з рецепторного сімейства фактора некрозу пухлин (TNF, англійською Tumour Necrosis Factor) (W.J. Friedman et L.A. Greene, Exp. Cell. Res., 1999,253, 131-142). Рецептор $p75^{NTR}$ експресується в різних типах клітин і має декілька біологічних функцій: з одного боку, модуляція спорідненості нейротрофінів до рецепторів тирозинкінази (trk); з іншого боку, у відсутність trk, індукція сигналу загибелі клітин апоптозом. Разом з тим попередники нейротрофінів, пронеуротрофіни, здатні фіксуватися на $p75^{NTR}$ з високою спорідненістю і розглядаються як 15 потужні індуктори апоптозу, що залежать від $p75^{NTR}$ в нейронах і деяких клітинних штамах.

У численних роботах показано, що на рівні центральної нервової системи апоптоз виявляється в різних патологіях, таких як боковий аміотрофічний склероз, розсіяний склероз, хвороба Альцгеймера, Паркінсона і Гентінгтона і пріонні захворювання. Відомо також, що 20 $p75^{NTR}$ надекспресується при різних типах нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера і боковий аміотрофічний склероз (ALS) (Longo F.M. et al., Curr. Alzheimer Res. 2007; 4: 503-506; Lowry K.S. et al., Amyotroph. Lateral. Scler. Other. Motor. Neuron. Disord. 2001;2: 127-34).

Результати досліджень вказують на те, що $p75^{NTR}$ можуть відігравати переважну роль в механізмах, що приводять до загибелі нейронів в результаті пост-ішемічного апоптозу (P.P. Roux et al., J. Neurosci., 1999, 19, 6887-6896).

Результати досліджень (V. Della-Bianca et al., J. Biol. Chem., 2001, 276: 38929-33), (S. Rabizadeh et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1994,91 10703-10706) підтверджують гіпотезу, згідно з якою $p75^{NTR}$ може відігравати важливу роль в загибелі нейронів, викликаний інфекційним 30 пріонним білком (заразна губкоподібна енцефалопатія) або білком бетаамілоїдом (хвороба Альцгеймера).

Рецептор $p75^{NTR}$ зв'язаний також з рецептором білка Nogo і бере участь в сигналізації інгібіторних ефектів цих білків мієліну при осьовому рості. Тому рецептор $p75^{NTR}$ відіграє головну роль в регулюванні пластичності нейронів і у взаємодіях нейрони-глія і, таким чином, є 35 переважною терапевтичною мішенню для сприяння відновленню нервових клітин.

Було зроблене припущення, що крім нервової системи і нейродегенеративних захворювань $p75^{NTR}$ може відігравати роль в серцево-судинних захворюваннях, таких як атеросклероз і ішемія міокарда (M.L. Bochaton-Pialat et al., Am. J. Pathol., 1995,146, 1-6; H. Perlman, Circulation, 1997,95, 981-987). У недавніх роботах відмічалось збільшення експресії $p75^{NTR}$ і нейротрофінів і масивного апоптозу в захворюваннях атеросклерозом.

40 У ряді робіт вказано також на те, що $p75^{NTR}$ є медіатором запалення (Rihl M. Et al., Ann. Rheum Dis. 2005; 64(11):1542-9; Raychaudhuri S.P. et al., Prog. Brain. Res. 2004;146: 433-7, Tokuoka S. et al., Br.J. Pharmacol. 2001, 134: 1580-1586).

$p75^{NTR}$ грає також вирішальну роль в біології пухлини.

Відомо, що численні сполуки взаємодіють з системою trkA/NGF/ $p75^{NTR}$ або мають активність типу NGF (фактор росту нервів, англійською nerve growth factor). Так, в заявці на патент WO 00/59893 описані похідні заміщених піримідинів, що мають активність типу NGF і/або що збільшують активність NGF на клітинах PC12.

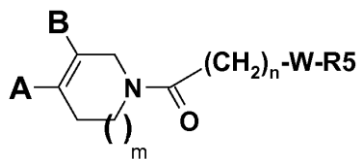
У заявці на патент WO03/104225 описані сполуки, що мають спорідненість до рецепторів $p75^{NTR}$. Ці сполуки сильно метаболізуються і виявляють високий ступінь інгібування гену hERG 50 (the human Ether a go-go Related Gene).

Ген hERG кодує білок Kv11.1. іонного K⁺-каналу. Цей білок відомий своїм внеском в електричну активність серця. Коли потужність каналу, що проводить електричний струм через клітинну мембрану, інгібується дією ліків, це може привести до потенційно смертельного захворювання, що іменується QT синдромом. Деякі лікарські засоби інгібували цей білок, 55 створюючи ризик раптової смерті, як небажаний побічний ефект. Це привело до того, що інгібування hERG стало центральною проблемою як в регулюванні лікарських засобів, так і в їх розробці (Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M (March 2006). "hERG potassium channels and cardiac arrhythmia". Nature 440 (7083): 463-9).

Об'єктом даного винаходу є нові сполуки, що мають спорідненість до рецепторів $p75^{NTR}$ і що 60 не призводять до небажаних наслідків через сильний метаболізм і сильне інгібування hERG, як

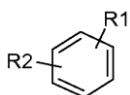
сполуки попереднього рівня техніки. Таким чином, винахід має перевагу при розробці нових лікарських засобів.

Об'єктом даного винаходу є сполуки, що відповідають формулі (I):



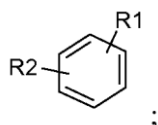
де:

- m дорівнює 0 або 1;
- A означає:

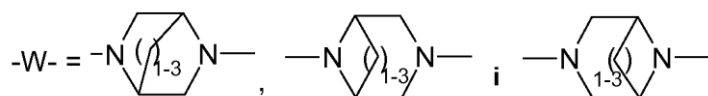


i B означає атом водню або

A означає атом водню i B означає:



- W означає азотвмісний гетероцикл, вибраний з:



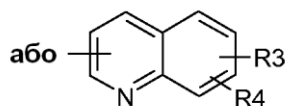
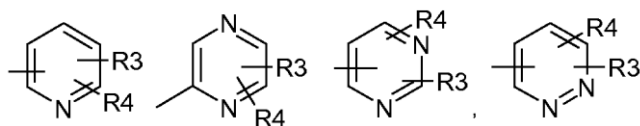
- 1-3 означає 1, 2 або 3;

- n дорівнює 1 або 2;

- R¹ означає атом галогену, (C₁-C₄)алкіл, трифторметил, (C₁-C₄)алкокси або трифторметокси;

- R² означає атом водню, атом галогену, (C₁-C₄)алкіл, трифторметил, (C₁-C₄)алкокси, трифторметокси, COOR або CONH₂;

- R⁵ означає групу формули:



де R₃ і R₄, що знаходяться в будь-якому з вільних положень, незалежно означають атом водню, атом галогену, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алкокси, трифторметил, трифторметокси, ціано, COOH, COOалкіл, CONH₂, CONR₆R₇ або NHCOR;

- R, R₆ і R₇ означають (C₁-C₆)алкіл.

Сполуки формули (I) можуть містити один або декілька асиметричних атомів вуглецю. Отже, вони можуть існувати в формі енантіомерів або діастереоізомерів. Ці енантіомери,

діастереоізомери, а також їх суміші, в тому числі рацемічні суміші, становлять частину даного винаходу.

Сполуки формули (I) можуть існувати у вигляді основ або солей приєднання з кислотами. Такі солі приєднання становлять частину даного винаходу.

Ці солі можуть бути отримані з фармацевтично прийнятними кислотами, але солі інших кислот, що підходять, наприклад, для очищення або виділення сполук формули (I), також становлять частину даного винаходу.

У рамках даного винаходу мають на увазі:

- під атомом галогену: фтор, хлор, бром або йод;

- під алкілом: насичену аліфатичну групу, лінійну або розгалужену. Як приклад можна назвати (C₁-C₄)алкіл, який може являти собою метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, трет-бутіл;

- під фторалкілом: алкіл, в якому один або декілька атомів водню заміщені атомом фтору;

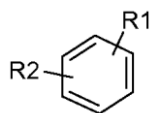
- під перфторалкілом: алкіл, в якому всі атоми водню заміщені атомом фтору, наприклад, трифторалкілом;

- під алкокси: О-алкіл, де алкіл має значення, визначене вище.

Серед сполук формули (I), об'єктів даного винаходу, інша група складається із сполук формули (I), де:

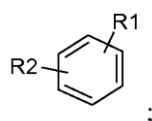
- m дорівнює 0 або 1;

- A означає:

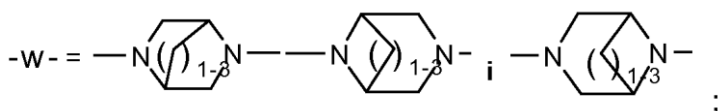


i В означає атом водню

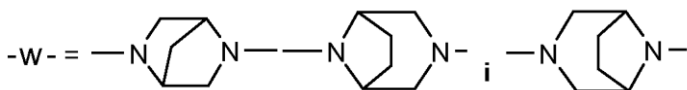
A означає атом водню i В означає:



- W означає групу формули:



або ж

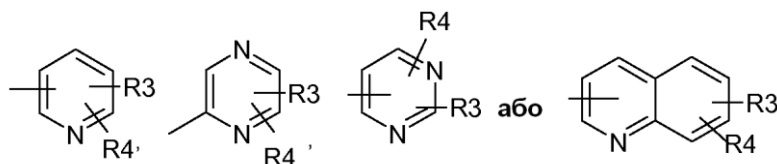


- n=1 або 2; або ж n=1;

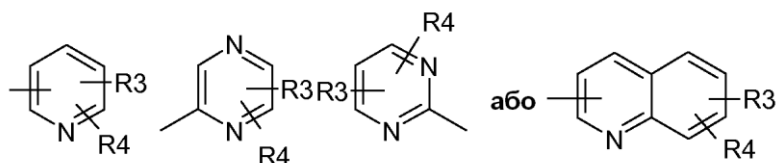
- R1 означає атом галогену або трифторметил;

- R2 означає атом водню, трифторметил, COOR або CONH₂;

- R5 означає групу формули:



- R3 або R4 незалежно означають атом водню, галоген, трифторметил, CONH₂, COOH або NHCOCH₃; або ж



5

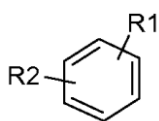
- R3 означає атом водню, галоген, радикал трифторметил, CONH₂, COOH або NHCOCH₃ і R4 означає атом водню;

у вигляді основи або солі приєднання з кислотою.

Серед сполук формули (I), об'єктів даного винаходу, інша група складається із сполук формули (I), де:

- m дорівнює 1;

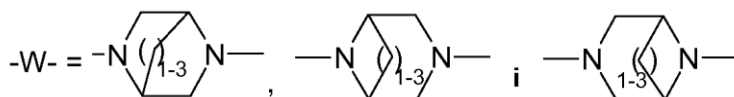
- A означає:



15

i В означає атом водню;

- W означає азотвмісний гетероцикл, вибраний з:



20

- 1-3 означає 1, 2 або 3;

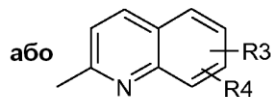
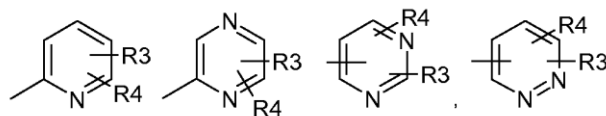
- n дорівнює 1 або 2;

- R1 означає атом галогену, (C₁-C₄)алкіл, трифторметил, (C₁-C₄)алкокси або трифторметокси;

25

- R2 означає атом водню, атом галогену, (C₁-C₄)алкіл, трифторметил, (C₁-C₄)алкокси або трифторметокси;

- R5 означає групу формули:



30

де R3 і R4, що знаходяться в будь-якому з вільних положень, незалежно означають атом водню, атом галогену, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алкокси, трифторметил, трифторметокси, ціано, групу COOH або COOалкіл.

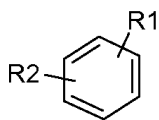
у вигляді основи або солі приєднання з кислотою.

35

Серед сполук формули (I), об'єктів даного винаходу, інша група складається із сполук формули (I), де:

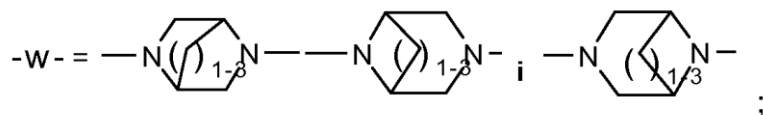
- m дорівнює 1;

- A означає:

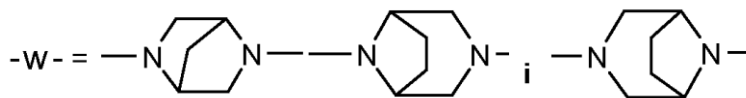


i В означає атом водню;
- W означає групу формули:

5



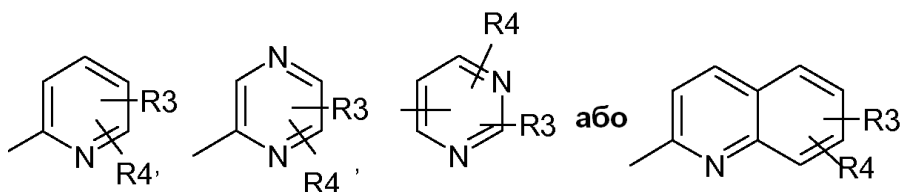
або ж



10

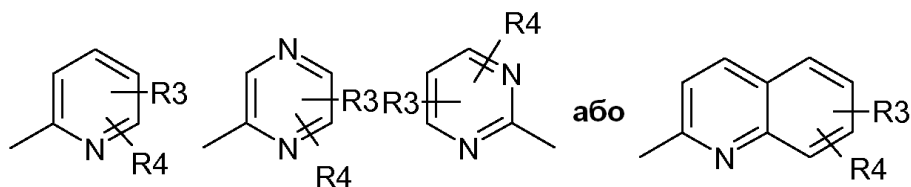
- n=1 або 2; або n=1;
- R1 означає атом водню або трифторметил;
- R2 означає атом водню, атом галогену або трифторметил;
- R5 означає групу формули:

15



- R3 або R4 незалежно означають атом водню, атом галогену або трифторметил; або ж

20



- R3 означає атом водню, галогену або трифторметил і R4 означає атом водню;
у вигляді основи або солі приєднання з кислотою.

25

Серед сполук формули (I), об'єктів даного винаходу, можна особливо назвати наступні сполуки:

Сполука №1: 1-[4-(3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[8-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил]етанон;

30

Сполука №2: 1-[4-(4-хлорфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-(8-піримідин-2-іл-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил)етанон;

Сполука №3: 2-(3-піразин-2-іл-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-[4-(3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;

Сполука №4: 2-(8-піримідин-2-іл-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил)-1-[4-(3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;

35

Сполука №5: 1-[4-(3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[3-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-8-ил]етанон;

Сполука №6: 2-(8-піридин-2-іл-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил)-1-[4-(3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;

- Сполука №7: 1-[4-(4-хлорфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[8-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил]етанон;
- Сполука №8: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[8-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил]етанон;
- 5 Сполука №9: 2-(8-хінолін-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил)-1-[4-(3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;
- Сполука №10: 1-[4-(4-хлорфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[3-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-8-ил]етанон;
- Сполука №11: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил]етанон;
- 10 Сполука №12: 2-[8-(5-бромпіримідин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил)-1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;
- Сполука №13: 1-[4-(3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[5-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-2,5-діаза-біцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етанон;
- 15 Сполука №14: 1-[4-(4-хлорфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[5-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-2,5-діаза-біцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етанон;
- Сполука №15: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[5-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-2,5-діаза-біцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етанон;
- Сполука №16: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-(5-піридин-2-іл)-2,5-діаза-біцикло[2.2.1]гепт-2-ил)етанон;
- 20 Сполука №17: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[5-(5-фторпіримідин-2-іл)-2,5-діаза-біцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етанон;
- Сполука №18: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[9-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-3,9-діаза-біцикло[3.3.1]нон-3-ил]етанон;
- 25 Сполука №19: 2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил)-1-[4-(4-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;
- Сполука №20: 1-[4-(3-хлорфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил]етанон;
- Сполука №21: 2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил)-1-[4-(3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;
- 30 Сполука №22: 1-[4-(4-хлорфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил]етанон;
- Сполука №23: 1-[4-(3,5-біс-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил]етанон;
- 35 Сполука №24: 2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил)-1-(4-м-толіл-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл)етанон;
- Сполука №25: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[8-(піримідин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил]етанон;
- Сполука №26: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[3-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-8-ил]етанон;
- 40 Сполука №27: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-(8-піридин-3-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил)етанон;
- Сполука №28: Метилловий ефір 6-(3-{2-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-оксоетил}-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-8-ил)нікотинової кислоти;
- 45 Сполука №29: 6-(3-{2-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-оксоетил}-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-8-ил)нікотинової кислоти;
- Сполука №30: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[8-(6-трифторметилпіридин-3-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил]етанон;
- Сполука №31: 2-[8-(5-хлорпіридин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил)-1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;
- 50 Сполука №32: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-(8-хінолін-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил)етанон;
- Сполука №33: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[8-(5-фторпіридин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил]етанон;
- 55 Сполука №34: 2-[8-(6-хлорпіридин-3-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил)-1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;
- Сполука №35: 1-[4-(3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[8-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил]етанон;
- Сполука №36: Етиловий ефір 6-(3-{2-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-оксоетил}-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-8-ил)нікотинової кислоти;
- 60

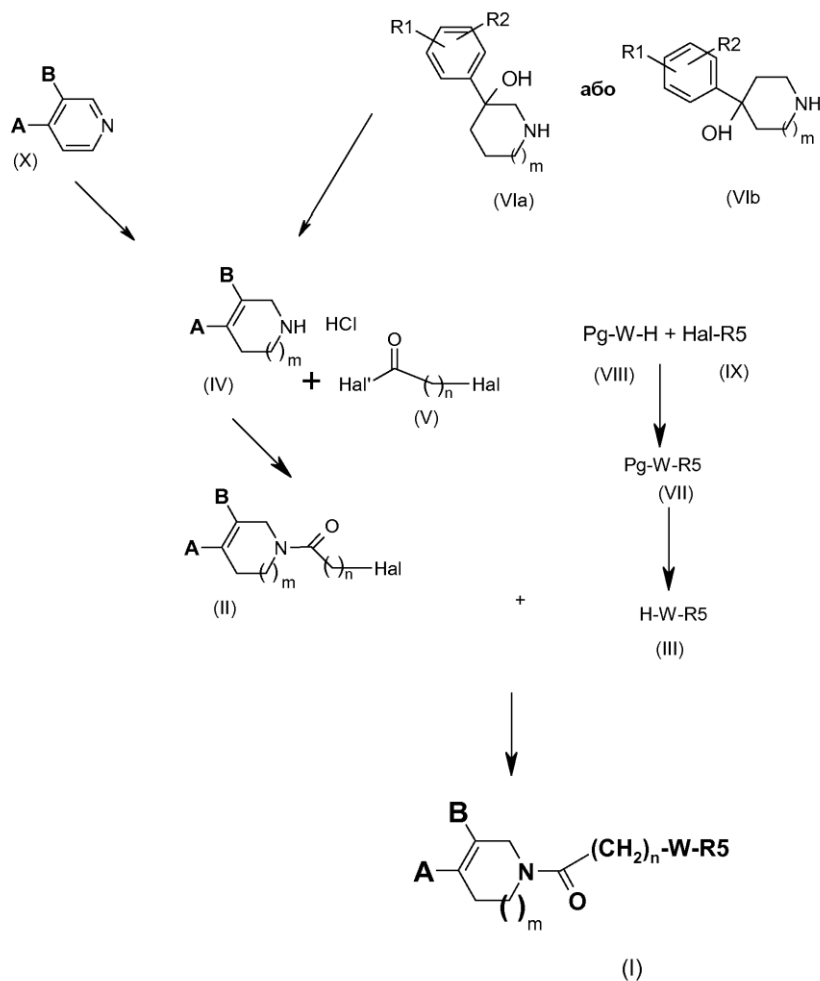
- Сполука №37: 2-(8-піразин-2-іл-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил)-1-[4-(3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;
- Сполука №38: 2-(8-піримідин-4-іл-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил)-1-[4-(3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;
- 5 Сполука №39: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-(8-піразин-2-іл-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил)етанон;
- Сполука №40: 2-(8-піразин-2-іл-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил)-1-[4-*m*-толіл-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;
- Сполука №41: Метилловий ефір 2-(3-{2-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-оксоетил}-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-8-ил)піримідин-5-карбонової кислоти;
- 10 Сполука №42: 2-(3-{2-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-оксоетил}-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-8-ил)піримідин-5-карбонова кислота;
- Сполука №43: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-3-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил]пропан-1-он;
- 15 Сполука №44: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[5-(5-фторпіримідин-2-іл)-2,5-діаза-біцикло[2.2.2]окт-2-ил]етанон;
- Сполука №45: 2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил]-1-[4-(3-метоксифеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;
- Сполука №46: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[5-(6-трифторметилпіридазин-3-іл)-2,5-діаза-біцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етанон;
- 20 Сполука №47: 2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил]-1-[3-(3-трифторметил-4-хлорфеніл)-2,5-дигідропірол-1-іл]етанон;
- Сполука №48: 6-(3-{2-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-оксоетил}-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-8-ил)нікотинамід;
- 25 Сполука №49: 2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил]-1-[4-(2,3-дихлорфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;
- Сполука №50: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[8-(6-фторпіридин-3-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил]етанон;
- Сполука №51: 2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил]-1-[5-(3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;
- 30 Сполука №52: 2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил]-1-[3-(3-трифторметилфеніл)-2,5-дигідропірол-1-іл]етанон;
- Сполука №53: Метилловий ефір 3-(1-{2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетил}-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)бензойної кислоти;
- 35 Сполука №54: 2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил]-1-[5-(2-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;
- Сполука №55: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-(8-піримідин-5-іл-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил)етанон;
- Сполука №56: 2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил]-1-[4-(3-трифторметоксифеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;
- 40 Сполука №57: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[5-(6-трифторметилпіридазин-3-іл)-2,5-діаза-біцикло[2.2.2]окт-2-ил]етанон;
- Сполука №58: N-[6-(3-{2-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-оксоетил}-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-8-ил)піридин-3-іл]ацетамід;
- 45 Сполука №59: 2-[8-хінолін-3-іл-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил]-1-[4-(3-трифторметил-4-хлорфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон

у вигляді основи або солі приєднання з кислотою.

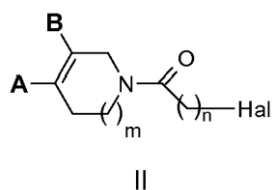
Далі під «захисною групою Рg» мають на увазі групу, яка дозволяє, з одного боку, під час синтезу захистити таку реакційноздатну групу, як гідрокси або амін, і, з іншого боку, відновити цілком реакційноздатну групу в кінці синтезу. Приклади захисних груп, а також способи захисту і видалення захисту наведені в Protective Groups in Organic Synthesis, Green et al., 2nd Edition (John Wiley & Sons., New York).

Відповідно до даного винаходу можна отримати сполуку загальної формули (I) згідно з наступним способом.

Схема 1



Більш конкретно, спосіб отримання сполук загальної формули (I), де A, B, m, n, W, R^5 мають
 5 значення, визначені вище, включає взаємодію сполуки формули (II):



де A, B, m, n мають ті самі значення, що і в загальній формулі (I), і Hal означає атом
 10 галогену, наприклад, хлор,
 із сполуками загальної формули (III):

H-W-R⁵ (III),

де W і R^5 мають ті самі значення, що і для загальної формули (I), згідно з способами,
 відомими фахівцеві в даній галузі, наприклад, в присутності основи, в розчиннику, описаному в
 15 WO 03/104225. Так, як приклад можна назвати такі органічні основи, як триетиламін, N,N-
 діізопропіламін, діізопропілетиламін (DPEA) або N-метилморфолін, або карбонати або
 бікарбонати лужного металу, такі як карбонат калію, карбонат натрію або бікарбонат натрію, у
 відсутність або в присутності йодиду лужного металу, такого як йодид калію або йодид натрію.
 Реакцію проводять в такому розчиннику, як ацетонітрил, N,N-диметилформамід (ДМФ), N-
 метилпіродинон, толуол або пропан-2-ол, в інтервалі температур від кімнатної до температури
 20 кипіння розчинника. Під кімнатною температурою мають на увазі температуру від 5 до 25°C.

Наприклад, реакцію можна провести в присутності бікарбонату натрію, йодиду натрію в такому розчиннику, як ДМФ.

У сполуках загальної формули (I), отриманих таким чином, R, R¹, R², R³, R⁴, R⁶ і R⁷ можна міняти за допомогою реакцій, що звичайно використовуються фахівцем, як, наприклад, шляхом гідролізу складноефірної групи для отримання карбоксильної групи.

Як правило, солі приєднання з кислотою сполук загальної формули (I) можуть бути отримані додаванням відповідної кислоти, такої як соляна, бромистоводнева, щавлева кислота.

У разі необхідності сполуки формули (III) у вигляді їх солей можуть бути отримані з відповідних сполук формули (VII):

Pg-W-R5 (VII),

де W і R5 мають значення, визначені в формулі (I), і Pg означає захисну групу атома азоту W. Переважно, Pg означає групу бензил, і видалення захисту здійснюється класичними способами, добре відомими фахівцеві, наприклад, каталітичним гідруванням на Pd/C або обробкою хлорформіатами, потім гідролізом в кислому середовищі.

Сполуки формули (VII) можуть бути отримані із сполук формули (VIII):

Pg-W-H (VIII)

і (IX):

Hal-R5 (IX),

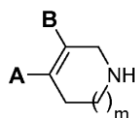
де Pg, W, R5 мають значення, визначені вище, і Hal означає атом водню, переважно, хлору.

Цю реакцію проводять, як правило, в тих же умовах, що і реакцію отримання сполук формули (I) із сполук формули (II) і (III).

В альтернативному варіанті сполуки формули (III) можуть бути отримані поєднанням Бухвальда в присутності заздалегідь вибраного каталізатора паладію і фосфіну, використовуючи як розчинники інертні розчинники, такі як толуол або ксилол, при температурі в інтервалі між кімнатною температурою і 110°C.

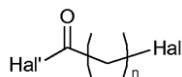
Приклади таких реакцій описані в експериментальній частині.

Сполуки формули (II) можуть бути отримані взаємодією відповідної сполуки формули (IV):



(IV)

де A, B, m мають значення, визначені в загальній формулі (I); у разі необхідності, у вигляді солі приєднання з кислотою, і сполуки формули (V):



(V)

де Hal і n мають значення, визначені для формули (II), і Hal' означає атом галогену, ідентичний або що відрізняється від Hal. Переважно, Hal' означає атом хлору.

Цю реакцію проводять, як правило, в присутності основи, такої як триетиламін, N,N-діізопропілетиламін або N-метилморфолін, в такому розчиннику, як дихлорметан, хлороформ, тетрагідрофуран, діоксан або суміш цих розчинників, при температурі в інтервалі від 0°C до кімнатної температури. Сполуки формули (V), як правило, комерційно доступні.

У разі необхідності сполуки формули (IV) у вигляді солі приєднання з кислотою, можуть бути отримані із сполук формули (VI)(a) або (b):

Скорочення, що використовуються для характеристики сигналів, наступні: s=синглет, bs=широкий синглет, m=мультиплет, bm=широкий мультиплет, d=дублет, bd=широкий дублет, t=триплет, q=квадруплет.

* = що не інтегрується через інтерференцію з широким піком, що виникає через воду.

5 ** = що не інтегрується через інтерференцію з широким піком, що виникає через розчинник RMN.

2Xm = 2 частково накладені один на одного мультиплети.

HPLC проводили з допомогою системи ThermoElectron LCQ Deca XP Max, забезпеченої детектором для мас-спектрометрії на іонних пастках, а також детектором з діодним стержнем.

10 Умови аналізу шляхом рідинної хроматографії, пов'язаної з мас-спектрометрією (LC/UV/MS), наступні:

- хроматографічна система А

- Елюент А = H₂O + 0,01% TFA

- Елюент В = CH₃CN

15 - Градієнт від 98% А до 95% В за 10 хвилин, потім елюювання 95% В протягом 5 хвилин.

- Витрата 0,5 мл/хвилину; температура 40°C

- уприскування 2 мкл розчину 0,1 мг/мл в суміші з CH₃CB:H₂O=9:1

- хроматографічна система В

- Елюент А = H₂O + 0,05% TFA

20 - Елюент В = CH₃CN + 0,035% TFA

- Градієнт від 98% А до 95% В за 12 хвилин, потім елюювання 95% В протягом 3 хвилин.

- Витрата 0,7 мл/хвилину; температура 40°C

- Уприскування 2 мкл розчину 0,1 мг/мл в суміші з CH₃CN:H₂O=9:1

- хроматографічна система С

25 - Елюент А = буфер ацетат амонію 5 мМ рН 6,5

- Елюент В = CH₃CN

- Градієнт від 98% А до 95% В за 10 хвилин, потім елюювання 95% В протягом 5 хвилин.

- Витрата 0,5 мл/хвилину; температура 40°C

- Уприскування 2 мкл розчину 0,1 мг/мл в суміші з CH₃CN:H₂O=9:1

30 - хроматографічна система D

- Елюент А = H₂O + 0,005% TFA

- Елюент В = CH₃CN

- Градієнт від 95% А до 90% В за 17 хвилин, потім елюювання 90% В протягом 5 хвилин.

- Витрата 0,3 мл/хвилину; температура 30°C

35 - Уприскування 2 мкл розчину 0,1 мг/мл в суміші з CH₃CN:H₂O=9:1

- хроматографічна система Е

- Елюент А = буфер ацетат амонію 5 мМ рН 6,5

- Елюент В = CH₃CN

- Градієнт від 95% А до 90% В за 17 хвилин, потім елюювання 90% В протягом 5 хвилин.

40 - Витрата 0,3 мл/хвилину; температура 30°C

- Уприскування 2 мкл розчину 0,1 мг/мл в суміші з CH₃CN:H₂O=9:1

- хроматографічна система F

- Елюент А = H₂O + 0,005% TFA

- Елюент В = CH₃CN

45 - Градієнт від 95% А до 90% В за 22 хвилин, потім елюювання 90% В протягом 7 хвилин.

- Витрата 0,3 мл/хвилину; температура 40°C

- Уприскування 2 мкл розчину 0,1 мг/мл в суміші з CH₃CN:H₂O=9:1

- хроматографічна система G

- Елюент А = H₂O + 0,01% TFA

50 - Елюент В = CH₃CN

- Градієнт від 80% А до 60% В за 15 хвилин, потім від 60% А до 100% В за 5 хвилин, потім елюювання 100% В протягом 5 хвилин.

- Витрата 0,4 мл/хвилину; температура 40°C

- Уприскування 2 мкл розчину 0,1 мг/мл в суміші з CH₃CN:H₂O=9:1

55 - хроматографічна система H

- Елюент А = H₂O + 0,01% TFA

- Елюент В = CH₃CN

- Градієнт від 80% А до 95% В за 19 хвилин, потім елюювання 95% В протягом 3 хвилин.

- Витрата 0,5 мл/хвилину; температура 40°C

60 - Уприскування 2 мкл розчину 0,1 мг/мл в суміші з CH₃CN:H₂O=9:1

Продукти виявлені в УФ при 220 нм.

Використовувані колонки C18 з гранулометриєю від 2 до 4 мкм, переважно 3,5 мкм.

Мас-спектрометричний розділ:

- Тип іонізації: позитивне електророзпилення (ESI+)

5 - Сканування від 100 до 1200 а.о.м.

Хроматографію в тонкому шарі проводили на пластинках ССМ з силікагелем Merck Silica gel 60. Силікагель для хроматографії на колонці з миттєвим випаровуванням постачається на ринок фірмою Biotage.

Всі розчинники, що використовуються, мають чистоту «reagent grade» або «HPLC grade».

10 Отримання продукту 1

Гідрохлорид 2-[8-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октану

Завантажують 0,9 г 2-хлор-5-(трифторметил)піридин (IX), 1 г 1-бензил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октану, 0,75 г карбонату калію і 0,33 г NaI в 8 мл ДМФ. Реакцію проводять в мікрохвильовому ініціаторі Biotage® протягом 30 хв. при 160°C. Потім виливають в розчин, насичений хлоридом натрію, і екстрагують етилацетатом. Органічну фазу сушать над Na₂SO₄, фільтрують і упарюють у вакуумі. Виділяють 1,5 г маслянистої речовини, яку очищають хроматографією з миттєвим випаровуванням на колонці Biotage® з використанням елюенту циклогексан 98/етилацетат 2. Виділяють 440 мг світлого масла. 0,44 г сполуки, отриманої на попередній стадії, гідрують при 45°C при атмосферному тиску протягом 4 годин в 20 мл етанолу, 2 мл ізопропанол.HCl, в присутності 0,14 г Pd/C 10%. Фільтрують, упарюють у вакуумі і виділяють 350 мг основного продукту у вигляді твердої білої речовини.

Отримання продукту 2

Гідрохлорид 2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октану

Завантажують 1,44 г 2-хлор-5-фторпіримідину, 2,2 г 1-бензил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октану, 25 1,7 г карбонату калію і 0,73 г NaI в 27 мл N-метилпіролідону. Нагрівають при 110°C протягом 5 годин. Потім виливають у водний розчин, насичений хлоридом натрію, і екстрагують етилацетатом. Органічну фазу сушать над Na₂SO₄, фільтрують і упарюють у вакуумі. Виділяють 3,2 г маслянистої речовини, яку очищають хроматографією з миттєвим випаровуванням на колонці Biotage® з використанням елюенту циклогексан 95/етилацетат 5. Виділяють 1,4 мг 30 твердої білої речовини, яку розчиняють в 35 мл 1,2-дихлоретану. При 0°C додають 0,72 мг 1-хлоретилхлорформіату і залишають перемішуватися в потоці азоту протягом 10 хвилин при 0°C і потім протягом 3 годин при 85°C. Розчинник випарюють і додають 35 мл метанолу. Нагрівають протягом 30 хвилин при температурі утворення флегми. Випарюють розчинник і осад обробляють ізопропанолом. Отримують білу тверду речовину, яку фільтрують, і виділяють 900 35 мг основного продукту. Т.пл. 236-239°C.

Отримання продукту 3

Гідрохлорид 2-[8-(3-піридин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октану

Завантажують 0,39 г 3-бромпіридину, 1 г 1-бензил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октану, 0,07 г 40 ацетату паладію, 0,34 г трет-бутоксиду натрію і 0,06 г три-трет-бутилфосфіну в 8 мл о-ксилолу. Нагрівають при 120°C протягом 6 годин. Фільтрують через целіт і упарюють розчинник. Виділяють 1,3 г маслянистої речовини, яку очищають хроматографією з миттєвим випаровуванням на колонці Biotage® з використанням елюенту циклогексан 6/етилацетат 4. Виділяють 700 мг світлого масла. Сполуку, отриману на попередній стадії, гідрують при 40°C 45 при атмосферному тиску протягом 4 годин в 29 мл етанолу, 2 мл ізопропанолу.HCl, в присутності 0,35 г Pd/C 10%. Фільтрують, упарюють у вакуумі і виділяють 500 мг основного продукту у вигляді світлої твердої речовини.

Отримання продукту 4

Гідрохлорид метилового ефіру 3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил-нікотинової кислоти

Завантажують 0,42 г метил 6-хлорнікотинату (IX), 0,5 г 1-бензил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октану, 0,4 г карбонату калію і 0,17 г NaI в 7 мл N-метилпіролідону. Нагрівають 50 протягом 7 годин при 110°C. Потім виливають у водний розчин, насичений хлоридом натрію, і екстрагують етилацетатом. Органічну фазу сушать над Na₂SO₄, фільтрують, упарюють у вакуумі. Виділяють 1,1 г маслянистої речовини, яку очищають хроматографією з миттєвим випаровуванням на колонці Biotage® з використанням елюенту циклогексан 8/етилацетат 2. 55 Виділяють 520 мг світлого масла. Продукт, отриманий на попередній стадії, гідрують при 40°C при атмосферному тиску протягом 2 годин в 20 мл етанолу, 2 мл ізопропанолу.HCl, в присутності 0,22 г Pd/C 10%. Фільтрують, упарюють у вакуумі і виділяють 440 мг основного продукту у вигляді білої твердої речовини.

Отримання продукту 5

60 Гідрохлорид 4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину

У колбу, забезпечену механічною мішалкою, завантажують 50 г 4-(3-трифторметилфеніл)-4-піперидинолу в 377 мл води і 514 мл концентрованої соляної кислоти. Залишають нагріватися із зворотним холодильником протягом 5 годин, потім охолоджують до кімнатної температури. Випадає білий осад. Осад фільтрують на воронці Бюхнера і сушать в сушильній шафі.

5 Виділяють 37 г білої твердої речовини. Т.пл. 203-204°C.

Отримання продукту 6

Гідрохлорид 4-(3-трифторметил-4-хлорфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин

10 Поступають так само, як при отриманні продукту 5, але використовуючи 4-(3-трифторметил-4-хлорфеніл)-4-піперидинол замість 4-(3-трифторметилфеніл)-4-піперидинолу, отримують основну сполуку. Т.пл. 263-265°C.

Отримання продукту 7

Гідрохлорид метилового ефіру 3-(1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)бензойної кислоти

15 Завантажують 10,9 г метилового ефіру 3-(піридин-3-іл)бензойної кислоти, 90 мл толуолу, 8,72 г бензилброміду і нагрівають із зворотним холодильником протягом 8 годин. Упарюють і обробляють діізопропіловим ефіром. Отримують 19,65 г твердої речовини, яку розчиняють в 540 мл метанолу. Повільно додають при 0°C 3,7 г боргідриду натрію і перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин.

20 Випарюють розчинник, витягують осад водою і екстрагують етилацетатом. Органічну фазу сушать над Na₂SO₄, фільтрують і упарюють у вакуумі. Виділяють 18 г маслянистої речовини, яку очищають хроматографією з миттєвим випаровуванням з використанням елюенту циклогексан 8/етилацетат 2. Виділяють 10 г масла. Продукт, отриманий на попередній стадії, гідрують при 40°C при атмосферному тиску протягом 2 годин в 200 мл метанолу, 5 мл ізопропанолу.HCl, в присутності 1,2 г Pd/C 10%. Фільтрують, упарюють у вакуумі і виділяють 440 мг основного продукту у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 160-162°C.

25 Отримання продукту 8

2-Хлор-1-[4-(3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон

30 У колбу, забезпечену магнітною мішалкою, вміщують у вигляді суспензії 3,44 г продукту 5 в 33,5 мл дихлорметану. Додають 3,8 мл триетиламіну і температуру доводять до 0°C. При 0°C повільно вливають 1,01 мл хлорацетилхлориду, тобто сполуку загальної формули (V), в якій Hal=Hal'=Cl і n=1. Залишають перемішуватися на 1,5 години і виливають у воду. Екстрагують дихлорметаном. Органічну фазу сушать над Na₂SO₄, фільтрують і упарюють у вакуумі. Виділяють 4,1 г темного маслянистого жиру, розтирають, потім залишають на холоді. Декантують і випарюють рідину, що відстоялася, у вакуумі. Виділяють 420 мг світлого масла.

35 Отримання продукту 9

2-Хлор-1-[4-(3-трифторметил-4-хлорфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон

Поступаючи так, як при отриманні продукту 8, але використовуючи продукт 6 замість продукту 5 і очищаючи сирий продукт хроматографією з миттєвим випаровуванням, отримують основну сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Отримання продукту 10

40 Метильовий ефір 2-(хлорацетил)-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл-бензойної кислоти

Поступаючи так само, як при отриманні продукту 9, але використовуючи продукт 7 замість продукту 6, отримують основну сполуку у вигляді білої твердої речовини.

ПРИКЛАД 1

45 Сполука №1: 1-[4-(3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[8-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-іл]етанон і його оксалат;

50 Піддають взаємодії 0,19 г продукту 1, 0,18 г продукту 8, 0,18 г карбонату калію і 0,04 г NaI в 4,5 мл ДМФ. Реакцію проводять за допомогою мікрохвильового ініціатора Biotage® протягом 30 хв. при 180°C. Виливають у воду і екстрагують етилацетатом. Органічну фазу сушать над Na₂SO₄, фільтрують і упарюють у вакуумі. Виділяють 250 мг маслянистої речовини. Очищають хроматографією з миттєвим випаровуванням, використовуючи колонку Biotage®, елюючи сумішшю циклогексан 8/етилацетат 2. Виділяють 100 мг масла. Шляхом реакції солеутворення з щавлевою кислотою отримують 80 мг білої твердої речовини.

55 ЯМР (Апарат b). δ (м.ч., ДМСО-d₆): 1,80-2,05 (м, 4Н), 2,41-2,6 (м, **), 2,59-2,84 (м, 3Н), 3,5 (шир.с 1Н), 3,31 (шир.с 1Н), 3,69 (м, 1Н), 3,76 (м, 1Н), 4,12 (с, 1Н), 4,33 (с, 1Н), 4,66 (шир.с 2Н), 6,36 (м, 1Н), 6,87 (м, 1Н) 7,57-7,67 (м, 2Н), 7,70-7,82 (м, 3Н), 8,40 (шир.с 1Н).

ПРИКЛАД 2

Сполука №11: 1-[4-(3-трифторметил-4-хлорфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-(8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-іл]етанон;

60 Піддають взаємодії 40,1 г продукту 9, 26,6 г продукту 2, 30 мл діізопропілетиламіну і 1500 мл ДМФ. Нагрівають протягом 3 годин при 100°C. Виливають у воду і екстрагують

етилацетатом. Органічну фазу сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і упарюють у вакуумі. Виділяють 69 г маслянистої речовини. Очищають хроматографією з миттєвим випаровуванням на колонці, яку елюють сумішшю гексан 7/етилацетат 3. Виділяють 42,14 г основного продукту. Обробляють діетиловим ефіром, фільтрують і отримують 33,45 г білої твердої речовини.

5 ЯМР (Апарат а). δ (м.ч., DMCO-d_6): 1,72-1,98 (м, 4H), 2,38 (м, 2H), 2,45-2,54 (м, **), 2,56-2,74 (м, 3H), 3,14 (с, 1H), 3,18 (с, 1H), 3,68 (м, 1H), 3,78 (м, 1H), 4,12 (шир.с 1H), 4,36 (шир.с 1H), 4,59 (м, 2H), 6,38+6,41 (2Xм, 1H), 7,70 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,75 (шир.д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,82 (шир.д, $J=$ Гц, 1H), 8,42 (шир.с 2H).

ПРИКЛАД 3

10 Сполука №27: 1-[4-(3-трифторметил-4-хлорфеніл)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-іл]-2-[8-(3-піридин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-іл]етанон;

Поступаючи так само, як в прикладі 2, але використовуючи продукт 3 замість продукту 2, отримують основну сполуку у вигляді вільної основи.

15 ЯМР (Апарат а). δ (м.ч., DMCO-d_6): 1,77-1,98 (м, 4H), 2,40-2,67 (м, **), 3,09 (с, 1H), 3,13 (с, 1H), 3,68 (м, 1H), 3,77 (м, 1H), 4,11 (шир.с 1H), 4,26-4,40 (м, 3H), 6,38 (м, 0,5 H), 6,42 (м, 0,5 H), 7,11-7,22 (м, 2H), 7,71 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,76 (шир.д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,82 (шир.д, $J=2$ Гц, 1H), 7,86 (шир.с 1H), 8,19 (м, 1H).

ПРИКЛАД 4

20 Сполука №28: Метилловий ефір 6-(3-{2-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-іл]-2-оксоетил}-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-8-ил)нікотинової кислоти і її гідрохлорид

Поступаючи так само, як в прикладі 2, але використовуючи продукт 4 замість продукту 2, отримують основну сполуку у вигляді вільної основи. Розчиняють в діетиловому ефірі і додають розчин ізопропанолу, насиченого HCl , утворюється гідрохлорид у вигляді твердої скловидної речовини.

25 ЯМР (Апарат а). δ (м.ч., DMCO-d_6): 2,12 (м, 2H), 2,24 (м, 2H), 2,46-2,55 (м, **), 2,60 (шир.с, 1H), 3,27 (м, 2H), 3,46-3,64 (м, 3H), 3,72 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 4,05 (шир.с, 1H), 4,17 (шир.с, *), 4,20-4,36 (м, *), 4,89 (шир.с, 2H), 6,37 (м, 1H), 6,97 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,69-7,78 (м, 2H), 7,80 (м, 1H), 8,07 (м, 1H), 8,71 (м, 1H), 9,4-10,1 (шир.с, 1H).

ПРИКЛАД 5

30 Сполука №29: 6-(3-{2-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-іл]-2-оксоетил}-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-8-ил)нікотинової кислоти і її фумарат;

35 Розчиняють 0,35 г продукту 4 в 3 мл водного розчину HCl 35%. Нагрівають при температурі утворення флегми протягом однієї години, промивають етиловим ефіром. Доводять значення рН до 5 розчином NaOH і екстрагують етилацетатом. Сушать і упарюють органічну фазу і отримують 220 мг твердої скловидної речовини. Розчиняють в ізопропанолі і додають розчин фумарової кислоти в ізопропанолі. В осад випадає фумарат, який фільтрують.

Виділяють 70 мг основного продукту у вигляді білої твердої речовини.

40 ЯМР (Апарат а). δ (м.ч., DMCO-d_6): 1,74-2,07 (м, 4H), 2,31-2,55 (м, **), 2,58-2,76 (м, 3H), 3,09-3,36 (м, *), 3,68 (м, 1H), 3,78 (м, 1H), 4,12 (шир.с, 1H), 4,35 (шир.с, 1H), 4,64 (шир.с, 2H), 6,40 (м, 1H), 6,64 (с, 2H), 6,76 (м, 1H), 7,71 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,82 (шир.с, 1H), 7,91 (м, 1H), 8,62 (шир.с, 1H), 12,1-13,4 (м, 2H).

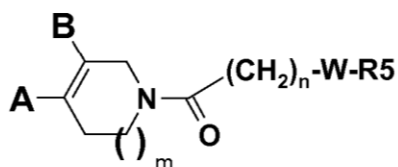
ПРИКЛАД 6

45 Сполука №53: Метилловий ефір 3-(1-{2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-3-іл]ацетил}-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)бензойної кислоти;

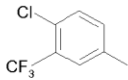
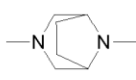
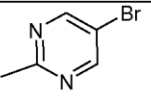
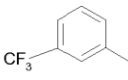
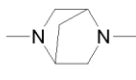
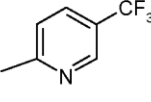
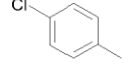
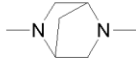
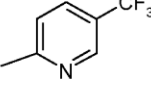
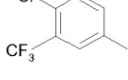
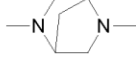
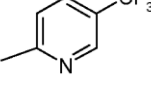
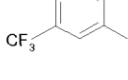
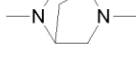
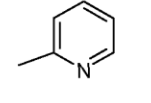
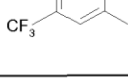
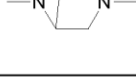
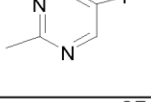
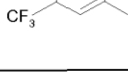
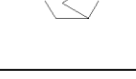
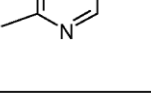
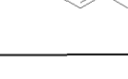
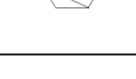
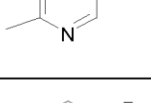
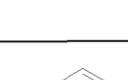

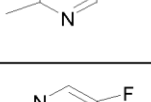
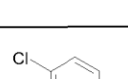
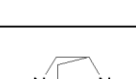
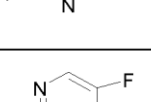
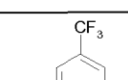
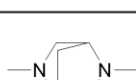
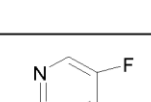


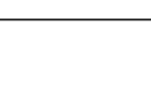
Поступаючи так само, як в прикладі 2, але використовуючи продукт 10 замість продукту 9, отримують основну сполуку у вигляді вільної основи.

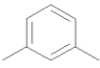
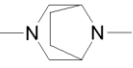
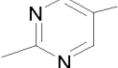
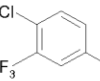
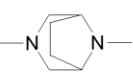
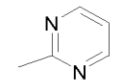
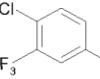
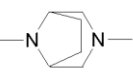
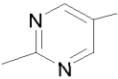
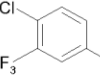
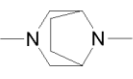
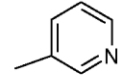
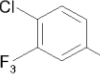
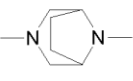
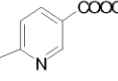
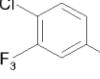
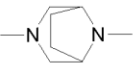
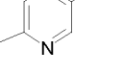
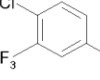
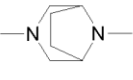
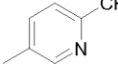
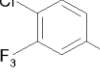
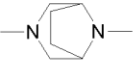
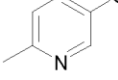
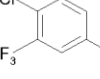
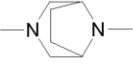
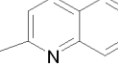
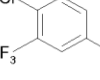
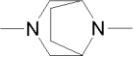
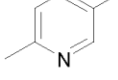
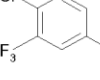
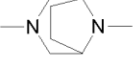
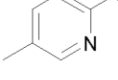
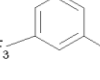
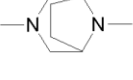
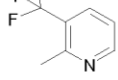
50 ЯМР (Апарат а). δ (м.ч., DMCO-d_6): 1,66 (м, 2H), 1,78-1,99 (м, 2H), 2,23-2,35 (м, 2H), 2,35-2,46 (м, 2H), 2,57-2,75 (м, 2H), 3,19 (с, 2H), 3,61 (м, 1H), 3,70 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 4,34 (с, 1H), 4,50-4,72 (м, 3H), 6,41 (м, 0,5 H), 6,46 (м, 0,5 H), 7,54 (м, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,96 (шир.с, 0,5 H), 8,02 (шир.с, 0,5 H), 8,43 (м, 2H).

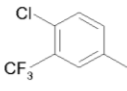
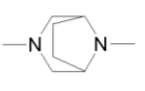
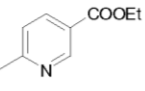
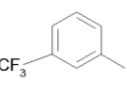
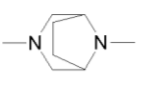
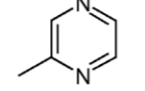
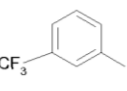
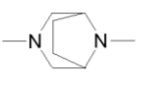
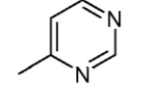
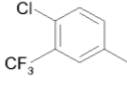
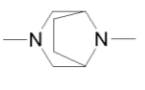
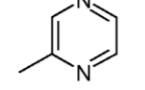
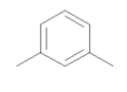
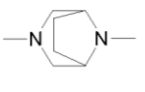
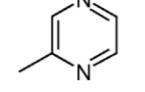
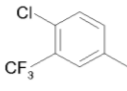
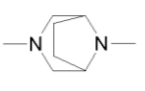
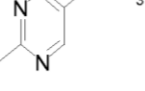
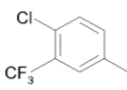
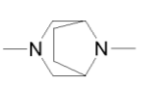
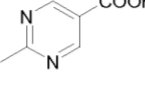
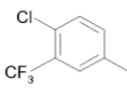
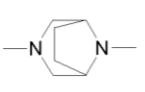
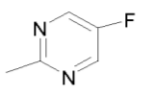
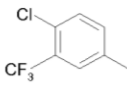
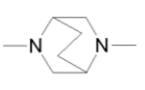
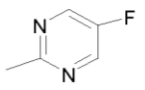
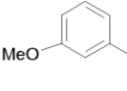
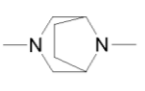
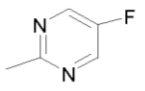
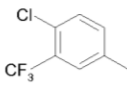
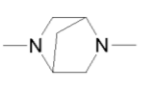
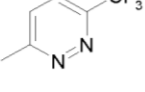
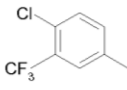
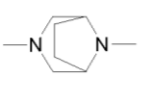
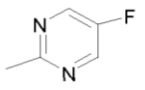
У наступній таблиці даний опис прикладів сполук, отриманих внаслідок застосування і/або адаптації описаних способів за допомогою відповідних вихідних реактивів і продуктів:

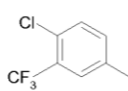
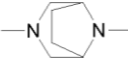
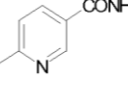
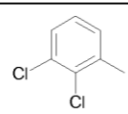
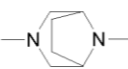
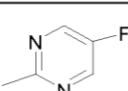
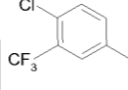
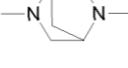
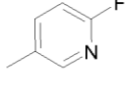
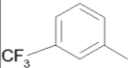
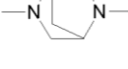
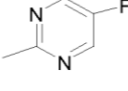
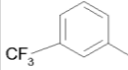
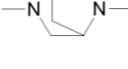
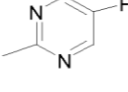
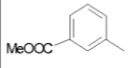
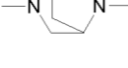
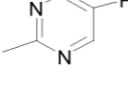
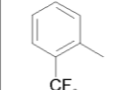
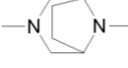
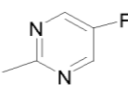
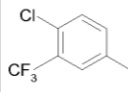
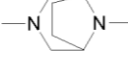
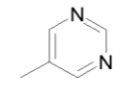
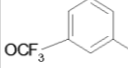
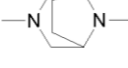
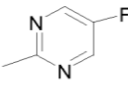
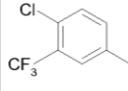
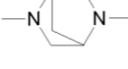
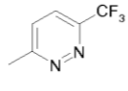
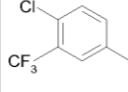
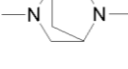
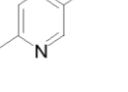
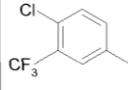
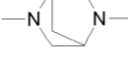
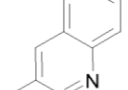


N	A	B	m	W	R5	n	Sel	PF	LCMS
1		H	1			1	Оксалат	217-219	MH+ 525 r.t. 14,9 Спосіб F
2		H	1			1	--	181-183	MH+ 424 r.t. 8,6 Спосіб A
3		H	1			1	Оксалат	--	M+ = 458 r.t. 10,9 Спосіб E
4		H	1			1	HCl	--	M+ = 458 r.t. 8,8 Спосіб D
5		H	1			1	Оксалат	--	M+ = 525 r.t. 11,8 Спосіб F
6		H	1			1	Оксалат	123-126	MH+ 457 r.t. 8 Спосіб C
7		H	1			1	Оксалат	163-164	MH+ 491 r.t. 9,0 Спосіб C
8		H	1			1	Оксалат	214-215	MH+ 559 r.t. 7,2 Спосіб A
9		H	1			1	--	--	M+ = 507 r.t. 6,1 Спосіб A
10		H	1			1	Оксалат	--	M+ = 491 r.t. 5,7 Спосіб A

12		H	1			1	--	147-149	MH+ 570 r.t. 6,8 Спосіб A
13		H	1			1	Оксалат	--	M+ = 511 r.t. 13,0 Спосіб C
14		H	1			1	Оксалат	129-131	MH+ 477 r.t. 8,0 Спосіб G
15		H	1			1	Оксалат	--	M+ = 545 r.t. 6,2 Спосіб A
16		H	1			1	Оксалат	135-137	MH+ 477 r.t. 8,1 Спосіб C
17		H	1			1	HCl	247-250	MH+ 496 r.t. 4,7 Спосіб H
18		H	1			1	Оксалат	--	M+ = 573 r.t. 7,2 Спосіб A
19		H	1			1	--	154-155	MH+ 476 r.t. 6,0 Спосіб A
20		H	1			1	--	146-147	MH+ 442 r.t. 5,7 Спосіб A
21		H	1			1	HCl	227-229	MH+ 476 r.t. 5,9 Спосіб A
22		H	1			1	--	157-159	MH+ 442 r.t. 6,0 Спосіб A
23		H	1			1	HCl	205-206	MH+ 544 r.t. 6,9 Спосіб A

24		H	1			1	--	133-134	MH+ 422 r.t. 5,8 Спосіб A
25		H	1			1	--	120-122	MH+ 492 r.t. 6,1 Спосіб A
26		H	1			1	HCl	223-224	MH+ 510 r.t. 5,6 Спосіб A
27		H	1			1	--	136-137	MH+ 491 r.t. 4,9 Спосіб A
28		H	1			1	HCl	--	M+= 549 r.t. 6,6 Спосіб A
29		H	1			1	Фумарат	165-168	MH+ 535 r.t. 5,9 Спосіб A
30		H	1			1	--	161-163	MH+ 559 r.t. 6,7 Спосіб A
31		H	1			1	Оксалат	219-220	MH+ 525 r.t. 6,5 Спосіб A
32		H	1			1	Оксалат	135-136	MH+ 541 r.t. 6,1 Спосіб A
33		H	1			1	Оксалат	203-204	MH+ 509 r.t. 6,2 Спосіб A
34		H	1			1	Оксалат	212-213	MH+ 525 r.t. 6,3 Спосіб A
35		H	1			1	Оксалат	190-191	MH+ 525 r.t. 6,0 Спосіб A

36		H	1			1	Оксалат	210-211	MH+ 563 r.t. 6,9 Спосіб B
37		H	1			1	Оксалат	220-221	MH+ 457 r.t. 5,6 Спосіб B
38		H	1			1	Фумарат	161-163	MH+ 458 r.t. 5,1 Спосіб A
39		H	1			1	Оксалат	150-151	MH+ 492 r.t. 5,6 Спосіб A
40		H	1			1	Оксалат	162-163	MH+ 404 r.t. 4,4 Спосіб A
41		H	1			1	--	152-153	MH+ 550 r.t. 6,5 Спосіб A
42		H	1			1	--	192-194	MH+ 536 r.t. 5,5 Спосіб C
43		H	1			2	Оксалат	140-141	MH+ 525 r.t. 5,8 Спосіб A
44		H	1			1	--	--	M+= 510 r.t. 6,1 Спосіб A
45		H	1			1	Оксалат	171-172	MH+ 438 r.t. 5,4 Спосіб B
46		H	1			1	Фумарат	205-207	MH+ 546 r.t. 6,1 Спосіб B
47		H	0			1	--	200-201	MH+ 496 r.t. 5.6 Спосіб A

48		H	1			1	--	241-242	MH+ 534 r.t. 5,0 Спосіб B
49		H	1			1	--	127	MH+ 476 r.t. 5.7 Спосіб
50		H	1			1	Оксалат	160-161	MH+ 509 r.t. 6,0 Спосіб A
51	H		1			1	--	156-157	MH+ 476 r.t. 5,9 Спосіб A
52		H	0			1	--	195-196	MH+ 462 r.t. 5,5 Спосіб A
53	H		1			1	--	140-143	MH+ 466 r.t. 5,1 Спосіб A
54	H		1			1	Оксалат	215-217	MH+ 476 r.t. 5,6 Спосіб A
55		H	1			1	HCl	215-217	MH+ 492 r.t. 5,6 Спосіб A
56		H	1			1	--	135-136	MH+ 492 r.t. 5,7 Спосіб A
57		H	1			1	--	161-162	MH+560 r.t.6,4 Спосіб A
58		H	1			1			MH+ 549 Спосіб
59		H	1			1	--	--	MH+ 541 r.t.5,8 Спосіб A

Сполуки за винаходом складають об'єкт біохімічних досліджень.

Клітинна культура:

- 5 Штам SH-SY-5Y (людська нейробластома) звичайним чином культивували в культуральному середовищі DMEM (англійською Dulbecco's Modified Eagle's Medium) (Gibco BRL, France), що містить SVF (5%) (фетальна теляча сироватка) (Boehringer Mannheim,

Allemagne), піруват натрію (1 mM) і глутамін (4 mM) в культуральних посудинах, покритих колагеном (Becton Dickinson, France).

Материнський штаб SK-N-BE (людська нейробластома) і клон Вер 75, що стабільно утворюють повну форму рецептора $p75^{NTR}$ людини (SK-N-BE Вер 75), культивували звичайним чином в культуральному середовищі RPMI, що містить SVF (5%), піруват натрію (1 mM) і глутамін (4 mM). Для клітин SK-N-BE Вер 75 додавали гігromіцин (200 мкл/20 мл середовища) як агент селекції.

Вивчення зв'язування ^{125}I NGF і рецептора $p75^{NTR}$

Вивчення зв'язування NGF (фактор росту нервів, мічений радіоактивним ізотопом йод-125, Amersham 2000 Ci/mmol) проводили на клітинній суспензії штабу SK-N-BE Вер 75 у відповідності зі способом, описаним Weskamp (Neuron, 1991, 6, 649-663). Неспецифічне зв'язування визначали шляхом загального зв'язування через одну годину попередньої інкубації клітин при 37°C в присутності NGF, не міченого радіоактивним ізотопом (1 мкМ). Специфічне зв'язування визначали по різниці між вимірюванням загального зв'язування і неспецифічного зв'язування. Порівняльні експерименти проводили, використовуючи концентрацію NGF-йодованого (^{125}I NGF), що дорівнює 0,3 нМ. Інгібуючі концентрації 50% (CI_{50}) фіксації ^{125}I NGF на рецепторі $p75^{NTR}$ сполук за винаходом є низькими і варіюють в межах від 10^{-6} до 10^{-11} М.

У цьому дослідженні сполуки формули (I) проявляють активність в концентрації CI_{50} , яка варіює в межах від 10^{-6} до 10^{-11} М. Наприклад, сполуки №1, 2, 7 і 11 показали концентрацію CI_{50} , що дорівнює, відповідно, 1,35 нМ, 0,18 нМ, 0,29 нМ і 0,98 нМ.

Вивчення димеризації рецептора $p75^{NTR}$ незалежне від його ліганду

Вивчення димеризації рецептора $p75^{NTR}$ провели на клітинній суспензії штабу SK-N-BE Вер 75. Клітини ($2,5 \times 10^4$ клітин/ямку) помістили в ямку (96-ямкові планшети) на 24 години, потім заздалегідь витримували протягом 1 год. при 37°C в присутності або у відсутності сполук за винаходом. Потім додали супернатант, отриманий з культури людських клітин ниркового походження HEK293, виділяючи через 48 годин трансфекції і відділяючи розчинну форму рецептора $p75^{NTR}$ (позаклітинна частина рецептора), пов'язану з лужною фосфатазою, при кінцевій концентрації 10 нМ. Кількісне визначення специфічного зв'язування розчинного рецептора $p75^{NTR}$ з рецептором, що знаходиться на клітинах SK-N-BE Вер 75, встановили шляхом вимірювання ензиматичної активності лужної фосфатази після інкубування клітин протягом 1 години при 37°C в присутності супернатанта. Після фільтрації і перенесення фільтрів в 24-ямкові планшети активність лужної фосфатази визначали шляхом додавання хемолюмінесценту CDP-Star (ready-to-use, Roche). Інгібуючі концентрації 50% (CI_{50}) димеризації рецептора $p75^{NTR}$ сполук за винаходом є низькими і варіюють в межах від 10^{-6} до 10^{-11} М.

У цьому випробуванні сполуки формули (I) виявляють активність при концентрації CI_{50} , яка варіює в межах від 10^{-6} до 10^{-11} М.

Наприклад, сполуки №1, 3, 8, 11, 27, 28, 29 і 53 показали концентрації CI_{50} , що дорівнюють, відповідно, 23,4 нМ, 0,05 нМ, 0,68 нМ, 0,2 нМ, 0,23 нМ, 9,84 нМ, 0,14 нМ і 2,08 нМ.

Вимірювання апоптозу

Клітини (штами людських нейробластом SH-SY-5Y і SK-N-BE Вер 75) помістили в чашки Петрі діаметром 35 мм (Biocoat collagenI, (10^5 клітин/ямку)) у відповідному культуральному середовищі, що містить 5% SVF, на 24 години. Культуральне середовище далі видалили, клітини промили PBS (середовище Дульбекко), потім додавали або свіже середовище, що містить 5% SVF, або середовище, що містить NGF (в концентрації 10 нг/мл), або бетаамілоїд пептид (A β 1-40) (в концентрації 10 мкМ), в присутності чи ні сполук за винаходом. Ступінь апоптозу визначили через 48 годин після обробки у випадку штабу SH-SY-5Y і через 24 години у випадку штабу SK-N-BE Вер 75 шляхом кількісного визначення цитоплазматичних гістонів, пов'язаних з фрагментами ADN (cell death detection ELISA, Boehringer Mannheim, Allemagne). Ступінь апоптозу виражений в кількості олігонуклеосом/ 10^5 клітин. Кожне значення відповідає середньому значенню з 9 експериментальних точок, розподілених по 3 незалежних експериментах.

Сполуки формули (I) проявили інгібуючу активність апоптозу, індукованого NGF, в концентраціях CI_{50} , які варіюють в межах від 10^{-6} до 10^{-11} М. Наприклад, сполуки № 1, 3, 8, 11, 27 і 29 показали активність в концентраціях CI_{50} , що дорівнюють, відповідно, 1,33 нМ, 0,067 нМ, 2,24 нМ, 0,21 нМ, 0,088 нМ, 0,22 нМ.

Таким чином, фіксація сполук за винаходом на рецепторі $p75^{NTR}$ виражається, з одного боку, на біохімічному рівні, в інгібуванні димеризації рецептора, викликаній нейротрофінами, або незалежно від ліганду, і, з іншого боку, на клітинному рівні, в інгібуванні проапоптотичного ефекту, викликаного рецептором $p75^{NTR}$.

Так, згідно з одним з об'єктів даного винаходу сполуки формули (I) виявляють дуже цікаву активність інгібування димеризації рецептора $p75^{NTR}$ незалежно від його ліганду.

Сполуки за даним винаходом можна, таким чином, використати для отримання лікарських засобів, зокрема лікарських засобів, призначених для профілактики або лікування будь-якої патології, де бере участь рецептор $p75^{NTR}$, зокрема таких, як вказані нижче.

Сполуки за винаходом можна також використовувати для профілактики або лікування будь-якої патології, де бере участь рецептор $p75^{NTR}$, зокрема таких, як вказані нижче.

Так, згідно з одним з аспектів винаходу, його об'єктом є лікарські засоби, які містять сполуку формули (I), або сіль приєднання останньої з фармацевтично прийнятною кислотою.

Так, сполуки за винаходом можна використовувати, для людини або тварини, для лікування або профілактики різних $p75^{NTR}$ -залежних захворювань, таких як центральні і периферичні нейродегенеративні захворювання, як старече недоумство, епілепсія, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хорея Гентінгтона, синдром Дауна, пріонові хвороби, амнезія, шизофренія, депресія, біполярний розлад; боковий аміотрофічний склероз, розсіяний склероз; серцево-судинні захворювання, такі як пост-ішемічні пошкодження серця, кардіоміопатії, інфаркт міокарда, серцева недостатність, серцева ішемія, церебральний інфаркт; периферичні невропатії (діабетичного походження, травматизм або ятрогенне захворювання); пошкодження оптичного нерва і сітківки (пігментна дегенерація сітківки, глаукома); ішемія сітківки; макулярна дегенерація; травма спинного мозку і черепно-мозкові травми; атеросклероз; стенози; пошкодження внаслідок рубцювання; облісіння.

Сполуки за винаходом можна також використовувати в лікуванні раку, такого як рак легень, щитовидної залози, підшлункової залози, передміхурової залози, тонкої і товстої кишки, молочної залози, в лікуванні пухлин, метастазів і лейкемії.

Сполуки за винаходом можна також використовувати в лікуванні респіраторних порушень, таких як запалення легенів, алергія і астма, хронічна обструктивна бронхо-пневмопатія.

Сполуки за винаходом можна також використовувати в лікуванні захворювань шкіри (шкіри, підшкірних тканин і прилеглих органів), соматичних, вісцеральних захворювань (на рівні серцево-судинної, респіраторної, шлунково-кишкової або сечостатевої системи), і неврологічних захворювань.

Сполуки за винаходом можна застосовувати для лікування хронічних невропатичних захворювань і захворювань запального характеру і для лікування аутоімунних захворювань, таких як ревматоїдний поліартрит.

Сполуки за винаходом також можуть бути використані для лікування таких захворювань, як анкілозний спондилоартрит, псоріатичний ревматизм, бляшковидний псоріаз.

Сполуки за винаходом можна також використати в лікуванні переломів кісток, для лікування або профілактики таких захворювань кісток, як остеопороз.

Згідно з іншим аспектом даній винахід стосується фармацевтичних композицій, що включають як діючий початок сполуку за винаходом. Ці фармацевтичні композиції містять одну ефективну дозу щонайменше однієї сполуки за винаходом або одну фармацевтично прийнятну сіль вказаної сполуки, а також щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт.

Вказані ексципієнти вибирають згідно з фармацевтичною формою і бажаним способом введення із звичайних ексципієнтів, відомих фахівцеві в даній галузі.

У фармацевтичних композиціях згідно з даним винаходом для перорального, під'язикового, внутрішньошкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, топічного, місцевого, внутрішньотрахеального, внутрішньоносового, черезшкірного або ректального введення діючий початок вищенаведеної формули (I), або його сіль, може бути введений в стандартній лікарській формі в суміші із звичайними фармацевтичними ексципієнтами, тваринам або людині для профілактики або лікування вищезгаданих розладів або захворювань.

Відповідні стандартні лікарські форми включають форми для перорального введення, такі як таблетки, м'які або тверді желатинові капсули, порошки, гранули і розчини або суспензії для перорального введення, форми для під'язикового щічного введення, внутрішньотрахеального, внутрішньоочного, внутрішньоносового введення, введення шляхом інгаляції, форми для топічного, парентерального, такого як черезшкірне, підшкірне, внутрішньом'язове або внутрішньовенне, форми для ректального введення і імплантати. Для топічного нанесення сполуки за винаходом можна використовувати в кремах, гелях, мазях або лосьйонах.

Для прикладу стандартна лікарська форма сполуки за винаходом в формі таблетки може містити наступні інгредієнти:

Сполука за винаходом	50,0 мг
Манітол	223,75 мг
Натрієва сіль кроскармелози	6,0 мг
Кукурудзяний крохмаль	15,0 мг
Гідроксипропілметилцелюлоза	2,25 мг
Стеарат магнію	3,0 мг

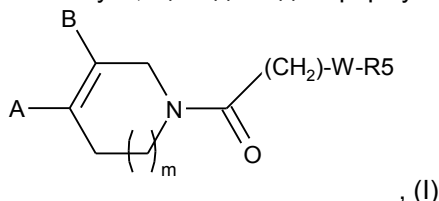
Добова доза діючого початку може знаходитись від 0,01 до 100 мг/кг, в один або декілька прийомів, переважно від 0,02 до 50 мг/кг. Як правило, добова доза сполуки за винаходом буде найнижчою ефективною дозою сполуки, здатної викликати терапевтичний ефект.

5 Можуть мати місце особливі випадки, коли підходять більш високі або більш низькі дози; такі дози не вийдуть за рамки даного винаходу. У звичайній практиці доза, що підбирається для кожного пацієнта, визначається лікарем в залежності від способу введення, маси тіла і індивідуальної реакції вказаного пацієнта.

10 Даний винахід, згідно з іншим з своїх аспектів, включає також спосіб лікування вказаних вище патологій, який містить введення пацієнту ефективної дози сполуки за винаходом або однієї з її фармацевтично прийнятних солей.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

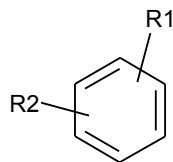
15 1. Сполука, що відповідає формулі (I):



де:

m дорівнює 0 або 1;

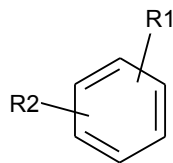
A означає:



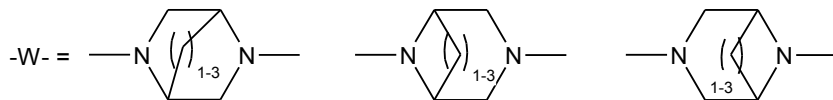
20

i B означає атом водню, або

A означає атом водню і B означає:



W означає азотовмісний гетероцикл, вибраний з:



25

1-3 означає 1, 2 або 3;

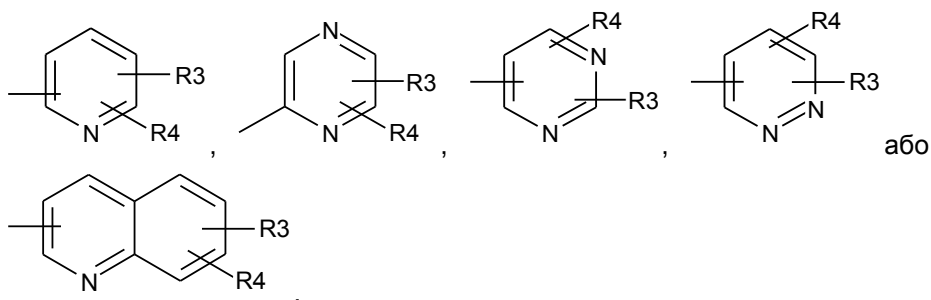
n дорівнює 1 або 2;

R1 означає атом галогену, (C₁-C₄)алкіл, трифторметил, (C₁-C₄)алкокси або трифторметокси;

30

R2 означає атом водню, атом галогену, (C₁-C₄)алкіл, трифторметил, (C₁-C₄)алкокси, трифторметокси або CONH₂;

R5 означає групу формули:



де R3 і R4, що знаходяться в будь-якому з вільних положень, незалежно означають атом водню, атом галогену, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алкокси, трифторметил, трифторметокси, ціано, групу COOH, COOалкіл, CONH₂, CONR₆R₇ або NHCOR;

5

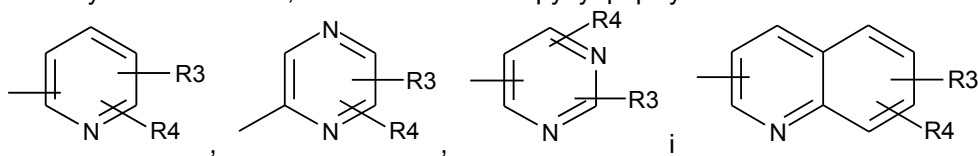
R, R₆ і R₇ означають групу (C₁-C₆)алкіл.

у вигляді основи або солі приєднання з кислотою.

2. Сполука за п. 1, в якій R2 означає атом водню, трифторметил, групу COOR або групу CONH₂; у вигляді основи або солі приєднання з кислотою.

10

3. Сполука за п. 1 або 2, в якій R5 означає групу формули:



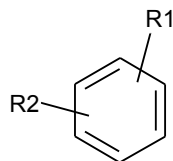
де R3 і R4 незалежно означають атом водню, галоген, трифторметил, CONH₂, COOH або NHCOCH₃; у вигляді основи або солі приєднання з кислотою.

4. Сполука за п. 1, де:

15

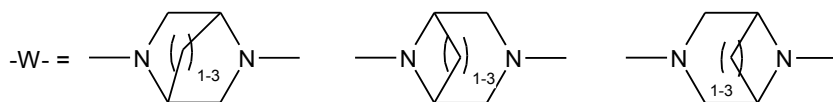
m дорівнює 1;

A означає:



і B означає атом водню;

W означає азотовмісний гетероцикл, вибраний з:



20

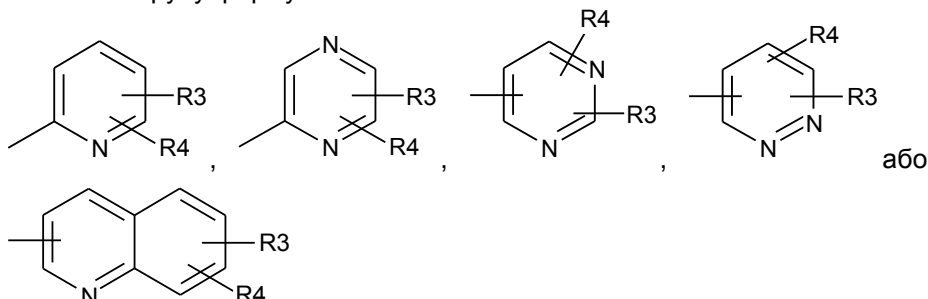
n дорівнює 1 або 2;

R1 означає атом галогену, (C₁-C₄)алкіл, трифторметил, (C₁-C₄)алкокси або трифторметокси;

R2 означає атом водню, атом галогену, (C₁-C₄)алкіл, трифторметил, (C₁-C₄)алкокси або трифторметокси;

25

R5 означає групу формули:

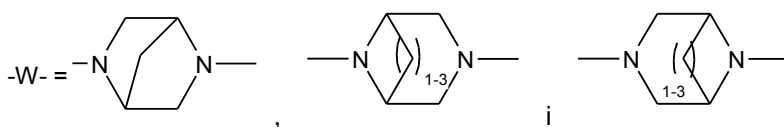


де R3 і R4, що знаходяться в будь-якому з вільних положень, незалежно означають атом водню, атом галогену, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алкокси, трифторметил, трифторметокси або ціано, групу COOH або COOалкіл;

30

у вигляді основи або солі приєднання з кислотою.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, в якій W означає групу формули, вибрану з:



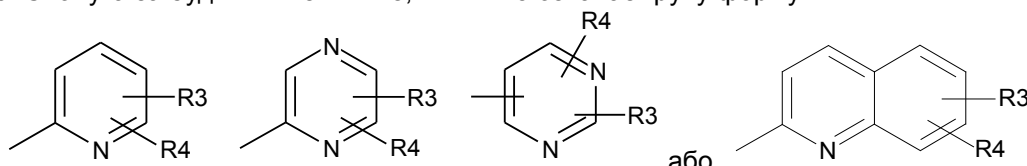
у вигляді основи або солі приєднання з кислотою.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, в якій $n=1$; у вигляді основи або солі приєднання з кислотою.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, в якій R1 означає атом галогену або трифторметил; у вигляді основи або солі приєднання з кислотою.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, в якій R2 означає атом галогену або трифторметил; у вигляді основи або солі приєднання з кислотою.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, в якій R5 означає групу формули:



де R3 або R4 незалежно означають атом водню, галоген або трифторметил; у вигляді основи або солі приєднання з кислотою.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, вибрана з наступних сполук:

Сполука № 1: 1-[4-(3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[8-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етанон;

Сполука № 2: 1-[4-(4-хлорфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-(8-піримідин-2-іл-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)етанон;

Сполука № 3: 2-(3-піразин-2-іл-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-[4-(3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;

Сполука № 4: 2-(8-піримідин-2-іл-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-1-[4-(3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;

Сполука № 5: 1-[4-(3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[3-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]етанон;

Сполука № 6: 2-(8-піридин-2-іл-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-1-[4-(3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;

Сполука № 7: 1-[4-(4-хлорфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[8-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етанон;

Сполука № 8: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[8-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етанон;

Сполука № 9: 2-(8-хінолін-2-іл-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-1-[4-(3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;

Сполука № 10: 1-[4-(4-хлорфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[3-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]етанон;

Сполука № 11: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етанон;

Сполука № 12: 2-[8-(5-бромпіримідин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;

Сполука № 13: 1-[4-(3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[5-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етанон;

Сполука № 14: 1-[4-(4-хлорфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[5-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етанон;

Сполука № 15: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[5-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етанон;

Сполука № 16: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-(5-піридин-2-іл-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)етанон;

Сполука № 17: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[5-(5-фторпіримідин-2-іл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етанон;

Сполука № 18: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[9-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-3,9-діазабіцикло[3.3.1]нон-3-іл]етанон;

Сполука № 19: 2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-1-[4-(4-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;

Сполука № 20: 1-[4-(3-хлорфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етанон;

- Сполука № 21: 2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-1-[4-(3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;
 Сполука № 22: 1-[4-(4-хлорфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етанон;
- 5 Сполука № 23: 1-[4-(3,5-бістрифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етанон;
 Сполука № 24: 2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-1-(4-м-толіл-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл)етанон;
- 10 Сполука № 25: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[8-(піримідин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етанон;
 Сполука № 26: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[3-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]етанон;
 Сполука № 27: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-(8-піридин-3-іл-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)етанон;
- 15 Сполука № 28: метиловий ефір 6-(3-{2-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-оксоетил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)нікотинової кислоти;
 Сполука № 29: 6-(3-{2-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-оксоетил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)нікотинової кислоти;
 Сполука № 30: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[8-(6-трифторметилпіридин-3-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етанон;
- 20 Сполука № 31: 2-[8-(5-хлорпіридин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;
 Сполука № 32: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-(8-хінолін-2-іл-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)етанон;
- 25 Сполука № 33: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[8-(5-фторпіридин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етанон;
 Сполука № 34: 2-[8-(6-хлорпіридин-3-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;
- 30 Сполука № 35: 1-[4-(3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[8-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етанон;
 Сполука № 36: етиловий ефір 6-(3-{2-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-оксоетил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)нікотинової кислоти;
 Сполука № 37: 2-(8-піразин-2-іл-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-1-[4-(3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;
- 35 Сполука № 38: 2-(8-піримідин-4-іл-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-1-[4-(3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;
 Сполука № 39: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-(8-піразин-2-іл-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)етанон;
- 40 Сполука № 40: 2-(8-піразин-2-іл-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-1-[4-м-толіл-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;
 Сполука № 41: метиловий ефір 2-(3-{2-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-оксоетил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)піримідин-5-карбонової кислоти;
 Сполука № 42: 2-(3-{2-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-оксоетил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)піримідин-5-карбонова кислота;
- 45 Сполука № 43: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-3-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]пропан-1-он;
 Сполука № 44: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[5-(5-фторпіримідин-2-іл)-2,5-діазабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]етанон;
- 50 Сполука № 45: 2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-1-[4-(3-метоксифеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;
 Сполука № 46: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[5-(6-трифторметилпіридазин-3-іл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]етанон;
- 55 Сполука № 47: 2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-1-[3-(3-трифторметил-4-хлорфеніл)-2,5-дигідропірол-1-іл]етанон;
 Сполука № 48: 6-(3-{2-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-оксоетил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)нікотинамід;
- 60 Сполука № 49: 2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-1-[4-(2,3-дихлорфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;
 Сполука № 50: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[8-(6-фторпіридин-3-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]етанон;

Сполука № 51: 2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-1-[5-(3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;

Сполука № 52: 2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-1-[3-(3-трифторметилфеніл)-2,5-дигідропірол-1-іл]етанон;

5 Сполука № 53: метиловий ефір 3-(1-{2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетил}-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)бензойної кислоти;

Сполука № 54: 2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-1-[5-(2-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;

10 Сполука № 55: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-(8-піримідин-5-іл-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)етанон;

Сполука № 56: 2-[8-(5-фторпіримідин-2-іл)-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-1-[4-(3-трифторметоксифеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;

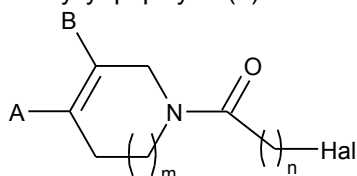
Сполука № 57: 1-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-[5-(6-трифторметилпіридазин-3-іл)-2,5-діазабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]етанон;

15 Сполука № 58: N-[6-(3-{2-[4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]-2-оксоетил}-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)піридин-3-іл]ацетамід;

Сполука № 59: 2-[8-хінолін-3-іл-3,8-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-1-[4-(3-трифторметил-4-хлорфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанон;

у вигляді основи або солі приєднання з кислотою.

20 11. Спосіб отримання сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-10, який **відрізняється** тим, що сполуку формули (II):



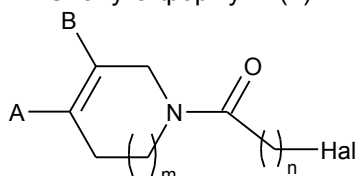
, (II)

де А, В, m і n мають значення, визначені за будь-яким з пп. 1-10, і Hal означає атом галогену, вводять в реакцію із сполукою загальної формули (III):

25 H-W-R₅, (III)

де W і R₅ мають значення, визначені за будь-яким з пп. 1-10.

12. Сполука формули (II):



, (II)

30 де А, В, m і n мають значення, визначені за пп. 1-10, і Hal означає атом галогену; за винятком 2-хлор-1-[4-(2-метоксифеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанону і 2-хлор-1-[4-(4-бромфеніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл]етанону; у вигляді основи або солі приєднання з кислотою.

13. Лікарський засіб, який **відрізняється** тим, що він містить сполуку формули (I) за будь-яким з пп. 1-10 або сіль приєднання цієї сполуки з фармацевтично прийнятною кислотою.

35 14. Фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що вона містить сполуку формули (I) за будь-яким з пп. 1-10 або фармацевтично прийнятну сіль, а також щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт.

15. Сполука за будь-яким з пп. 1-10 для отримання лікарського засобу, призначеного для профілактики або лікування центральних або периферичних нейродегенеративних захворювань, старечого слабоумства, епілепсії, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, хореї Гентінгтона, синдрому Дауна, пріонних захворювань, амнезії, шизофренії, депресії, біполярного розладу, бокового аміотрофічного склерозу, розсіяного склерозу, серцево-судинних захворювань, постішемічних пошкоджень серця, кардіоміопатій, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, ішемії серця, церебрального інфаркту; периферичних невропатій, пошкоджень оптичного нерва і сітківки, пігментної дегенерації сітківки, глаукоми, ішемії сітківки, макулярної дегенерації; травми спинного мозку і черепно-мозкових травм, атеросклерозу, стенозів, пошкоджень внаслідок рубцювання, облісіння, раку, пухлин, метастазів, лейкемій, ускладнень дихання, запалення легень, алергії, астми, хронічної, обструктивної бронхопневмопатії, хвороби шкіри, соматичних, вісцеральних і неврологічних болів, хронічних нейропатичних і запальних болів, аутоімунних захворювань, ревматоїдного артриту, анкілозного спондилоартриту,

псоріатичного ревматизму, бляшковидного псоріазу, переломів кісток, хвороб кісток, остеопорозу.

16. Сполука за п. 15, що має здатність інгібувати димеризацію рецептора $p75^{NTR}$ незалежно від його ліганду.

5

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601