



УКРАЇНА

(19) UA (11) 89226 (13) C2

(51) МПК

C07D 233/64 (2009.01)

C07D 401/04 (2009.01)

C07D 401/12 (2009.01)

C07D 401/14 (2009.01)

C07D 403/12 (2009.01)

C07D 409/14 (2009.01)

C07D 471/04 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОЛУКИ ІМІДАЗОЛУ

1

2

(21) а200710862

(22) 24.03.2005

(24) 11.01.2010

(86) РСТ/US2005/009715, 24.03.2005

(31) 60/556,356

(32) 25.03.2004

(33) US

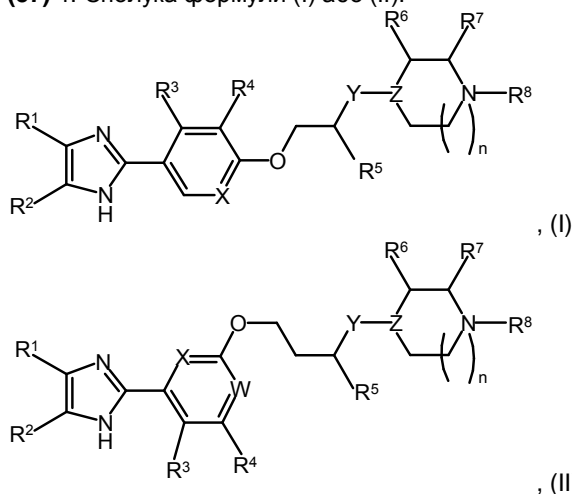
(46) 11.01.2010, Бюл.№ 1, 2010 р.

(72) БУЗАРД ДЕНІЕЛ ДЖ., US/US, ЕДВАРДС  
ДЖЕЙМС П., US/US, КІНДРАЧУК ДЕВІД Е., CA/US,  
ВЕНЕЙБЛ ДЖЕННІФЕР Д., US/US

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE

(56) Nathan, C. Points of control in inflammation,  
Nature vol. 420, 19/26 Dec. 2002, page 846-51Lee et al., N-H Insertion Reactions of Primary Ureas:  
The synthesis of highly substituted imidazolones and  
imidazoles from diazocarbonyls, JOC Article, J. Org.  
Chem. 2004, vol. 69, pages 8829-8835

(57) 1. Сполука формули (I) або (II):



де

W являє собою, незалежно від визначень інших  
членів та замісників, N або CR<sup>9</sup>;X являє собою, незалежно від визначень інших  
членів та замісників, N або CR<sup>9</sup>;Y являє собою, незалежно від визначень інших  
членів та замісників, O, NR<sup>10</sup> або CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>;Z являє собою, незалежно від визначень інших  
членів та замісників, N або CR<sup>12</sup>;n означає, незалежно від визначень інших членів  
та замісників, 0, 1 або 2;кожний з R<sup>1-2</sup> являє собою, незалежно від визна-  
чень інших членів та замісників, -H, -CF<sub>3</sub>, -C<sub>1</sub>-  
алкіл, -C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, необов'язково заміщений  
арил або необов'язково заміщений гетероарил;  
абоR<sup>1</sup> та R<sup>2</sup>, взяті разом з атомами вуглецю, до яких  
вони приєднані, утворюють циклічну структуру  
Сус1, вибрану з 5- або 6-членного карбоциклу та  
5- або 6-членного гетероциклу з 1 гетероатомом,  
де зазначена циклічна структура Сус1, незалежно  
від визначень інших замісників, заміщена 0, 1 або  
2 замісниками, вибраними з -C<sub>1-3</sub>алкілу, галогену,  
гідрокси, аміно та -C<sub>1-3</sub>алкокси;кожний з R<sup>3-4</sup> та R<sup>9</sup> являє собою, незалежно від  
визначень інших членів та замісників, -H, -C<sub>1</sub>-  
алкіл, галоген, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>c</sup>, -  
SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, C<sub>1-4</sub>алкокси, ціано, нітро, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -  
C(O)феніл, -C(O)C<sub>1-6</sub>алкіл, -S(O)C<sub>1-4</sub>алкіл або -  
SO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>алкіл; абоR<sup>3</sup> та R<sup>4</sup>, взяті разом з атомами вуглецю, до яких  
вони приєднані, утворюють циклічну структуру  
Сус2, вибрану з арилу, 5- або 6-членного карбоци-  
клу та 5- або 6-членного гетероциклу з 1 або 2  
гетероатомами, де зазначена циклічна структура  
Сус2, незалежно від визначень інших замісників,  
заміщена 0, 1 або 2 замісниками, вибраними з -C<sub>1</sub>-  
алкілу, галогену, гідроксу, аміно та -C<sub>1-3</sub>алкокси;  
де кожний з R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> та R<sup>c</sup>, незалежно від визначень  
інших замісників, вибраний з H, C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>3-6</sub>-  
циклоалкілу, фенілу, (C<sub>3-6</sub>циклоалкіл)C<sub>1-2</sub>алкілу-,  
бензила та фенетилу, або R<sup>a</sup> та R<sup>b</sup>, взяті разом з  
азотом, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-

(13) C2

(11) 89226

(19) UA

членне гетероциклічне кільце HetCyc1, де зазначене кільце HetCyc1 містить 0 або 1 додатковий гетероатом, вибраний з O, S, >NH та >NC<sub>1-6</sub>алкілу, та де будь-який феніл, фенетил, бензил, алкіл або циклоалкіл в будь-якому із зазначених R<sup>1-4</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> та зазначене кільце HetCyc1, необов'язково та незалежно від визначень інших замісників, заміщені 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з C<sub>1-3</sub>алкілу, галогену, гідрокси, аміно та C<sub>1-3</sub>алкокси; R<sup>5</sup> являє собою, незалежно від визначень інших членів та замісників, -H, -C<sub>1-6</sub>алкіл, -C<sub>1-4</sub>алкокси або гідрокси; кожний з R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> являє собою, незалежно від визначень інших членів та замісників, -H або -C<sub>1-6</sub>алкіл, або R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup>, взяті разом, утворюють 5-6-членну циклічну структуру Cус3, де зазначена циклічна структура Cус3 являє собою 5- або 6-членний карбоцикл чи 5- або 6-членний гетероцикл з 1 або 2 гетероатомами, та де зазначена циклічна структура Cус3, незалежно від визначень інших замісників, заміщена 0, 1 або 2 замісниками, вибраними з -C<sub>1-3</sub>алкілу, галогену, гідрокси, аміно та -C<sub>1-3</sub>алкокси; R<sup>8</sup> являє собою, незалежно від визначень інших членів та замісників, -H або -C<sub>1-4</sub>алкіл; кожний з R<sup>10</sup> та R<sup>11</sup> являє собою, незалежно від визначень інших членів та замісників, -H або -C<sub>1-4</sub>алкіл; або, коли Y являє собою CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, R<sup>10</sup> та R<sup>11</sup>, взяті разом з вуглецевим членом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщену циклічну структуру Cус4, де зазначена циклічна структура Cус4 являє собою 3-6-членний карбоцикл або 3-6-членний неароматичний гетероцикл з 0 або 1 додатковим гетероатомом, або CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> являє собою C=O; R<sup>12</sup> являє собою, незалежно від визначень інших членів та замісників, -H, -C<sub>1-4</sub>алкіл, гідрокси або -C<sub>1-4</sub>алкокси; та її енантіомер, діастереомер, рацемат або її фармацевтично прийнятна сіль, амід або ефір; з наступними умовами:  
коли Y являє собою O або NR<sup>10</sup>, тоді Z являє собою CR<sup>12</sup> та R<sup>5</sup> не являє собою гідрокси або -C<sub>1-4</sub>алкокси;  
коли Z являє собою N, Y являє собою CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>;  
коли R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> обидва являють собою -H, Y являє собою CH<sub>2</sub> та R<sup>8</sup> являє собою метил, тоді R<sup>5</sup> не являє собою гідрокси.  
2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Y являє собою CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>.  
3. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Y являє собою CH<sub>2</sub>.  
4. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Z являє собою N або CH.  
5. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що n = 1 або 2.  
6. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що n = 1.  
7. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що один або обидва з R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> являють собою моно- або дизаміщене фенільне кільце.  
8. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що тільки один з R<sup>1</sup> або R<sup>2</sup> являє собою монозаміщене фенільне кільце.  
9. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R<sup>3</sup> являє собою -H, -F, -Cl, метил або етил.

10. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R<sup>3</sup> являє собою -F, -Cl або метил.  
11. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R<sup>3</sup> являє собою -Cl або метил.  
12. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R<sup>4</sup> являє собою -H, -F, -Cl або метил.  
13. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R<sup>5</sup> являє собою -H, метил або гідрокси.  
14. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R<sup>5</sup> являє собою -H.  
15. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup>, незалежно, вибрані з групи, що включає  
a) -H,  
b) метил, етил, пропіл, ізопропіл та  
c) трифторметил.  
16. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> незалежно являють собою -H або метил.  
17. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R<sup>8</sup> являє собою -H, метил або етил.  
18. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R<sup>8</sup> являє собою метил.  
19. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R<sup>9</sup> являє собою -H, -F, -Cl або метил.  
20. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вибрана з групи, що включає:  
1-(3-{4-[4,5-біс(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-3-хлорфенокси}пропіл)-4-метилпіперазин;  
1-(3-{3-хлор-4-(4,5-дифеніл-1H-імідазол-2-іл)фенокси}пропіл)-4-метилпіперазин;  
1-(3-{4-[4,5-біс(2-хлорфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-3-хлорфенокси}пропіл)-4-метилпіперазин;  
1-(3-{4-[4,5-біс(4-метоксифеніл)-1H-імідазол-2-іл]-3-хлорфенокси}пропіл)-4-метилпіперазин;  
1-(3-{3-хлор-4-(4,5-ди-р-толіл-1H-імідазол-2-іл)фенокси}пропіл)-4-метилпіперазин;  
1-(3-{4-[4,5-біс(4-фторфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-3-хлорфенокси}пропіл)-4-метилпіперазин;  
1-(3-{4-[4,5-біс(3-метоксифеніл)-1H-імідазол-2-іл]-3-хлорфенокси}пропіл)-4-метилпіперазин;  
1-(3-{4-[4,5-біс(3-метоксифеніл)-1H-імідазол-2-іл]-2-фторфенокси}пропіл)-4-метилпіперазин;  
1-(3-{4-[4,5-біс(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-іл]-3-хлорфенокси}пропіл)-4-метил[1,4]діазепан;  
1-(3-{4-[4,5-біс(3-метоксифеніл)-1H-імідазол-2-іл]-3-хлорфенокси}пропіл)-4-метил[1,4]діазепан;  
1-(3-{2-хлор-4-(5-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)фенокси}пропіл)-4-метил[1,4]діазепан;  
2-(3-хлор-4-[3-(4-метил[1,4]діазепан-1-іл)пропокси]феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-бензоімідазол;  
2-(2-хлор-4-[3-(4-метил[1,4]діазепан-1-іл)пропокси]феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-бензоімідазол;  
1-метил-4-{3-[3-метил-4-(4-феніл-5-трифторметил-1H-імідазол-2-іл)фенокси]пропіл}піперидин;  
4-{3-[3-хлор-4-(4-феніл-5-трифторметил-1H-імідазол-2-іл)фенокси]пропіл}-1-метилпіперидин;  
4-(3-{3-хлор-4-[5-метил-4-(3-трифторметилфеніл)-1H-імідазол-2-іл]фенокси}пропіл)-1-метилпіперидин;  
4-(3-{3-хлор-4-[4-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-1H-імідазол-2-іл]фенокси}пропіл)-1-метилпіперидин;  
4-(3-{4-[4-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-1H-імідазол-2-іл]-3-метилфенокси}пропіл)-1-метилпіперидин;  
4-(3-{3-хлор-4-[4-(4-хлорфеніл)-5-метил-1H-імідазол-2-іл]фенокси}пропіл)-1-метилпіперидин;

4-(3-{4-[4,5-біс(4-фторфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-3-хлорфенокси}пропіл)-1-метилпіперидин;  
 4-(3-{4-[4,5-біс(3-метоксифеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-3-хлорфенокси}пропіл)-1-метилпіперидин;  
 4-(3-{3-хлор-4-[4-(4-хлорфеніл)-5-р-толіл-1Н-імідазол-2-іл]фенокси}пропіл)-1-метилпіперидин;  
 2-{2-хлор-4-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропокси]феніл}-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-бензоімідазол;  
 4-{3-[3-хлор-4-(4-метил-5-пропіл-1Н-імідазол-2-іл)фенокси]пропіл}-1-метилпіперидин;  
 4-{3-[3-хлор-4-(5-етил-4-метил-1Н-імідазол-2-іл)фенокси]пропіл}-1-метилпіперидин;  
 1-метил-4-(2-{3-метил-4-[5-метил-4-(3-трифторметилфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]фенокси}етокси)піперидин;  
 5-[4-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропокси]піридин;  
 5-[4-(4-хлорфеніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропокси]піридин;  
 2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропокси]-5-[5-метил-4-(3-трифторметилфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]піридин;  
 2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропокси]-5-[5-метил-4-(4-трифторметилфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]піридин;  
 2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропокси]-5-(4-феніл-5-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл)піридин;  
 1-метил-4-(3-{5-[5-метил-4-(4-трифторметилфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піридин-2-ілокси}-пропіл)піперазин;  
 1-метил-4-(3-{5-[5-метил-4-(3-трифторметилфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]піридин-2-ілокси}пропіл)піперазин;  
 4-(4-{3-[4-(4-хлорфеніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]фенокси}бутил)-1-метилпіперидин;  
 1-метил-4-{4-[3-(4-феніл-5-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл)фенокси]бутил}піперидин;  
 2-[4-(1-метилпіперидин-4-іл)бутоксид]-4-(4-феніл-5-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл)піридин;  
 2-[4-(1-метилпіперидин-4-іл)бутоксид]-4-[5-метил-4-(3-трифторметилфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]піридин;  
 4-{3-[4-(5-ізобутил-4-метил-1Н-імідазол-2-іл)-3-метилфенокси]пропіл}-1-метилпіперидин;  
 4-[4-(4-хлорфеніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-2-[4-(1-метилпіперидин-4-іл)-бутоксид]піридин;  
 4-{3-[3-хлор-4-(5-ізобутил-4-метил-1Н-імідазол-2-іл)фенокси]пропіл}-1-метилпіперидин;  
 1-метил-4-(4-{3-[5-метил-4-(4-трифторметилфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]фенокси}бутил)піперидин;  
 1-{3-[2-хлор-4-(1Н-імідазол-2-іл)фенокси]пропіл}-4-метилпіперазин;  
 1-{3-[3-хлор-4-(4,5-диметил-1Н-імідазол-2-іл)фенокси]пропіл}-4-метилпіперазин;  
 1-{3-[3-хлор-4-(4-феніл-5-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл)фенокси]пропіл}-4-метилпіперазин;  
 1-{3-[2-хлор-4-(4-феніл-5-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл)фенокси]пропіл}-4-метил[1,4]діазепан;  
 1-метил-4-(3-{3-метил-4-[5-метил-4-(3-трифторметилфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]фенокси}пропіл)піперидин;  
 4-(3-{4-[4-(4-хлорфеніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-3-метилфенокси}пропіл)-1-метилпіперидин;

4-(2-{4-[4-(4-хлорфеніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-3-метилфенокси}етокси)-1-метилпіперидин;  
 1-(3-{4-[4-(4-хлорфеніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-3-метилфенокси}-2-метилпропіл)-4-метилпіперазин;  
 2-[4-(4-хлорфеніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-6-[4-(1-метилпіперидин-4-іл)бутоксид]піридин;  
 4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропокси]-5-[5-метил-4-(3-трифторметилфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]піридин;  
 5-бром-4-[4-(4-хлорфеніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-2-[4-(1-метилпіперидин-4-іл)бутоксид]піридин;  
 2,4-диметил-1-{3-[4-(4-феніл-5-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл)фенокси]пропіл}піперазин;  
 1,2-диметил-4-{3-[4-(4-феніл-5-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл)фенокси]пропіл}піперазин;  
 3-хлор-2-[4-(1-метилпіперидин-4-іл)бутоксид]-4-(4-феніл-5-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл)піридин;  
 1-метил-4-(4-{4-[5-метил-4-(3-трифторметилфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]піридин-2-ілокси}бутил)-[1,4]діазепан;  
 5-бром-2-[4-(1-метилпіперидин-4-іл)бутоксид]-4-[5-метил-4-(3-трифторметилфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]піридин;  
 4-[4-(4-хлорфеніл)-5-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл]-2-[4-(1-метилпіперидин-4-іл)бутоксид]піримідин;  
 4-(3-{4-[5-циклопропілметил-4-(3-трифторметилфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]-3-метилфенокси}пропіл)-1-метилпіперидин;  
 1-{4-[4-(4-хлорфеніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-3-метилфенокси}-3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропан-2-ол;  
 4-(3-{3-хлор-4-[4-(4-хлорфеніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]фенокси}пропіл)піперидин;  
 4-(3-{3-хлор-4-[4-(4-хлорфеніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]фенокси}пропіл)-1-етилпіперидин;  
 4-(3-{3-хлор-4-[4-(4-хлорфеніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]фенокси}пропіл)-1-ізопропілпіперидин;  
 1-метил-4-{3-[4-(4-феніл-5-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл)нафтален-1-ілокси]пропіл}піперидин;  
 1-(4-метилпіперазин-1-іл)-3-{5-[5-метил-4-(4-трифторметилфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]піридин-2-ілокси}пропан-1-он;  
 6-[4-(4-хлорфеніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-3-фтор-2-[4-(1-метилпіперидин-4-іл)бутоксид]піридин;  
 1-метил-4-(4-{3-метил-6-[5-метил-4-(3-трифторметилфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]піридин-2-ілокси}бутил)піперазин;  
 1-метил-4-{3-[4-(5-метил-4-тіофен-2-іл)-1Н-імідазол-2-іл]фенокси}пропіл}піперидин та  
 2-{3-[4-(1-метилпіперидин-4-іл)бутоксид]феніл}-3Н-імідазо[4,5-б]піридин.  
 21. Фармацевтична композиція для лікування або попередження у суб'єкта стану, опосередкованого  $H_4$  рецептором, яка містить терапевтично ефективну кількість принаймні одного модулятора  $H_4$  рецептора, вибраного зі сполук за будь-яким з пп. 1-20.  
 22. Фармацевтична композиція для інгібування поповнення лейкоцитів у суб'єкта, яка містить терапевтично ефективну кількість принаймні одного інгібітора поповнення лейкоцитів, вибраного зі сполук за будь-яким з пп. 1-20.  
 23. Протизапальна композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість принаймні однієї

протизапальної сполуки, вибраної зі сполук за будь-яким з пп. 1-20.

24. Спосіб лікування або попередження запалення у суб'єкта, при якому вводять суб'єкту у зв'язку із запальною реакцією фармацевтичну композицію, яка містить терапевтично ефективну кількість принаймні однієї протизапальної сполуки, вибраної зі сполук за п. 1.

25. Спосіб за п. 24, який **відрізняється** тим, що запальна реакція являє собою реакцію на принаймні один зі станів: запальні розлади, алергічні розлади, дерматологічні розлади, аутоімунна хвороба, лімфатичні розлади, сверблячка шкіри та імунодефіцитні розлади.

26. Спосіб за п. 24, який **відрізняється** тим, що запальна реакція являє собою реакцію на хіміотерапію.

27. Спосіб за п. 24, який **відрізняється** тим, що запальна реакція являє собою принаймні одну з реакцій на фізичний подразник та реакції на хімічний подразник.

28. Спосіб за п. 24, який **відрізняється** тим, що запальна реакція являє собою реакцію на інфекцію.

29. Спосіб за п. 24, який **відрізняється** тим, що запальна реакція являє собою реакцію на інвазію тіла, яке є стороннім для суб'єкта.

30. Спосіб за п. 24, який **відрізняється** тим, що запальна реакція являє собою реакцію на імунологічний подразник.

31. Спосіб за п. 24, який **відрізняється** тим, що запальна реакція являє собою реакцію на принаймні один зі станів: алергія, астма, хронічна обструктивна хвороба легенів (COPD), атеросклероз, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз та запальне захворювання кишечника.

32. Спосіб за п. 24, який **відрізняється** тим, що запальне захворювання кишечника являє собою хворобу Крона або виразковий коліт.

33. Спосіб за п. 24, який **відрізняється** тим, що запальна реакція являє собою реакцію на принаймні один зі станів: псоріаз, алергічний риніт, склеродерма, аутоімунне захворювання щитовидної залози, імуноопосередкований цукровий діабет та вовчак.

34. Спосіб за п. 24, який **відрізняється** тим, що запальна реакція являє собою реакцію на принаймні один зі станів: астенічний бульбарний параліч, аутоімунна невропатія.

35. Спосіб за п. 34, який **відрізняється** тим, що аутоімунна невропатія являє собою невропатію Гійєна-Барє.

36. Спосіб за п. 24, який **відрізняється** тим, що запальна реакція являє собою реакцію на принаймні один зі станів: аутоімунний увеїт, аутоімунна гемолітична анемія, перніціозна анемія, аутоімунна тромбоцитопенія, темпоральний артеріїт, антифосфоліпідний синдром та васкулітиди.

37. Спосіб за п. 36, який **відрізняється** тим, що васкулітиди являє собою гранулематоз Вегенера.

38. Спосіб за п. 24, який **відрізняється** тим, що запальна реакція являє собою реакцію на принаймні один зі станів: хвороба Бехчета, герпетиформний дерматит, вульгарний пемфігус, вітіліго, первинний біліарний цироз, аутоімунний гепатит, аутоімунний оофорит, аутоімунний орхіт, аутоімунне захворювання надниркової залози, поліміозит, дерматомиозит, спондилоартропатія.

39. Спосіб за п. 38, який **відрізняється** тим, що спондилоартропатія являє собою анкілозуючий спондиліт.

40. Спосіб за п. 24, який **відрізняється** тим, що запальна реакція являє собою реакцію на синдром Шегрена.

41. Спосіб за п. 24, який **відрізняється** тим, що запальна реакція є принаймні однією з гострого запалення; алергічного запалення та хронічного запалення.

42. Спосіб лікування або попередження у суб'єкта стану, опосередкованого  $H_4$  рецептором, при якому вводять суб'єкту фармацевтичну композицію, що містить терапевтично ефективну кількість принаймні одного модулятора  $H_4$  рецептора, вибраного зі сполук за п. 1.

43. Спосіб модуляції  $H_4$  рецептора, який включає піддавання  $H_4$  рецептора впливу принаймні одного модулятора, вибраного зі сполук за п. 1.

44. Спосіб за п. 43, який **відрізняється** тим, що модулятор являє собою антагоніст  $H_4$  рецептора.

45. Спосіб за п. 43, який **відрізняється** тим, що модулятор являє собою частковий агоніст  $H_4$  рецептора.

46. Спосіб інгібування поповнення лейкоцитів у суб'єкта, при якому вводять суб'єкту фармацевтичну композицію, що містить терапевтично ефективну кількість принаймні одного інгібітора поповнення лейкоцитів, вибраного зі сполук за п. 1.

#### Область винаходу

Винахід відноситься до нових, фармацевтично активних, гетероциклічних сполук, більш особливо до імідазольних сполук, та до способів їх застосування для лікування або попередження розладів та станів, опосередкованих  $H_4$  рецептором гістаміну.

#### Передумови створення винаходу

Вперше гістамін був ідентифікований як гормон (Barger, G. and H. H. Dale, J. Physiol. (London) 1910, 41:19-59), та з того часу було продемонстровано, що він відіграє головну роль в різноманітних

фізіологічних процесах, включаючи запальну "потрійну реакцію" за допомогою  $H_1$  рецепторів (Ash, A. S. F. and H. O. Schild, Br. J. Pharmac. Chemother. 1966, 27:427-439), секрецію шлункової кислоти за допомогою  $H_2$  рецепторів (Black, J. W. et al., Nature 1972, 236:385-390) та нейротрансмітерне вивільнення в центральній нервовій системі за допомогою  $H_3$  рецепторів (Arrang, J.-M. et al., Nature 1983, 302:832-837) (для огляду див. Hill, S. J. et al., Pharmacol. Rev. 1997, 49(3):253-278). Було продемонстровано, що всі три підтипи рецепторів гістаміну є членами надсімейства G протеїну-

сполучених рецепторів (Gantz, I. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1991, 88:429-433; Lovenberg, T. W. et al., Mol. Pharmacol. 1999, 55(6):1101-1107; Yamashita, M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1991, 88:11515-11519). Проте, існують додаткові функції гістаміну, що були описані, для яких не було визначено рецептор. Наприклад, в 1994 Raible та інші продемонстрували, що гістамін та R- $\alpha$ -метилгістамін може активувати мобілізацію кальцію в людських еозинофілах (Raible, D. G. et al., Am. J. Respir. Crit Care Med. 1994, 149:1506-1511). Ці реакції були заблоковані за допомогою антагоніста H<sub>3</sub>-рецептора тіопераміду. Проте, R- $\alpha$ -метилгістамін був значно менш ефективним, ніж гістамін, який був несумісний із залученням відомих підтипів H<sub>3</sub> рецептора. Таким чином, Raible та інші припустили існування нового рецептора гістаміну на еозинофілах, що був не-H<sub>1</sub>, не-H<sub>2</sub>, та не-H<sub>3</sub>. Зовсім недавно декількома групами (Oda, T. et al., J. Biol. Chem. 2000, 275(47):36781-36786; Liu, C et al., Mol Pharmacol 2001, 59(3):420-426; Nguyen, T. et al., Mol. Pharmacol. 2001, 59(3):427-433; Zhu, Y. et al., Mol Pharmacol 2001, 59(3):434-441; Morse, K. L. et al., J. Pharmacol Exp Ther. 2001, 296(3): 1058-1066) було визначено та охарактеризовано четвертий підтип рецептора гістаміну, H<sub>4</sub> рецептор. Цей рецептор є 390 амінокислотним, семимембранним, G протеїн-сполученим рецептором з приблизно 40% гомологією до H<sub>3</sub> рецептора гістаміну. На відміну від H<sub>3</sub> рецептора, який в основному розташований в мозку, H<sub>4</sub> рецептор виражений на більшій кількості клітин, як описано Liu та інші (див. вище) та C. L. Hofstra та інші (J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 305(3):1212-1221). Завдяки його переважній експресії на імунотропних клітинах, цей H<sub>4</sub> рецептор тісно пов'язаний з функціями регулювання гістаміну протягом імунної реакції.

Біологічна активність гістаміну в контексті імунології та аутоімунних хвороб тісно пов'язана з алергічною реакцією та її негативними результатами, такими як запалення. Події, які викликають запальну реакцію, включають фізичне подразнення (включаючи травму), хімічне подразнення, інфекцію та інвазію стороннього тіла. Запальна реакція характеризується болем, підвищеною температурою, почервонінням, опуханням, зниженням діяльності або їх комбінацією.

Дегрануляція мастоцитів (екзоцитоз) вивільняє гістамін та приводить до запальної реакції, яка спочатку може бути охарактеризована за допомогою гістамін-модульованого пухирця та запальної реакції. Широка різноманітність імунологічних стимулів (наприклад, алергени або антитіла) та неімунологічних (наприклад, хімічних) стимулів може викликати активацію, поповнення та дегрануляцію мастоцитів. Активація мастоцитів ініціює алергічні (H<sub>1</sub>) запальні реакції, які, в свою чергу, викликають поповнення інших клітин-ефекторів, які надалі сприяють запальній реакції. H<sub>2</sub> рецептори гістаміну модулюють секрецію шлункової кислоти, та H<sub>3</sub> рецептори гістаміну уражують нейромедіаторне вивільнення в центральній нервовій системі.

Модуляція H<sub>4</sub> рецепторів контролює вивільнення запальних медіаторів та інгібує поповнення лейкоцитів, таким чином забезпечуючи здатність

до попередження та/або лікування H<sub>4</sub>-опосередкованих хвороб та станів, включаючи шкідливі результати алергічних реакцій, такі як запалення. Сполуки відповідно до даного винаходу мають властивості модуляції H<sub>4</sub> рецептора. Сполуки за даним винаходом мають властивості інгібування поповнення лейкоцитів. Сполуки відповідно до даного винаходу мають протизапальні властивості.

Приклади посібників на тему запалення включають Gallin, J. I. and R. Snyderman, *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 3<sup>rd</sup> Edition, (Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999); V. Stvrtnova, et al, "Inflammation and Fever", *Pathophysiology Principles of Diseases* (Textbook for Medical Students, Academic Press, 1995); Cecil et al., *Textbook Of Medicine*, 18<sup>th</sup> Edition (W. B. Saunders Company, 1988); та Steadmans Medical Dictionary.

Передумови та огляд матеріалів по запаленню та станам, пов'язаних із запаленням, можуть бути знайдені в статтях, таких як наступні: Nathan, C. Nature 2002, 420:846-852; Tracey, K. J. Nature 2002, 420:853-859; Coussens, L. M. and Z. Werb, Nature 2002, 420:860-867; Libby, P. Nature 2002, 420:868-874; Benoist, C. and D. Mathis, Nature 2002, 420:875-878; Weiner, H. L. and D. J. Selkoe, Nature 2002, 420:879-884; Cohen, J. Nature 2002, 420:885-891; Steinberg, D. Nature Medicine 2002, 8(11):1211-1217.

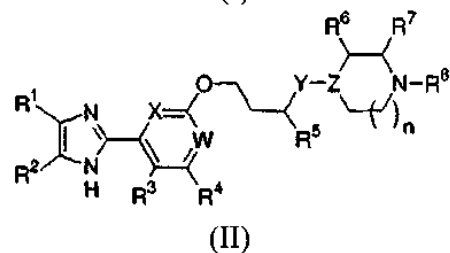
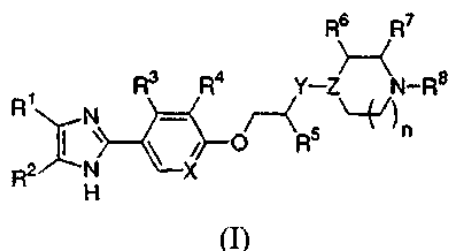
Запалення в даній заявці відноситься до реакції, яка розвивається як результат вивільнення гістаміну, що, в свою чергу, викликане, принаймні, одним подразником. Прикладами таких подразників є імунологічні подразники та неімунологічні подразники.

Запалення виникає в результаті будь-якого з множини станів, таких як наприклад алергія, астма, хронічна обструктивна хвороба легенів (COPD), атеросклероз, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, запальні захворювання кишечника (включаючи хворобу Крона та виразковий коліт), псоріаз, алергічний риніт, склеродерма, аутоімунні захворювання щитовидної залози, імунотропований (також відомий як тип 1) цукровий діабет та вовчак, які характеризуються надмірним або тривалим запаленням на деякій стадії хвороби. Інші аутоімунні захворювання, що призводять до запалення, включають астенічний бульбарний параліч, аутоімунні невротії, такі як Пйєна-Баре, аутоімунний увеїт, аутоімунну гемолітичну анемію, перниціозну анемію, аутоімунну тромбоцитопенію, темпоральний артеріїт, антифосфоліпідний синдром, васкулітиди, як наприклад гранулематоз Вегенера, хворобу Бехчета, герпетиформний дерматит, вульгарний пемфігус, вітіліго, первинний біліарний цироз, аутоімунний гепатит, аутоімунний оофорит та орхіт, аутоімунне захворювання надниркової залози, поліміозит, дерматомиозит, спондилоартропатії, як наприклад анкілозуючий спондиліт, та синдром Шегрена. Щодо початку та розвитку запалення, запальні хвороби або опосередковані запаленням хвороби або стани включають, але не обмежуються, гостре запалення, алергічне запалення та хронічне запалення.

Цитовані посилання включені в дану заявку як посилання.

Короткий опис суті винаходу

Винахід розкриває сполуку формули (I) або (II):



де

W являє собою, незалежно від визначень інших членів та замісників, N або CR<sup>9</sup>;

X являє собою, незалежно від визначень інших членів та замісників, N або CR<sup>9</sup>;

Y являє собою, незалежно від визначень інших членів та замісників, O, NR<sup>10</sup> або CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>;

Z являє собою, незалежно від визначень інших членів та замісників, N або CR<sup>12</sup>;

n означає, незалежно від визначень інших членів та замісників, 0, 1 або 2;

кожний з R<sup>1-2</sup> являє собою, незалежно від визначень інших членів та замісників, -H, -CF<sub>3</sub>, -C<sub>1-6</sub>алкіл, -C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил; або R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup>, взяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклічну структуру Сус1, вибрану з 5- або 6-членного карбоциклу та 5- або 6-членного гетероциклу з 1 гетероатомом, де зазначена циклічна структура Сус1, незалежно від визначень інших замісників, заміщена 0, 1 або 2 замісниками, вибраними з -C<sub>1-3</sub>алкілу, галогену, гідрокси, аміно та -C<sub>1-3</sub>алкокси;

кожний з R<sup>3-4</sup> та R<sup>9</sup> являє собою, незалежно від визначень інших членів та замісників, -H, -C<sub>1-6</sub>алкіл, галоген, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, C<sub>1-4</sub>алкокси, ціано, нітро, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)феніл, -C(O)C<sub>1-6</sub>алкіл, -S(O)C<sub>1-4</sub>алкіл або -SO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>алкіл; або R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup>, взяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклічну структуру Сус2, вибрану з арилу, 5- або 6-членного карбоциклу та 5- або 6-членного гетероциклу з 1 або 2 гетероатомами, де зазначена циклічна структура Сус2, незалежно від визначень інших замісників, заміщена 0, 1 або 2 замісниками, вибраними з -C<sub>1-3</sub>алкілу, галогену, гідрокси, аміно та -C<sub>1-3</sub>алкокси;

де кожний з R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> та R<sup>c</sup>, незалежно від визначень інших замісників, вибраний з H, C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, фенілу, (C<sub>3-6</sub>циклоалкіл)C<sub>1-2</sub>алкілу, бензилу та фенетилу, або R<sup>a</sup> та R<sup>b</sup>, взяті разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-

членне гетероциклічне кільце HetCyc1, де зазначене кільце HetCyc1 містить 0 або 1 додатковий гетероатом, вибраний з O, S, >NH та >NC<sub>1-6</sub>алкіл, та де будь-який феніл, фенетил, бензил, алкіл або циклоалкіл в будь-якому із зазначених R<sup>1-4</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, та зазначене кільце HetCyc1, необов'язково, та незалежно від визначень інших замісників, заміщені 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з C<sub>1-3</sub>алкілу, галогену, гідрокси, аміно та C<sub>1-3</sub>алкокси;

R<sup>5</sup> являє собою, незалежно від визначень інших членів та замісників, -H, -C<sub>1-6</sub>алкіл, -C<sub>1-4</sub>алкокси або гідрокси;

кожний з R та R<sup>7</sup> являє собою, незалежно від визначень інших членів та замісників, -H або -C<sub>1-6</sub>алкіл, або R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup>, взяті разом, утворюють 5-6-членну циклічну структуру Сус3, де зазначена циклічна структура Сус3 являє собою 5-або 6-членний карбоцикл чи 5- або 6-членний гетероцикл з 1 або 2 гетероатомами, та де зазначена циклічна структура Сус3, незалежно від визначень інших замісників, заміщена 0, 1 або 2 замісниками, вибраними з -C<sub>1-3</sub>алкілу, галогену, гідрокси, аміно та -C<sub>1-3</sub>алкокси;

R<sup>8</sup> являє собою, незалежно від визначень інших членів та замісників, -H або -C<sub>1-4</sub>алкіл;

кожний з R<sup>10</sup> та R<sup>11</sup> являє собою, незалежно від визначень інших членів та замісників, -H або -C<sub>1-4</sub>алкіл; або, коли Y являє собою CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, R<sup>10</sup> та R<sup>11</sup>, взяті разом з вуглецевим членом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщену циклічну структуру Сус4, де зазначена циклічна структура Сус4 являє собою 3-6-членний карбоцикл або 3-6-членний неароматичний гетероцикл з 0 або 1 додатковим гетероатомом, або CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> являє собою C=O;

R<sup>12</sup> являє собою, незалежно від визначень інших членів та замісників, -H, -C<sub>1-4</sub>алкіл, гідрокси або -C<sub>1-4</sub>алкокси;

та її енантіомери, діастереомери, рацемати, таутомери, гідрати, сольвати та її фармацевтично прийнятні солі, аміді або ефіри;

з наступними умовами:

коли Y являє собою O або NR<sup>10</sup>, тоді Z являє собою CR<sup>12</sup> та R<sup>5</sup> не являє собою гідрокси або -C<sub>1-4</sub>алкокси;

коли Z являє собою N, Y являє собою CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>; коли R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> обидва являють собою -H, Y являє собою CH<sub>2</sub>, та R<sup>8</sup> являє собою метил, тоді R<sup>5</sup> не являє собою гідрокси.

Втілення сполук формул (I) та (II) є модуляторами H<sub>4</sub> рецептора. Втілення даного винаходу включають суміші сполук формул (I) та (II).

Ізомерні форми сполук формули (I) і (II) та їх фармацевтично прийнятні солі, аміді та ефіри включені в межі даного винаходу, та мається на увазі, що посилання в даній заявці на одну з таких ізомерних форм відноситься до, принаймні, однієї з таких ізомерних форм. Фахівець в даній галузі техніки визнає, що сполуки відповідно до даного винаходу можуть існувати, наприклад, в окремій ізомерній формі, тоді як інші сполуки можуть існувати у формі регіоізомерної суміші.

Заявлено детально або ні в будь-якій частині опису та формули винаходу, розуміють, що визначення кожного замісника та члена в контексті даного винаходу зроблено незалежно від визначення

будь-якого іншого члена та замісника, якщо не заявлено інше. Як перший приклад за термінологією заміщення, якщо замісник  $S^1_{\text{приклад}}$  є одним з  $S_1$  та  $S_2$ , та замісник  $S^2_{\text{приклад}}$  є одним з  $S_3$  та  $S_4$ , то ці визначення відносяться до втілень даного винаходу, надаючи відповідно до виборів  $S^1_{\text{приклад}} - S_1$  та  $S^2_{\text{приклад}} - S_3$ ;  $S^1_{\text{приклад}} - S_1$  та  $S^2_{\text{приклад}} - S_4$ ;  $S^1_{\text{приклад}} - S_2$  та  $S^2_{\text{приклад}} - S_3$ ;  $S^1_{\text{приклад}} - S_2$  та  $S^2_{\text{приклад}} - S_4$ ; та еквіваленти будь-якого з таких виборів. Більш коротка термінологія " $S^1_{\text{приклад}}$ " являє собою один з  $S_1$  та  $S_2$ , та  $S^2_{\text{приклад}}$  являє собою один з  $S_3$  та  $S_4$ " відповідно використовується в даній заявці для стислості, але не з метою обмеження. Мається на увазі, що вищезазначений перший приклад за термінологією заміщення, яка заявлена в загальних термінах, ілюструє різні визначення замісників R, описані в даній заявці. Вищезазначені правила, надані в даній заявці для замісників, поширюються, коли прийнятно, на члени, такі як X, Y, Z і W та індекс n.

Крім того, коли для будь-якого члена або замісника надано більше, ніж одне визначення, втілення за даним винаходом включають різні групування, які можуть бути зроблені з перерахованих визначень, взятих незалежно, та їх еквівалентів. Як другий приклад за термінологією заміщення, якщо в даній заявці описано, що замісник  $S_{\text{приклад}}$  являє собою один з  $S_1$ ,  $S_2$  та  $S_3$ , цей перелік відноситься до втілень даного винаходу, для якого  $S_{\text{приклад}} - S_1$ ;  $S_{\text{приклад}} - S_2$ ;  $S_{\text{приклад}} - S_3$ ;  $S_{\text{приклад}} -$  один з  $S_1$  та  $S_2$ ;  $S_{\text{приклад}} -$  один з  $S_1$  та  $S_3$ ;  $S_{\text{приклад}} -$  один з  $S_2$  та  $S_3$ ;  $S_{\text{приклад}} -$  один з  $S_1$ ,  $S_2$  та  $S_3$ ; та  $S_{\text{приклад}} -$  будь-який еквівалент будь-якого з цих виборів. Більш коротка термінологія " $S_{\text{приклад}}$ " являє собою один з  $S_1$ ,  $S_2$  та  $S_3$ " відповідно використовується в даній заявці для стислості, але не з метою обмеження. Мається на увазі, що вищезазначений другий приклад за термінологією заміщення, яка заявлена в загальних термінах, ілюструє різні визначення замісників R, описані в даній заявці. Вищезазначені правила, надані в даній заявці для замісників, поширюються, коли прийнятно, на члени, як наприклад X, Y, Z і W та індекс n.

Мається на увазі, що номенклатура " $C_{i-j}$ " з  $j > i$ , коли застосовується в даній заявці до класу замісників, відноситься до втілень даного винаходу, для яких реалізовані кожна та всі кількості вуглецевих членів, від i до j, включаючи i та j. Як приклад, термін  $C_{1-3}$  відноситься незалежно до втілень, які мають один вуглецевий член ( $C_1$ ), до втілень, які мають два вуглецеві члени ( $C_2$ ), та до втілень, які мають три вуглецеві члени ( $C_3$ ).

Термін  $C_{n-m}$  алкіл відноситься до аліфатичного ланцюга, прямого або розгалуженого, з загальною кількістю N вуглецевих членів в ланцюзі, яка задовольняє умовам:  $n \leq N \leq m$ , з  $m > n$ .

Коли будь-яка змінна, що відноситься до замісника, структурного члену або індексу, зустрічається більше одного разу, мається на увазі, що повний ряд визначень застосовується до кожного випадку, незалежно від конкретного визначення (визначень) в будь-якому іншому випадку такої змінної. Розуміють, що для кожного випадку змінної, таке визначення зроблено незалежно від визначень інших членів та замісників.

Відповідно до вищезазначених роз'яснювальних розглядів щодо визначення та номенклатури, розуміють, що детальне посилання в даній заявці на клас передбачає, у випадку хімічно різних значень та якщо не вказано інше, незалежне посилання на втілення такого класу, та посилання на кожне та всі можливі втілення підкласів класу, на які посилаються детально.

Мається на увазі, що будь-який дизамісник, на який посилаються в даній заявці, включає різні можливості приєднання, коли дозволено більше, ніж одна з таких можливостей. Наприклад, посилання на дизамісник -A-B-, де  $A \neq B$ , відноситься в даній заявці до такого дизамісника з A, приєднаним до першого заміщеного члену, та B, приєднаним до другого заміщеного члена, та це посилання також відноситься до такого дизамісника з A, приєднаним до другого заміщеного члену, та B, приєднаним до першого заміщеного члена.

Даний винахід також розкриває способи інгібування активності  $H_4$  рецептора такими сполуками, фармацевтичними композиціями, що містять такі сполуки, та способи застосування таких композицій при лікуванні або попередженні станів, опосередкованих  $H_4$  рецептором, таких як запалення. Сполуки за даним винаходом та їх похідні також можуть використовуватися як еталонні сполуки у дослідженнях для оцінки  $H_4$  рецептора, модулюючи характеристики, враховуючи один або більше чинників, таких як інгібування рецептора, токсичність, біодоступність та здатність зв'язувати протеїн.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом включають, принаймні, одну зі сполук за даним винаходом. Якщо більше, ніж одна з таких сполук входить до складу композиції, терапевтично ефективна кількість може бути спільно ефективною кількістю. Як такі інгібітори активності  $H_4$  рецептора, сполуки та композиції за даним винаходом корисні при попередженні, інгібуванні або лікуванні станів, опосередкованих  $H_4$  рецептором, таких як запалення.

Винахід також розкриває фармацевтичну композицію для лікування або попередження у суб'єкта стану, опосередкованого  $H_4$  рецептором, що містить терапевтично ефективну кількість, принаймні, одного модулятора  $H_4$  рецептора, вибраного зі сполук формул (I) та (II), їх енантіомерів, діастереомерів, рацематів, таутомерів, гідратів, сольватів, їх фармацевтично прийнятних солей, амідів та ефірів. Крім того, винахід розкриває фармацевтичну композицію для інгібування поповнення лейкоцитів у суб'єкта, що містить терапевтично ефективну кількість, принаймні, одного інгібітора поповнення лейкоцитів, вибраного зі сполук формул (I) та (II), їх енантіомерів, діастереомерів, рацематів, таутомерів, гідратів, сольватів, їх фармацевтично прийнятних солей, амідів та ефірів. Винахід додатково розкриває протизапальну композицію, що містить терапевтично ефективну кількість, принаймні, однієї протизапальної сполуки, вибраної зі сполук формул (I) та (II), їх енантіомерів, діастереомерів, рацематів, таутомерів, гідратів, сольватів, їх фармацевтично прийнятних солей, амідів та ефірів.

Винахід розкриває способи лікування або попередження запалення у суб'єкта, які включають введення суб'єкту у зв'язку із запальною реакцією фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість, принаймні, однієї протизапальної сполуки, вибраної зі сполук формул (I) та (II), їх енантіомерів, діастереомерів, рацематів, таутомерів, гідратів, сольватів, їх фармацевтично прийнятних солей, амідів та ефірів. Винахід також розкриває способи лікування або попередження у суб'єкта стану, опосередкованого  $H_4$  рецептором, який включає введення суб'єкту фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість, принаймні, одного модулятора  $H_4$  рецептора, вибраного зі сполук формул (I) та (II), їх енантіомерів, діастереомерів, рацематів, таутомерів, гідратів, сольватів, їх фармацевтично прийнятних солей, амідів та ефірів. Крім того, винахід розкриває способи модуляції експресії  $H_4$  рецептора, який включає піддавання  $H_4$  рецептора впливу, принаймні, однієї сполуки, вибраної зі сполук формул (I) та (II), їх енантіомерів, діастереомерів, рацематів, таутомерів, гідратів, сольватів, їх фармацевтично прийнятних солей, амідів та ефірів. До того ж, винахід розкриває способи інгібування поповнення лейкоцитів у суб'єкта, який включає введення суб'єкту фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість, принаймні, одного інгібітора поповнення лейкоцитів, вибраного зі сполук формул (I) та (II), їх енантіомерів, діастереомерів, рацематів, таутомерів, гідратів, сольватів, їх фармацевтично прийнятних солей, амідів та ефірів.

#### Детальний опис

Даний винахід відноситься до сполук формул (I) або (II), їх енантіомерів, діастереомерів, рацематів, таутомерів, гідратів, сольватів, їх фармацевтично прийнятних солей, амідів та ефірів, як описано в даній заявці, фармацевтичних композицій, які містять, принаймні, одну з таких сполук, способів застосування, включаючи лікування та/або попередження станів, таких як стани, які опосередковані  $H_4$  рецептором, та способів одержання таких фармацевтичних композицій.

Наступні терміни визначені нижче та шляхом їх використання при розкритті.

"Алкіл" включає вуглеводні з прямим та розгалуженим ланцюгом з, принаймні, одним воднем, видаленим для утворення радикальної групи. Алкільні групи включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, трет-бутіл, 1-метилпропіл, пентил, ізопентил, втор-пентил, гексил, гептил, октил та подібні. Алкіл не включає циклоалкіл.

"Алкеніл" включає вуглеводневі радикали з прямим та розгалуженим ланцюгом, як описано вище, з, принаймні, одним вуглець-вуглецевим подвійним зв'язком ( $sp^2$ ). Якщо не зазначено інше за допомогою префіксу, який вказує кількість вуглецевих членів, алкеніли включають етеніл (або вініл), проп-1-еніл, проп-2-еніл (або аліл), ізопропеніл (або 1-метилвініл), бут-1-еніл, бут-2-еніл, бутадієніли, пентеніли, гекса-2,4-дієніл та подібні.

"Алкініл" включає вуглеводневі радикали з прямим та розгалуженим ланцюгом, як описано вище, з, принаймні, одним вуглець-вуглецевим потрійним зв'язком ( $sp$ ). Якщо не зазначено інше

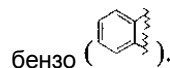
за допомогою префіксу, який вказує кількість вуглецевих членів, алкініли включають етиніл, пропініли, бутініли та пентініли. Вуглеводневі радикали, що мають суміш подвійних зв'язків та потрійних зв'язків, такі як 2-пентен-4-ініл, згруповано в даній заявці, як алкініли.

"Алкокси" включає алкільну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом з кінцевим киснем, що зв'язує алкільну групу із залишком молекули. Алкокси включає метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, трет-бутокси, пентокси та подібні. "Аміноалкіл", "тіоалкіл" та "сульфоніалкіл" аналогічні алкокси, замінюючи кінцевий атом кисню алкокси на, відповідно, NH (або NR), S та  $SO_2$ .

Якщо не зазначено інше за допомогою префіксу, який вказує кількість вуглецевих членів, "циклоалкіл" включає циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил та подібні.

Якщо не зазначено інше за допомогою префіксу, який вказує кількість членів в циклічній структурі, "гетероциклі", "гетероциклічний" або "гетероцикл" включає 3-8-членну ароматичну насичену або частково насичену просту або конденсовану кільцеву систему, що містить атоми вуглецю, де гетероатоми вибрані з N, O та S. Приклади гетероциклів включають тіазоліл, фурил, піраніл, ізобензофураніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індолізиніл, ізоіндоліл, індоліл, індазоліл, пуриніл, хіноліл, фуразаніл, піролідініл, піролініл, імідазолідініл, імідазолініл, піразолідініл, піразолініл, піперидил, піперазиніл, індолініл та морфолініл. Наприклад, переважні гетероцикліли або гетероциклічні радикали включають морфолініл, піперазиніл, піролідініл, піридил, циклогексиліміно, циклогептиліміно та, більш переважно, піперидил.

Карбоцикл являє собою циклоалкіл або частково насичений циклоалкіл, який не являє собою



"Арил" включає феніл, нафтил, біфеніліл, тетрагідронафтил та подібні, будь-який з яких може бути необов'язково заміщеним. Арил також включає арилалкільні групи, як наприклад бензил, фенетил та фенілпропіл. Арил включає кільцеву систему, що містить необов'язково заміщене 6-членне карбоциклічне ароматичне кільце, зазначена система може бути біциклічною, місточною та/або конденсованою. Система може включати кільця, які є ароматичними, або частково, або повністю насиченими. Приклади кільцевих систем включають інденіл, пенталеніл, 1-4-дигідронафтил, інданіл, бензімідазоліл, бензотіофеніл, індоліл, бензофураніл, ізохінолініл та подібні. Якщо не вказано інше, терміни "гетероарил" або "гетероароматичний" відносяться до таких гетероциклів, які по природі є ароматичними. Приклади, що ілюструють гетероарил, включають тієніл, фураніл, піроліл, імідазоліл, оксазоліл, тіазоліл, бензотієніл, бензофураніл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, піридил та піримідиніл.

"Галоген" включає фтор, хлор, бром та йод, та переважно фтор або хлор.



Коли особливо не уточнено, терміни "необов'язково заміщений", що використовуються в даній заявці, відносяться до, принаймні, одного заміщення, дозволеного валентністю, де замісник(и) незалежно вибраний(и) з групи, що включає, принаймні: -C<sub>1-6</sub>алкіл, галоген, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, C<sub>1-4</sub>алкокси, ціано, нітро, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)феніл, -C(O)C<sub>1-6</sub>алкіл, -S(O)C<sub>1-4</sub>алкіл та -SO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>алкіл.

Як в стандартній хімічній номенклатурі, фенільна група в даній заявці посилається, як на "феніл" або як на "Ph".

Для забезпечення більш стислого опису деякі з кількісних виразів, надані в даній заявці, не обмежені терміном "приблизно". Розуміють, що або термін "приблизно" використовується однозначно, або ні, мається на увазі, що кожна величина, надана в даній заявці, відноситься до фактично наданого значення, та також мається на увазі, що вона відноситься до наближеного значення такого наданого значення, яке розумно зроблено, виходячи зі знань із рівня техніки, включаючи наближення в результаті експериментальних умов та/або умов вимірювання для такого наданого значення. Кожного разу, коли вихід наданий як відсоток, такий вихід відноситься до маси речовини, для якої вихід наданий щодо максимальної маси тієї ж самої речовини, яка могла б бути одержана при конкретних стехіометричних умовах. Концентрації, які надані як відсотки, відносяться до масових співвідношень, якщо не вказано інше.

Розуміють, що заміщення та комбінації заміщень, наведені в даній заявці, заявлені детально або ні, відносяться до заміщень, які узгоджуються з валентністю заміщеного члена. Терміни, такі як "положення, дозволене валентністю", "член, дозволений валентністю" та їх морфологічні варіанти використовуються в цьому значенні. Наприклад, термін "дозволений валентністю", коли його застосовують до вуглецевого члена відноситься до тетравалентності C; він відноситься до тривалентності N, коли його застосовують до азотного члена; та він відноситься до зв'язку з азотним членом, який звичайно характеризується позитивним електричним зарядом або який знаходиться в четвертинній формі. Даний винахід також включає сполуки, які описані в даній заявці, та їх еквіваленти з, принаймні, одним азотним членом, дозволеним валентністю, включаючи, але не обмежуючись, четвертинний азот та оксид азоту, кожний з яких може бути одержаний відповідно до відомих способів (Див., J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed., 1991, pp. 411-412, 1200-1201; R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 1989, pp. 397-400, 421-425; та посилання, цитовані в цьому документі).

Особливо переважні сполуки за винаходом включають імідазольну сполуку формули (I) чи (II), або її енантіомер, діастереомер, рацемат, таутомер, гідрат, сольват, або її фармацевтично прийнятну сіль, амід або ефір, в яких R<sup>1-12</sup>, X, Y, Z, W та n мають будь-яке зі значень, визначених вище, та їх еквіваленти, або, принаймні, одне з наступних позначень та їх еквівалентів. Такі позначення можуть використовуватися, коли прийнятно, з будь-

яким з визначень, формули винаходу або втілень, визначених в даній заявці:

Y являє собою CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>;

Y являє собою CH<sub>2</sub>;

Z являє собою N або CH;

n=1 або 2;

n=1;

один або обидва з R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> являють собою моно- або ди-заміщене фенільне кільце;

тільки один з R<sup>1</sup> або R<sup>2</sup> являє собою моно-заміщене фенільне кільце;

R<sup>3</sup> являє собою -H, -F, -Cl, метил або етил;

R<sup>3</sup> являє собою -F, -Cl або метил;

R<sup>3</sup> являє собою -Cl або метил;

R<sup>4</sup> являє собою -H, -F, -Cl або метил;

R<sup>5</sup> являє собою -H, метил або гідрокси;

R<sup>5</sup> являє собою H;

R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> незалежно вибраний з групи, що включає

a) H,

b) метил, етил, пропіл, ізопропіл та

c) трифторметил;

R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> незалежно являють собою -H або метил;

R<sup>8</sup> являє собою -H, метил або етил;

R<sup>8</sup> являє собою метил; та

R<sup>9</sup> являє собою -H, -F, -Cl або метил.

Сполуки формули (I) або (II) включають сполуки, які задовольняють будь-яку з комбінацій визначень, наданих в даній заявці, та їх еквівалентам.

Розуміють, що деякі сполуки, на які посилаються в даній заявці, є хіральними та/або мають геометричні ізомерні центри, наприклад E- та Z-ізомери. Даний винахід включає всі такі оптичні ізомери, включаючи діастереоізомери та рацемічні суміші, та геометричні ізомери, що мають активність, яка характеризує сполуки за даним винаходом. Крім того, певні сполуки, на які посилаються в даній заявці, можуть існувати в сольватованій, а також і в несольватованій формах. Розуміють, що даний винахід включає всі такі сольватовані та несольватовані форми, що мають активність, яка характеризує сполуки за даним винаходом. Сполуки відповідно до даного винаходу, які були модифіковані для виявлення за допомогою деяких аналітичних способів, також включені в межі даного винаходу. Прикладом таких сполук є ізотопічно мічена сполука, як наприклад <sup>18</sup>F ізотопічно мічена сполука, яка може бути використана як проба при виявленні та/або в засобах формування зображень, як наприклад в позитронній емісійній томографії (PET) або одно-фотонній емісійній комп'ютерній томографії (SPECT). Іншим прикладом таких сполук є ізотопічно мічена сполука, як наприклад сполука, мічена дейтерієм та/або тритієм, яка може бути використана у дослідженнях кінетики реакцій.

Даний винахід включає в свої межі проліки сполук за даним винаходом. Взагалі, такі проліки будуть функціональними похідними сполук, які легко перетворюються *in vivo* на необхідні сполуки. Таким чином, в способах лікування за винаходом термін "введення" повинен включати лікування різних описаних розладів сполукою, конкретно розкритою, або сполукою, яка не може бути конкретно розкрита, але яка перетворюється на конк-

ретну сполуку in vivo після введення пацієнту. Стандартні методики для виділення та одержання прийнятних пролікарських похідних описані, наприклад, в "Design of Prodrugs". ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Посилання на сполуку в даній заявці означає посилання на будь-що з наступного: (а) фактично наведену форму такої сполуки, та (b) будь-яку з форм такої сполуки в середовищі, в якому, як зазначено, розглядається сполука. Наприклад, посилання в даній заявці на сполуку, таку як R-COOH, включає посилання на будь-яку з, наприклад, R-COOH<sub>(ТВ)</sub>, R-COOH<sub>(РОЗ)</sub> та R-COO<sup>-</sup><sub>(РОЗ)</sub>. В цьому прикладі, R-COOH<sub>(ТВ)</sub> відноситься до твердої сполуки, яка може, наприклад, знаходитися в таблетці або деякій іншій фармацевтичній композиції або препараті; R-COOH<sub>(РОЗ)</sub> відноситься до недисоційованої форми сполуки в розчиннику, такому як вода; та R-COO<sup>-</sup><sub>(РОЗ)</sub> відноситься до дисоційованої форми сполуки в розчиннику, такої як: дисоційована форма сполуки у водному середовищі, або такої як дисоційована форма, одержана з R-COOH, з її солі або з будь-якої іншої форми, яка надає R-COO<sup>-</sup> при дисоціації в даному середовищі. В іншому прикладі, вираз, такий як "піддаючи об'єкт впливу сполуки формули R-COOH" відноситься до піддавання такого об'єкту впливу форми, або форм, сполуки R-COOH, яка існує, або існують, в середовищі, в якому таке піддавання

впливу має місце. В цьому відношенні, якщо такий об'єкт знаходиться, наприклад, у водному середовищі, розуміють, що сполука R-COOH знаходиться в тому самому середовищі, та, таким чином, об'єкт піддають впливу різних форм, таких як R-COOH<sub>(водн)</sub> та/або R-COO<sup>-</sup><sub>(водн)</sub>, де нижній індекс "(водн)" означає "водний" відповідно до його стандартного значення в хімії та біохімії. В цих прикладах номенклатури була вибрана функціональна група карбонової кислоти; проте, мається на увазі, що цей вибір є лише ілюстрацією, а не обмеженням. Розуміють, що аналогічні приклади можуть бути забезпечені в термінах інших функціональних груп, включаючи, але не обмежуючись, гідроксил, основні азотні члени, такі як в амідах, та будь-яку іншу групу, яку піддають взаємодії або перетворенням відповідно до відомих способів в середовищі, яке містить сполуку. Такі взаємодії та перетворення включають, але не обмежуються, дисоціацію, асоціацію, таутомеризм, сольволіз, включаючи гідроліз, сольватацію, включаючи гідратацію, протонування та депротонування. Жодні додаткові приклади в цьому відношенні не забезпечені в даній заявці, оскільки ці взаємодії та перетворення в наданому середовищі відомі фахівцю в даній галузі техніки.

Втілення даного винаходу одержують відповідно до способів синтезу, наведених на Схемах 1 та 2, та вибирають з:

Пр.	Сполука
1	1-(3-(4-[4,5-Біс-(4-бром-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-3-хлор-фенокси)-пропіл)-4-метил-піперазин;
2	1-(3-[3-Хлор-4-(4,5-дифеніл-1H-імідазол-2-іл)-фенокси]-пропіл)-4-метил-піперазин;
3	1-(3-(4-[4,5-Біс-(2-хлор-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-3-хлор-фенокси)-пропіл)-4-метил-піперазин;
4	1-(3-(4-[4,5-Біс-(4-метокси-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-3-хлор-фенокси)-пропіл)-4-метил-піперазин;
5	1-(3-[3-Хлор-4-(4,5-ди-р-толіл-1H-імідазол-2-іл)-фенокси]-пропіл)-4-метил-піперазин;
6	1-(3-(4-[4,5-Біс-(4-фтор-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-3-хлор-фенокси)-пропіл)-4-метил-піперазин;
7	1-(3-(4-[4,5-Біс-(3-метокси-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-3-хлор-фенокси)-пропіл)-4-метил-піперазин;
8	1-(3-(4-[4,5-Біс-(3-метокси-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-2-фтор-фенокси)-пропіл)-4-метил-піперазин;
9	1-(3-(4-[4,5-Біс-(4-бром-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-3-хлор-фенокси)-пропіл)-4-метил-[1,4]діазепан;
10	1-(3-(4-[4,5-Біс-(3-метокси-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-3-хлор-фенокси)-пропіл)-4-метил-[1,4]діазепан
11	1-(3-[2-Хлор-4-(5-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-фенокси]-пропіл)-4-метил-[1,4]діазепан;
12	2-(3-Хлор-4-[3-(4-метил-[1,4]діазепан-1-іл)-пропокси]-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-бензоімідазол;
13	2-(2-Хлор-4-[3-(4-метил-[1,4]діазепан-1-іл)-пропокси]-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-бензоімідазол;
14	1-Метил-4-{3-[3-метил-4-(4-феніл-5-трифторметил-1H-імідазол-2-іл)-фенокси]-пропіл}-піперидин;
15	4-{3-[3-Хлор-4-(4-феніл-5-трифторметил-1H-імідазол-2-іл)-фенокси]-пропіл}-1-метил-піперидин;
16	4-(3-[3-Хлор-4-[5-метил-4-(3-трифторметил-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-фенокси]-пропіл)-1-метил-піперидин;
17	4-(3-[3-Хлор-4-[4-(3,5-дихлор-феніл)-5-метил-1H-імідазол-2-іл]-фенокси]-пропіл)-1-метил-піперидин;
18	4-(3-(4-[4-(3,5-Дихлор-феніл)-5-метил-1H-імідазол-2-іл]-3-метил-фенокси)-пропіл)-1-метил-піперидин;
19	4-(3-[3-Хлор-4-[4-(4-хлор-феніл)-5-метил-1H-імідазол-2-іл]-фенокси]-пропіл)-1-метил-піперидин;
20	4-(3-(4-[4,5-Біс-(4-фтор-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-3-хлор-фенокси)-пропіл)-1-метил-піперидин;
21	4-(3-(4-[4,5-Біс-(3-метокси-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-3-хлор-фенокси)-пропіл)-1-метил-піперидин;
22	4-(3-[3-Хлор-4-[4-(4-хлор-феніл)-5-р-толіл-1H-імідазол-2-іл]-фенокси]-пропіл)-1-метил-піперидин;
23	2-(2-Хлор-4-[3-(1-метил-піперидин-4-іл)-пропокси]-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-бензоімідазол;
24	4-{3-[3-Хлор-4-(4-метил-5-пропіл-1H-імідазол-2-іл)-фенокси]-пропіл}-1-метил-піперидин;
25	4-(3-[3-Хлор-4-(5-етил-4-метил-1H-імідазол-2-іл)-фенокси]-пропіл)-1-метилпіперидин;
26	1-Метил-4-(2-{3-метил-4-[5-метил-4-(3-трифторметил-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-фенокси}-етокси)-піперидин;
27	5-[4-(3,5-Дихлор-феніл)-5-метил-1H-імідазол-2-іл]-2-[3-(1-метил-піперидин-4-іл)-пропокси]-піридин;
28	5-[4-(4-Хлор-феніл)-5-метил-1H-імідазол-2-іл]-2-[3-(1-метил-піперидин-4-іл)-пропокси]-піридин;
29	2-[3-(1-Метил-піперидин-4-іл)-пропокси]-5-[5-метил-4-(3-трифторметил-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-піридин;
30	2-[3-(1-Метил-піперидин-4-іл)-пропокси]-5-[5-метил-4-(4-трифторметил-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-

	піридин;
31	2-[3-(1-Метил-піперидин-4-іл)-пропокс]-5-(4-феніл-5-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл)-піридин;
32	1-Метил-4-(3-{5-[5-метил-4-(4-трифторметил-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піридин-2-ілокси}-пропіл)-піперазин;
33	1-Метил-4-(3-{5-[5-метил-4-(3-трифторметил-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піридин-2-ілокси}-пропіл)-піперазин;
34	4-(4-{3-[4-(4-Хлор-феніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-фенокси}-бутил)-1-метил-піперидин;
35	1-Метил-4-{4-[3-(4-феніл-5-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл)-фенокси]-бутил}-піперидин;
36	2-[4-(1-Метил-піперидин-4-іл)-бутокс]-4-(4-феніл-5-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл)-піридин;
37	2-[4-(1-Метил-піперидин-4-іл)-бутокс]-4-[5-метил-4-(3-трифторметил-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піридин;
38	4-{3-[4-(5-Ізобутил-4-метил-1Н-імідазол-2-іл)-3-метил-фенокси]-пропіл}-1-метил-піперидин;
39	4-[4-(4-Хлор-феніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-2-[4-(1-метил-піперидин-4-іл)-бутокс]-піридин;
40	4-{3-[3-Хлор-4-(5-ізобутил-4-метил-1Н-імідазол-2-іл)-фенокси]-пропіл}-1-метил-піперидин;
41	1-Метил-4-(4-{3-[5-метил-4-(4-трифторметил-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-фенокси}-бутил)-піперидин;
42	1-{3-[2-Хлор-4-(1Н-імідазол-2-іл)-фенокси]-пропіл}-4-метил-піперазин;
43	1-{3-[3-Хлор-4-(4,5-диметил-1Н-імідазол-2-іл)-фенокси]-пропіл}-4-метил-піперазин;
44	1-{3-[3-Хлор-4-(4-феніл-5-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл)-фенокси]-пропіл}-4-метил-піперазин;
45	1-{3-[2-Хлор-4-(4-феніл-5-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл)-фенокси]-пропіл}-4-метил-[1,4]діазепан;
46	1-Метил-4-(3-{3-метил-4-[5-метил-4-(3-трифторметил-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-фенокси]-пропіл)-піперидин;
47	4-(3-[4-[4-(4-Хлор-феніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-3-метил-фенокси]-пропіл)-1-метил-піперидин;
48	4-(2-[4-[4-(4-Хлор-феніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-3-метил-фенокси]-етокс)-1-метил-піперидин;
49	1-(3-[4-[4-(4-Хлор-феніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-3-метил-фенокси]-2-метил-пропіл)-4-метил-піперазин;
50	2-[4-(4-Хлор-феніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-6-[4-(1-метил-піперидин-4-іл)-бутокс]-піридин;
51	4-Метил-2-[3-(1-метил-піперидин-4-іл)-пропокс]-5-[5-метил-4-(3-трифторметил-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піридин;
52	5-Бром-4-[4-(4-хлор-феніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-2-[4-(1-метил-піперидин-4-іл)-бутокс]-піридин;
53	2,4-Диметил-1-{3-[4-(4-феніл-5-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл)-фенокси]-пропіл}-піперазин;
54	1,2-Диметил-4-{3-[4-(4-феніл-5-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл)-фенокси]-пропіл}-піперазин;
55	3-Хлор-2-[4-(1-метил-піперидин-4-іл)-бутокс]-4-(4-феніл-5-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл)-піридин;
56	1-Метил-4-(4-{4-[5-метил-4-(3-трифторметил-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піридин-2-ілокси}-бутил)-[1,4]діазепан;
57	5-Бром-2-[4-(1-метил-піперидин-4-іл)-бутокс]-4-[5-метил-4-(3-трифторметил-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піридин;
58	4-[4-(4-Хлор-феніл)-5-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл]-2-[4-(1-метил-піперидин-4-іл)-бутокс]-піримідин;
59	4-(3-[4-[5-Циклопропілметил-4-(3-трифторметил-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-3-метил-фенокси]-пропіл)-1-метил-піперидин;
60	1-[4-[4-(4-Хлор-феніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-3-метил-фенокси]-3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропан-2-ол;
61	4-(3-[3-Хлор-4-[4-(4-хлор-феніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-фенокси]-пропіл)-піперидин;
62	4-(3-[3-Хлор-4-[4-(4-хлор-феніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-фенокси]-пропіл)-1-етил-піперидин;
63	4-(3-[3-Хлор-4-[4-(4-хлор-феніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-фенокси]-пропіл)-1-ізопропіл-піперидин;
64	1-Метил-4-{3-[4-(4-феніл-5-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл)-нафтален-1-ілокси]-пропіл}-піперидин;
65	1-(4-Метил-піперазин-1-іл)-3-{5-[5-метил-4-(4-трифторметил-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піридин-2-ілокси}-пропан-1-он;
66	6-[4-(4-Хлор-феніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-3-фтор-2-[4-(1-метил-піперидин-4-іл)-бутокс]-піридин;
67	1-Метил-4-(4-{3-метил-6-[5-метил-4-(3-трифторметил-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піридин-2-ілокси}-бутил)-піперазин;
68	1-Метил-4-{3-[4-(5-метил-4-тіофен-2-іл-1Н-імідазол-2-іл)-фенокси]-пропіл}-піперидин; та
69	2-{3-[4-(1-Метил-піперидин-4-іл)-бутокс]-феніл}-3Н-імідазо[4,5- <i>b</i> ]піридин

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути одержані відповідно до способів, що відомі з рівня техніки, та/або відповідно до способів за винаходом, таких як способи, описані на схемах та в прикладах, які наведено далі, та за допомогою матриці або способів комбінаторної хімії. Для отримання різних сполук в даній заявці можуть бути використані вихідні речовини, які мають бажані кінцеві замісники протягом схеми реакції з або без захисту, як прийнятно. Вихідні речовини можуть бути одержані з комерційних джерел

або синтезовані способами, відомими фахівцю в даній галузі техніки. Альтернативно, може бути необхідним використання в місці бажаного кінцевого замісника прийнятної групи, яка може бути збережена до кінця схеми реакції та замінена, як прийнятно, на бажаний замісник. Фахівці в даній галузі техніки будуть здатні модифікувати та адаптувати методики, наведені в даній заявці, для одержання сполук відповідно до даного винаходу.

Втілення способів, проілюстрованих в даній заявці, включають, коли вони є хімічно різними,

одну або більше стадій, таких як гідроліз, галогенування, захист та зняття захисних груп. Ці стадії можуть виконуватися, враховуючи принципи, забезпечені в даній заявці та загальноприйняті в даній галузі техніки.

Протягом будь-якого з процесів одержання сполук за даним винаходом, може бути необхідним та/або бажаним захистити чутливі або хімічно активні групи на будь-якій з молекул, яких це стосується. Крім того, сполуки за винаходом можуть бути модифіковані, використовуючи захисні групи, такі сполуки, попередники або проліки також включені в межі даного винаходу. Це може бути досягнуто за допомогою традиційних захисних груп, таких як групи, описані в "Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; та T. W. Greene & P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3<sup>rd</sup> ed., John Wiley & Sons, 1999. Захисні групи можуть бути видалені на придатній подальшій стадії, використовуючи способи, відомі з рівня техніки.

Таблиця скорочень

Термін	Скорочення
Тетрагідрофуран	THF
N,N-Диметилформамід	DMF
N,N-Диметилацетамід	DMA
Диметил сульфоксид	DMSO
трет-Бутилкарбамоїл	BOC
Бичачий сироватковий альбумін	BSA
Високоєфективна рідинна хроматографія	ВЕРХ
Тонкошарова хроматографія	ТШХ
Гідрид діізобутилалюмінію	DIBAL-H
Етил ацетат	EtOAc
Ацетат	OAc

СХЕМА 1

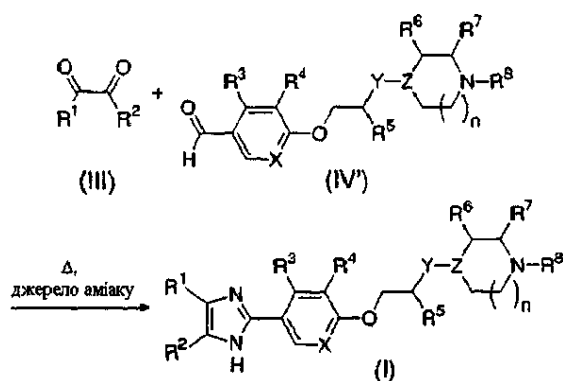
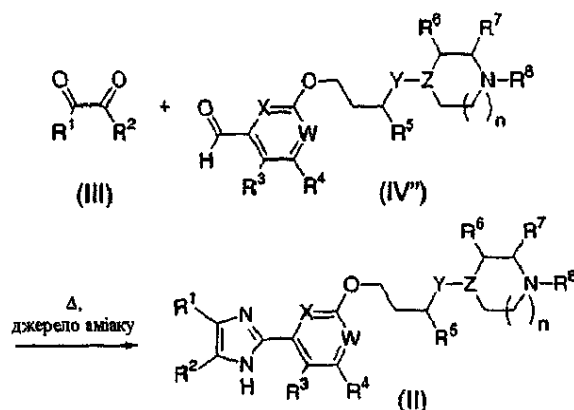


СХЕМА 2



Посилаючись на Схеми 1 та 2, розкрито наступні примітки та доповнення. Вихідні речовини для стадій, описаних нижче щодо Схем 1 та 2, комерційно доступні або легко доступні фахівцю в даній галузі техніки.

Сполуки формули (I) або (II) одержують за допомогою конденсації прийнятно заміщеного 1,2-дикетону (III) з прийнятно заміщеним альдегідом (IV') або (IV'') в присутності джерела аміаку ( $\text{NH}_3$ ) з одержанням сполуки формули (I), коли альдегід (IV) має пара-ефірне заміщення відносно альдегідної групи (Схема 1), або сполуки формули (II), коли альдегід (IV') має мета-ефірне заміщення відносно альдегідної групи. Прийнятні джерела аміаку включають рідкий та газоподібний аміак, водний аміак, аміак в метиловому або етиловому спирті, аміак в 1,4-діоксані,  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ , бензоат амонію та інший хімічно подібні джерела аміаку або солей амонію, та їх суміші.

Цю конденсацію переважно проводять в нагрітому середовищі в хімічно сумісному розчиннику. Реакційні температури середовища переважно знаходяться в діапазоні від приблизно кімнатної температури до приблизно  $110^\circ\text{C}$ , більш переважно від приблизно  $50^\circ\text{C}$  до приблизно  $80^\circ\text{C}$ . Розчинники, які можуть використовуватися для цієї реакції, включають етанол, ізопропанол, оцтову кислоту, воду, THF, діоксан, DMF, DMA та DMSO, переважно метанол, та їх суміші.

Прийнятно заміщені арил або гетероарил альдегіди (IV') та (IV'') можуть бути одержані відповідно до методик, відомих з рівня техніки. В одній методиці одержання прийнятно заміщений гідрокси бензальдегід піддають реакції з прийнятно заміщеним компонентом з утворенням ефірного зв'язку в сполуках (IV') та (IV''). Реакція з прийнятно заміщеним 4-гідрокси бензальдегідом приводить до утворення сполуки (IV'), та реакція з прийнятно заміщеним 3-гідрокси бензальдегідом приводить до утворення сполуки (IV'').

У тих випадках, коли способи одержання сполук за даним винаходом надають суміш стереоізомерів, ці ізомери можуть бути розділені традиційними способами, такими як розділення, наприклад утворення діастереомерних солей, кінетичне розділення, включаючи його варіанти, як наприклад функціональне розділення, вибірка кристалізація, біотрансформація, ферментне пе-

ретворення та препаративна хроматографія. Сполуки можуть бути одержані в рацемічній формі, або індивідуальні енантіомери можуть бути одержані або за допомогою енантіоспецифічних синтезів, або за допомогою розділення. Сполуки, наприклад, можуть бути розділені на їх складові енантіомери стандартними способами, такими як утворення діастереомерних пар шляхом утворення солі з оптично активною кислотою, такою як (-)-ди-р-толуоїл-D-винна кислота та/або (+)-ди-р-толуоїл-L-винна кислота, з наступною фракційною кристалізацією та відновленням вільної основи. Сполуки також можуть бути розділені шляхом утворення діастереомерних ефірів або амідів, з наступним хроматографічним розділенням та видаленням хіральної допоміжної речовини. Альтернативно, сполуки можуть бути розділені, використовуючи хіральну колонку ВЕРХ. Регіоізомерні суміші також можуть бути розділені на їх складові регіоізомери за допомогою стандартних способів.

Для терапевтичного використання, солі сполук за даним винаходом являють собою солі, які є фармацевтично прийнятними. Проте, солі кислот та основ, які є нефармацевтично прийнятними, також можуть знайти використання, наприклад, при одержанні або очищенні фармацевтично прийнятної сполуки. Всі солі, або фармацевтично прийнятні, або ні, включені в межі даного винаходу.

Фармацевтично прийнятні солі, ефіри та амідні сполук за даним винаходом відносяться до тих солей, амідів та ефірних форм сполук за даним винаходом, які будуть очевидні фармацевтичному хіміку, тобто, тих, що є нетоксичними та які будуть сприятливо впливати на фармакологічні властивості зазначених сполук за даним винаходом. Такі сполуки, що мають сприятливі фармакологічні властивості, будуть очевидні фармацевтичному хіміку, тобто, ті, які є нетоксичними та які мають такі фармакологічні властивості, забезпечуючи достатню смакову привабливість, абсорбцію, розповсюдження, метаболізм та виділення. Інші чинники, більш практичні по природі, які також важливі при виборі, являють собою витрати сировини, простоту кристалізації, вихід, стабільність, гігроскопічність та текучість одержаних масових ліків.

Приклади кислот, які можуть бути використані для одержання фармацевтично прийнятних солей, включають наступні: оцтову кислоту, 2,2-дихлороцтову кислоту, ацильовані амінокислоти, адипінову кислоту, альгінову кислоту, аскорбінову кислоту, L-аспарагінову кислоту, бензолсульфонову кислоту, бензойну кислоту, 4-ацетамідобензойну кислоту, (+)-камфорну кислоту, камфорсульфонову кислоту, (+)-(1S)-камфор-10-сульфонову кислоту, капринову кислоту, капронову кислоту, каприлову кислоту, коричну кислоту, лимонну кислоту, цикламову кислоту, циклогексансульфамінову кислоту, додецилсірчану кислоту, етан-1,2-дисульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, 2-гідроксі-етансульфонову кислоту, мурашину кислоту, фумарову кислоту, галактарову кислоту, гентизинову кислоту, глюкогептонову кислоту, D-глюконову кислоту, D-глюкуронову кислоту, L-глутамінову кислоту,  $\alpha$ -оксо-глутарову кислоту, гліколеву кислоту, гіпурову кислоту,

бромистоводневу кислоту, соляну кислоту, (+)-L-молочну кислоту, ( $\pm$ )-DL-молочну кислоту, лактобіонову кислоту, малеїнову кислоту, (-)-L-яблучну кислоту, малонову кислоту, ( $\pm$ )-DL-мигдальну кислоту, метансульфонову кислоту, нафтален-2-сульфонову кислоту, нафтален-1,5-дисульфонову кислоту, 1-гідрокси-2-нафтойну кислоту, нікотинінову кислоту, азотну кислоту, олеїнову кислоту, оротову кислоту, щавлеву кислоту, пальмітинову кислоту, памову кислоту, перхлорну кислоту, фосфорну кислоту; L-піроглутамінову кислоту, цукрову кислоту, саліцилову кислоту, 4-аміно-саліцилову кислоту, себацінову кислоту, стеаринову кислоту, янтарну кислоту, сірчану кислоту, дубильну кислоту, (+)-L-винну кислоту, тіоціанову кислоту, р-толуолсульфонову кислоту та ундециленову кислоту.

Сполуки за даним винаходом, які містять кислотні протони, можуть бути перетворені на їх терапевтично активні нетоксичні адитивні сольові форми з металами або амінами шляхом обробки відповідними органічними та неорганічними основами. Відповідні основні сольові форми включають, наприклад, солі амонію; солі з лужними та лужноземельними металами (наприклад, солі літію, натрію, калію, магнію, кальцію, які можуть бути одержані обробкою, наприклад, гідроксидом магнію, гідроксидом кальцію, гідроксидом калію, гідроксидом цинку або гідроксидом натрію); та солі амінів, отримані з органічними основами (наприклад, первинними, вторинними та третинними аліфатичними та ароматичними амінами, такими як L-аргінін, бенетамін, бензатин, холін, динол, діетаноламін, діетиламін, диметиламін, дипропіламін, діізопропіламін, 2-(діетиламіно)-етанол, етаноламін, етиламін, етилендіамін, ізопропіламін, N-метил-глюкамін, гідрабамін, 1H-імідазол, L-лізин, морфолін, 4-(2-гідроксіетил)-морфолін, метиламін, піперидин, піперазин, пропіламін, піролідін, 1-(2-гідроксіетил)-піролідін, піридин, хінуклідін, хінолін, ізохінолін, вторинні аміни, триетаноламін, триметиламін, триетиламін, N-метил-D-глюкамін, 2-аміно-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіол та триметамін). Див., наприклад, S. M. Berge, et al, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66:1-19, яка включена в дану заявку як посилання.

"Сіль" також включає гідрати та форми приєднання розчинника, які здатні утворювати сполуки за даним винаходом. Прикладами таких форм є гідрати, алкоголяти та взагалі сольвати.

Приклади прийнятних ефірів включають C<sub>1-7</sub>алкілові, C<sub>5-7</sub>циклоалкілові, фенілові, заміщені фенілові та фенілC<sub>1-6</sub>алкілові-ефіри. Переважні ефіри включають метилові ефіри. Крім того, приклади прийнятних ефірів включають такі ефіри, в яких один або більше карбоксильних замісників замінені на р-метоксибензилокси-карбоніл, 2,4,6-триметилбензилоксикарбоніл, 9-антрилоксикарбоніл, CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>COO-, тетрагідрофур-2-илоксикарбоніл, тетрагідропіран-2-илоксикарбоніл, фур-2-илоксикарбоніл, бензоїлметоксикарбоніл, р-нітробензилокси-карбоніл, 4-піридилметоксикарбоніл, 2,2,2-трихлоретоксикарбоніл, 2,2,2-триброметоксикарбоніл, трет-бутилоксикарбоніл, трет-амілоксикарбоніл, дифенілметоксикарбоніл,

трифенілметоксикарбоніл, адамантилоксикарбоніл, 2-бензилоксифенілоксикарбоніл, 4-метилтіофенілоксикарбоніл або тетрагідропіран-2-ілоксикарбоніл.

При однозначному або неоднозначному посиленні в даній заявці, кожний з термінів "фармацевтично прийнятні солі", "фармацевтично прийнятні ефіри" та "фармацевтично прийнятні амідни" відповідно включають ті солі, ефіри та амідни, які не змінюють внутрішні властивості активного інгредієнта. Див., наприклад, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 704 (20<sup>th</sup> ed., 2000).

"Пацієнт" або "суб'єкт" включає ссавців, таких як людина та тварини (наприклад, собаки, коти, коні, щури, кролики, миші, нелюдиноподібні примати), які потребують нагляду, експерименту, лікування або попередження у зв'язку з релевантними хворобою або станом. Переважно, пацієнтом є людина.

"Композиція" включає продукт, який містить вказані інгредієнти у вказаних кількостях, включаючи ефективні кількості, а також будь-який продукт, який виникає безпосередньо або побічно з комбінацій вказаних інгредієнтів у вказаних кількостях.

Введення, принаймні, однієї сполуки формул (I) та (II) та/або її похідної відноситься до введення такої сполуки у прийнятній формі для введення, або сполуки самої по собі, або як частини прийнятої фармацевтичної композиції.

"Терапевтично ефективна кількість" або "ефективна кількість" та граматично споріднені терміни означають ту кількість активної сполуки або фармацевтичного агента, яка викликає біологічну або лікарську реакцію в *in vitro* системі, в тканинній системі, тварині або людині, що шукає дослідник, ветеринар, медичний лікар або інший клінічний лікар, де медична реакція включає, але не обмежується, полегшення симптомів хвороби або розладу, що лікують. Аналогічно, терміни, такі як "інгібування кількості", "протизапальна кількість", "профілактично ефективна кількість" та граматично споріднені терміни відносяться до кількості активної сполуки або фармацевтичного агента, яка викликає реакцію, на яку посилаються, таку як інгібування та протизапальний ефект, відповідно, в системі, яку вивчають, як в *in vitro* системі, тварині або людині, яку шукає дослідник, ветеринар, медичний лікар або інший клінічний лікар, де лікарська реакція включає, але не обмежується, полегшення симптомів хвороби або розладу, що лікують.

Як використовується в даній заявці, "лікування" розладу та граматично споріднені терміни означають виключення або інше поліпшення причини та/або її дії. Терміни, такі як "інгібування" початку розладу або події та граматично споріднені терміни, та "попередження" розладу або стану та граматично споріднені терміни, означають попередження, затримку або зниження вірогідності такого початку.

Терміни "одиначна доза" та їх граматичні еквівалентні форми використовуються в даній заявці щодо фізично дискретних одиниць, прийнятих як одиничне дозування для пацієнтів-людей та інших тварин, кожна одиниця містить попередньо визна-

чену ефективну фармакологічну кількість активного інгредієнта, розраховану для забезпечення бажаного фармакологічного ефекту. Специфікації для нових форм одиничного дозування за даним винаходом визначаються за допомогою, а також безпосередньо залежать від, характеристик активного інгредієнта та від обмежень, властивих рівню техніки для складання суміші такого активного інгредієнта для терапевтичного використання для людей та інших тварин.

Втілення фармацевтичних композицій для лікування або попередження у суб'єкта стану, опосередкованого  $H_4$  рецептором, які містять терапевтично ефективну кількість, принаймні, одного модулятора  $H_4$  рецептора, вибраного зі сполук формул (I) та (II), їх енантіомерів, діастереомерів, рацематів, таутомерів, гідратів, сольватів, їх фармацевтично прийнятих солей, амідів та ефірів, крім того, містять фармацевтично прийнятний носій.

Втілення фармацевтичних композицій для інгібування поповнення лейкоцитів у суб'єкта, які містять терапевтично ефективну кількість, принаймні, одного інгібітора поповнення лейкоцитів, вибраного зі сполук формул (I) та (II), їх енантіомерів, діастереомерів, рацематів, таутомерів, гідратів, сольватів, їх фармацевтично прийнятих солей, амідів та ефірів, крім того, містять фармацевтично прийнятний носій.

Втілення протизапальних композицій, які містять терапевтично ефективну кількість, принаймні, однієї протизапальної сполуки, вибраної зі сполук формул (I) та (II), їх енантіомерів, діастереомерів, рацематів, таутомерів, гідратів, сольватів, їх фармацевтично прийнятих солей, амідів та ефірів, крім того, містять фармацевтично прийнятний носій.

Втілення способів лікування або попередження запалення у суб'єкта, які включають введення суб'єкту у зв'язку із запальною реакцією фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість, принаймні, однієї протизапальної сполуки, вибраної зі сполук формул (I) та (II), їх енантіомерів, діастереомерів, рацематів, таутомерів, гідратів, сольватів, їх фармацевтично прийнятих солей, амідів та ефірів, включають способи, де зазначена запальна реакція являє собою реакцію на, принаймні, один зі станів: запальні розлади, алергічні розлади, дерматологічні розлади, аутоімунна хвороба, лімфатичні розлади, сверблячка шкіри та імунodefіцитні розлади.

Втілення способів лікування або попередження запалення у суб'єкта, які включають введення суб'єкту у зв'язку із запальною реакцією фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість, принаймні, однієї протизапальної сполуки, вибраної зі сполук формул (I) та (II), їх енантіомерів, діастереомерів, рацематів, таутомерів, гідратів, сольватів, їх фармацевтично прийнятих солей, амідів та ефірів, включають способи, де зазначена запальна реакція являє собою реакцію на хіміотерапію.

Втілення способів лікування або попередження запалення у суб'єкта, які включають введення суб'єкту у зв'язку із запальною реакцією фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефе-

ктивну кількість, принаймні, однієї протизапальної сполуки, вибраної зі сполук формул (I) та (II), їх енантіомерів, діастереомерів, рацематів, таутомерів, гідратів, сольватів, їх фармацевтично прийнятних солей, амідів та ефірів, включають способи, які задовольняють, принаймні, одній з наступних умов: зазначена запальна реакція являє собою реакцію на фізичний подразник; зазначена запальна реакція являє собою реакцію на хімічний подразник; зазначена запальна реакція являє собою реакцію на інфекцію; зазначена запальна реакція являє собою реакцію на інвазію тіла, яке є стороннім зазначеному суб'єкту; зазначена запальна реакція являє собою реакцію на імунологічний подразник; зазначена запальна реакція являє собою реакцію на неімунологічний подразник; зазначена запальна реакція являє собою реакцію на, принаймні, один зі станів: алергія, астма, хронічна обструктивна хвороба легень (COPD), атеросклероз, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, запальні захворювання кишечника, та більш особливо, де запальне захворювання кишечника являє собою, принаймні, одне з хвороби Крона та виразкового коліту, псоріаз, алергічний риніт, склеродерма, аутоімунні захворювання щитовидної залози, імуно-опосередкований цукровий діабет та вовчак; зазначена запальна реакція являє собою реакцію на, принаймні, один зі станів: астеничний бульбарний параліч, аутоімунна невропатія, та більш особливо, де аутоімунна невропатія являє собою невропатію Гійєна-Барє, аутоімунний увеїт, аутоімунна гемолітична анемія, перніціозна анемія, аутоімунна тромбоцитопенія, темпоральний артеріїт, антифосфоліпідний синдром, васкулітиди, та більш особливо, де зазначений васкулітид являє собою гранулематоз Вегенера, хвороба Бехчета, герпетичний дерматит, вульгарний пемфігус, вітіліго, первинний біліарний цироз, аутоімунний гепатит, аутоімунний оофорит, аутоімунний орхіт, аутоімунне захворювання надниркової залози, поліміозит, дерматоміозит, спондилоартропатія, та більш особливо, де зазначена спондилоартропатія являє собою анкілозуючий спондиліт, та синдром Шегрена; зазначена запальна реакція являє собою гостре запалення; зазначена запальна реакція являє собою алергічне запалення; та зазначена запальна реакція являє собою хронічне запалення. Введення у зв'язку із запальною реакцією відповідно до даного винаходу включає введення в час, який є, принаймні, одним з перед, на початку та після того, як запалення було виявлено.

Втілення способів модуляції експресії  $H_4$  рецептора, які включають піддавання  $H_4$  рецептора впливу, принаймні, однієї сполуки, вибраної зі сполук формул (I) та (II), їх енантіомерів, діастереомерів, рацематів, таутомерів, гідратів, сольватів, їх фармацевтично прийнятних солей, амідів та ефірів, включають способи, які задовольняють, принаймні, одній з наступних умов: зазначена, принаймні, одна сполука модулює експресію  $H_4$  рецептора як антагоніст рецептора, та зазначена, принаймні, одна сполука модулює експресію  $H_4$  рецептора як частковий агоніст рецептора.

Прикладом винаходу є фармацевтична композиція, одержана змішуванням, принаймні, однієї

імідазольної сполуки, вибраної зі сполук формул (I) та (II), їх енантіомерів, діастереомерів, рацематів, таутомерів, гідратів, сольватів, їх фармацевтично прийнятних солей, амідів та ефірів, з фармацевтично прийнятним носієм. Прикладом винаходу є спосіб одержання фармацевтичної композиції, що включає змішування, принаймні, однієї імідазольної сполуки, вибраної зі сполук формул (I) та (II), їх енантіомерів, діастереомерів, рацематів, таутомерів, гідратів, сольватів, їх фармацевтично прийнятних солей, амідів та ефірів, з фармацевтично прийнятним носієм.

Іншим прикладом винаходу є застосування композиції, яка містить, принаймні, одну імідазольну сполуку, вибрану зі сполук формул (I) та (II), їх енантіомерів, діастереомерів, рацематів, таутомерів, гідратів, сольватів, їх фармацевтично прийнятних солей, амідів та ефірів, при одержанні лікарського засобу для лікування будь-якого зі станів, на які посилюються в даній заявці; одним з таких станів є запалення. Іншим прикладом винаходу є застосування композиції, яка містить, принаймні, одну імідазольну сполуку, вибрану зі сполук формул (I) та (II), їх енантіомерів, діастереомерів, рацематів, таутомерів, гідратів, сольватів, їх фармацевтично прийнятних солей, амідів та ефірів, для лікування або попередження будь-якого зі станів, на які посилюються в даній заявці; одним з таких станів є запалення.

Експресія  $H_4$  рецептора в імунних клітинах, включаючи деякі лейкоцити та мастоцити, визначає його, як важливий об'єкт для терапевтичного втручання в ряді імунологічних та запальних розладів (таких як алергічне, хронічне або гостре запалення). Очікують, що саме ліганди  $H_4$  рецептора будуть корисними для лікування або попередження різних хворобливих станів ссавців.

Таким чином, відповідно до даного винаходу розкрито сполуки, які є частковими агоністами або антагоністами  $H_4$  рецептора, та композиції, корисні для поліпшення симптомів, лікування та попередження наступних станів та хвороб: запальні розлади, алергічні розлади, дерматологічні розлади, аутоімунна хвороба, лімфатичні розлади та імунодефіцитні розлади, включаючи більш специфічні стани та хвороби, наведені вище. Описані сполуки також можуть бути корисними як допоміжні засоби при хіміотерапії або при лікуванні сверблячки шкіри.

Аспекти винаходу включають (а) фармацевтичну композицію, що містить імідазольну сполуку, вибрану зі сполук формул (I) та (II), їх енантіомерів, діастереомерів, рацематів, таутомерів, гідратів, сольватів, їх фармацевтично прийнятних солей, амідів та ефірів та переважної сполуки, як описано в даній заявці, та фармацевтично прийнятний носій; (b) упаковані ліки, що включають (1) фармацевтичну композицію, що містить, принаймні, одну імідазольну сполуку, вибрану зі сполук формул (I) та (II), їх енантіомерів, діастереомерів, рацематів, таутомерів, гідратів, сольватів, їх фармацевтично прийнятних солей, амідів та ефірів, або одну чи більше переважних сполук, як описано в даній заявці, та фармацевтично прийнятний носій, та (2) інструкцію для введення зазначеної ком-

позиції для лікування або попередження  $H_4$ -опосередкованої хвороби або стану.

Втілення даного винаходу забезпечують способи лікування  $H_4$ -опосередкованого стану у пацієнта, які включають введення пацієнту фармацевтично ефективної кількості композиції, що містить, принаймні, одну імідазольну сполуку, вибрану зі сполук формул (I) та (II), їх енантіомерів, діастереомерів, рацематів, таутомерів, гідратів, сольватів, їх фармацевтично прийнятних солей, амідів та ефірів, та інших розкритих або переважних сполук. В цих станах залучена дія  $H_4$  рецептора. Наприклад, винахід розкриває спосіб лікування  $H_4$ -опосередкованого стану у пацієнта, який включає введення пацієнту фармацевтично ефективної  $H_4$ -протидіючої кількості композиції, що містить, принаймні, одну імідазольну сполуку, вибрану зі сполук формул (I) та (II), їх енантіомерів, діастереомерів, рацематів, таутомерів, гідратів, сольватів, їх фармацевтично прийнятних солей, амідів та ефірів.

Вплив антагоніста може також бути викликаний зворотним агоністом. Зворотний агонізм описує властивість сполуки активно закривати рецептор, що проявляє конститутивну активність. Конститутивна активність може бути визначена в клітинах, які були примушені до над-експресії людського  $H_4$  рецептора. Конститутивна активність може бути виміряна за допомогою дослідження cAMP рівнів або за допомогою вимірювання репортерного гену, чутливого до cAMP рівнів, після обробки cAMP-стимулюючим агентом, таким як форсколін. Клітини, що над-експресують  $H_4$  рецептори, будуть проявляти більш низькі cAMP рівні після обробки форсколіном, ніж не-експресуючі клітини. Сполуки, які поведуться, як  $H_4$  агоністи, будуть, залежно від дози, знижувати cAMP рівні, стимульовані форсколіном, в  $H_4$ -експресуючих клітинах. Сполуки, які поведуться, як зворотні  $H_4$  агоністи, будуть, залежно від дози, стимулювати cAMP рівні в  $H_4$ -експресуючих клітинах. Сполуки, які поведуться, як  $H_4$  антагоністи, будуть блокувати або інгібувати cAMP, викликане  $H_4$  агоністом, або зростання в cAMP, викликане зворотнім  $H_4$  агоністом.

Подальші втілення винаходу включають описані сполуки, що є інгібіторами функції  $H_4$  рецептора гістаміну у ссавців, інгібіторами запалення або запальної реакції *in vivo* або *in vitro*, модуляторами експресії протешу  $H_4$  рецептора гістаміну у ссавців, інгібіторами активації поліморфно-ядерних лейкоцитів *in vivo* або *in vitro*, або комбінаціями вище згаданого, та відповідні способи лікування, профілактики та діагностики, що включають використання описаних сполук.

Фармацевтичні композиції можуть бути одержані, використовуючи традиційні фармацевтичні ексципієнти та методики складання суміші. Приклади прийнятних форм одиничного дозування включають таблетки, капсули, пілюлі, порошки, пакети порошку, гранули, облатки та подібні, відокремлені різновиди будь-якої форми одиничного дозування, а також рідкі розчини та суспензії. Деякі рідкі форми є водними, тоді як інші втілення рідких форм є неводними. Пероральні дозовані форми можуть бути еліксирами, сиропами, капсулами,

таблетками та подібними. Приклади твердих носіїв включають такі речовини, що звичайно використовуються у виробництві пілюль або таблеток, такі як лактоза, крохмаль, глюкоза, метилцелюлоза, стеарат магнію, фосфат дикальцію, манітол та подібні, загусники, такі як трагакант та метилцелюлоза USP, дрібно подрібнений  $SiO_2$ , полівінілпіролідон, стеарат магнію та подібні. Типові рідкі пероральні ексципієнти включають етанол, гліцерин, воду та подібні. Всі ексципієнти можуть бути змішані, якщо необхідно, з розріджувачами (наприклад, карбонати натрію та кальцію, фосфати натрію та кальцію, та лактоза), агентами дезинтеграції (наприклад, кукурудзяний крохмаль та альгінова кислота), гранулюючими агентами, змащуючими речовинами (наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота та тальк), зв'язуючими речовинами (наприклад, крохмаль та желатин), загусниками (наприклад, парафін, віск та вазелін), ароматизуючими речовинами, барвниками, консервантами та подібними за допомогою традиційних способів одержання дозованих форм, що відомі фахівцям в даній галузі техніки. Можуть бути присутні покриття та вони включають, наприклад, гліцерил моностеарат та/або гліцерил дистеарат. Капсули для перорального використання включають тверді желатинові капсули, в яких активний інгредієнт змішаний з твердим розріджувачем, та м'які желатинові капсули, в яких активний інгредієнт змішаний з водою або маслом, таким як арахісова олія, рідкий парафін або оливкова олія.

Парентеральні дозовані форми можуть бути одержані, використовуючи воду або інший стерильний носій. Парентеральні розчини можуть бути упаковані в контейнери, що пристосовані для послідовного розділення на індивідуальні дози. Для внутрішньом'язового, внутрішньочеревного, підшкірного та внутрішньовенного використання сполуки за винаходом загалом будуть забезпечені в стерильних водних розчинах або суспензіях, буферизованих до відповідного pH та ізотонічності. Прийнятні водні основи включають розчин Рінгера та ізотонічний хлорид натрію. Водні суспензії можуть включати суспендуючі агенти, такі як похідні целюлози, альгінат натрію, полівінілпіролідон та трагакантова камедь, та зволожуючий агент, такий як лецитин. Прийнятні консерванти для водних суспензій включають етил та n-пропіл р-гідроксибензоат. Парентеральні препарати включають фармацевтично прийнятні водні або неводні розчини, дисперсії, суспензії, емульсії та стерильні порошки для їх приготування. Приклади носіїв включають воду, етанол, поліюлі (пропіленгліколь, поліетиленгліколь), рослинні олії та органічні ефіри, прийнятні для ін'єкцій, такі як етилолеат. Текучість може бути підтримана за допомогою використання покриття, такого як лецитин, поверхнево-активна речовина, або підтримуючи відповідний розмір частинок. Носії для твердих форм дозування включають (a) заповнювачі або наповнювачі, (b) зв'язуючі речовини, (c) зволожувачі, (d) агенти дезинтеграції, (e) уповільнювачі розчинення, (f) каталізатори абсорбції, (g) адсорбенти, (h) змащуючі речовини, (i) буферизуючі агенти та o) пропеленти.

Для додавання розчинності, до композицій можуть бути включені прийнятні інгредієнти, такі як



циклодекстрини. Відповідні циклодекстрини (ЦД) являють собою  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -циклодекстрини або ефіри та їх змішані ефіри, де одна або більше гідрокси груп ангідроуглюкозних одиниць циклодекстрину заміщені  $C_{1-6}$ алкілом, особливо метилом, етилом або ізопропілом, наприклад випадково метилований  $\beta$ -ЦД; гідроксі $C_{1-6}$ алкілом, особливо гідроксіетилом, гідроксипропілом або гідроксибутилом; карбоксі $C_{1-6}$ алкілом, особливо карбоксиметилом або карбоксіетилом;  $C_{1-6}$ алкілкарбонілом, особливо ацетилом. Особливо як комплексоутворювачі та/або солюбілізатори на увагу заслуговують  $\beta$ -ЦД, випадково метилований  $\beta$ -ЦД, 2,6-диметил- $\beta$ -ЦД, 2-гідроксіетил- $\beta$ -ЦД, 2-гідроксіетил- $\beta$ -ЦД, 2-гідроксипропіл- $\beta$ -ЦД та (2-карбоксиметокси)пропіл- $\beta$ -ЦД, та зокрема 2-гідроксипропіл- $\beta$ -ЦД (2-ГП- $\beta$ -ЦД). Термін "змішаний ефір" означає похідні циклодекстрину, в яких, принаймні, дві гідрокси групи циклодекстрину етерифіковані різними групами, такими як, наприклад, гідрокси-пропіл та гідроксіетил.

Композиції також можуть містити допоміжні речовини, такі як консерванти, зволожуючі агенти, емульгатори та розподілюючі агенти; антимікробні агенти, такі як парабени, хлорбутанол, фенол та сорбінова кислота; ізотонічні агенти, такі як цукор або хлорид натрію; агенти, що подовжують абсорбцію, як наприклад моностеарат алюмінію та желатин; та промотори всмоктування.

Фізіологічно прийнятні носії добре відомі з рівня техніки. Прикладами рідких носіїв є розчини, в яких сполуки відповідно до даного винаходу утворюють розчини, емульсії та дисперсії. В твердих та/або рідких композиціях можуть бути присутні сумісні антиоксиданти, такі як метилпарабен та пропілпарабен, також можуть бути присутні підсолюджувачі.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть включати прийнятні емульгатори, що звичайно використовуються в композиціях у вигляді емульсії. Такі емульгатори описані в стандартних публікаціях, таких як H. P. Fiedler, 1989, *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete*, Cantor ed., Aulendorf, Germany, та в *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 1986, American Pharmaceutical Association, Washington, DC, та the Pharmaceutical Society of Great Britain, London, UK, які включені в дану заявку за допомогою посилання. Також до композицій за даним винаходом можуть бути додані гелеутворюючі речовини. Прикладами гелеутворюючих речовин є похідні поліакрилової кислоти, такі як карбомери, та, більш особливо, різні види карбополів, які звичайно використовуються в кількостях від приблизно 0,2% до приблизно 2%. Суспензії можуть бути виготовлені у вигляді крему, мазі, включаючи вільну від води мазь, емульсії вода-в-маслі, емульсії масло-в-воді, емульсійного гелю або гелю.

Передбачають, що сполуки за винаходом можуть бути введені пероральним або парентеральним шляхом, включаючи внутрішньовенне, внутрішньом'язове, внутрішньочеревне, підшкірне, ректальне, інтрацистернальне, внутрішньовагінальне, внутрішньоопухирне, місцеве або локальне введення, та за допомогою інгаляції (букальна або

назальна, переважно у формі спрею). Для перорального введення сполуки за винаходом загалом будуть забезпечені у формі таблеток, капсул або у вигляді розчину або суспензії. Інші способи введення включають препарати з контрольованим вивільненням, такі як підшкірні імпланти та дермальні пластири.

Сполуки за даним винаходом та їх суміші забезпечують втілення активної субстанції у фармацевтичних композиціях, які можуть бути одержані, використовуючи ексципієнти та інгредієнти, відомі з рівня техніки. Перелік ексципієнтів та інгредієнтів для фармацевтичних композицій доступний зі стандартних довідників. Наприклад, стандартний довідник, такий як *The Science and Practice of Pharmacy*, A. R. Gennaro, ed., забезпечує 20 розділів в частина 5, стор. 669-1050, щодо фармацевтичного виробництва, включаючи списки інгредієнтів для одержання фармацевтичних композицій, таких як розчини (включаючи ароматичні води, водні кислоти, душі, клізми, полоскання, рідини для полоскання рота, соки, назальні розчини, розчини для вух, розчини спринцювання, сиропи, солодощі, мазі на основі камеді, желе, колодії, еліксири, гліцерин, засоби для інгаляції, рідкі мазі, олеопрепарати, духи та краплі), емульсії (включаючи складні емульсії та мікроемульсії), суспензії (включаючи гелі, лосьйони, суспензії, які утворюють таблетки, густу водну суспензію та молоко, суміші та суспензії, прийняті в медицині та фармакопії), екстракти, препарати для парентерального застосування, препарати для внутрішньовенного застосування, препарати для окулярного застосування, препарати для місцевого застосування, пероральні тверді дозовані форми, покриття, системи доставки ліків з контрольованим вивільненням, аерозолі, упаковка, антиоксиданти, консерванти, барвники, ароматизатори, розріджувачі, основи, емульгуючі агенти, суспендуючі агенти, основи для мазі, фармацевтичні розчинники та змішані фармацевтично необхідні матеріали, включаючи способи та пристрої для виробництва таких препаратів.

Ефективні дози сполук за даним винаходом можуть бути визначені за допомогою стандартних способів. Конкретний рівень дозування, який необхідний для будь-якого конкретного пацієнта, буде залежати від цілого ряду чинників, включаючи важкість стану, вид симптомів, що потребують лікування, шлях введення, вагу, вік та загальний стан пацієнта, та введення інших ліків. Взагалі, передбачають, що щоденна доза (введена або у формі єдиної дози, або у вигляді розділених доз) буде знаходитися в діапазоні від приблизно 0,01мг до приблизно 1000мг на день, більш звичайно від приблизно 1мг до приблизно 500мг на день, та найбільш звичайно від приблизно 10мг до приблизно 200мг на день. Виражена, як дозування на одиницю ваги тіла, очікують, що типова доза знаходиться між приблизно 0,0001мг/кг та приблизно 15мг/кг, особливо між приблизно 0,01мг/кг та приблизно 7мг/кг, та найбільш особливо між приблизно 0,15мг/кг та 2,5мг/кг.

Очікувані пероральні дози знаходяться в діапазоні від приблизно 0,01 до 500мг/кг, на день, більш переважно від приблизно 0,05 до приблизно

100мг/кг, взяті як 1-4 окремі дози. Деякі сполуки за винаходом можуть бути дозовані перорально в діапазоні від приблизно 0,05 до приблизно 50мг/кг на день, тоді як інші можуть бути дозовані від 0,05 до приблизно 20мг/кг на день. Дози для вливання можуть знаходитися в діапазоні від приблизно 1,0 до приблизно  $1,0 \times 10^4$  мкг/(кг.хв) інгібітора, змішаного з фармацевтичним носієм протягом періоду від декількох хвилин до декількох днів. Для місцевого ведення сполуки за даним винаходом можуть бути змішані з фармацевтичним носієм в концентрації від приблизно 0,1 до приблизно 10% ліків до наповнювача. Капсули, таблетки або інші препарати (як наприклад рідини та таблетки, що вкриті плівкою) можуть знаходитися між 0,5 та 200мг, як наприклад 1, 3, 5, 10, 15, 25, 35, 50мг, 60мг і 100мг та можуть бути введені відповідно до розкритих способів. Передбачають, що щоденні дозування знаходяться в діапазоні між 10мг та 5000мг для дорослої людини нормальної ваги.

#### Приклади

##### Загальні експериментальні способи

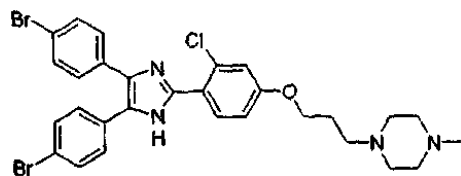
Спектри ядерного магнітного резонансу (ЯМР) були отримані на спектрометрі Bruker модель DPX400 (400МГц) або DPX500 (500МГц). Дані  $^1\text{H}$  ЯМР наведено у такому форматі: хімічний зсув в м.ч. відносно області тетраметилсилану (мультиплетність, коефіцієнт зв'язку J в Гц, інтеграція).

Мас-спектри (MS) були отримані на Hewlett Packard (Agilent) серії 1100 MSD, використовуючи електророзпилювальну іонізацію (ESI) або в позитивному, або в негативному стані, як вказано. "Маса, розрахована" (розрах.) для молекулярної формули - це моноізотопічна маса сполуки.

##### Спосіб очищення 1

2-Арилімідазоли очищали за допомогою хроматографії (силікагель, 0-10% (2,0М амонію в метанолі) в дихлорметані. Реакційні суміші поміщали на силікагель без обробки.

##### Приклад 1



1-(3-{4-[4,5-Біс-(4-бром-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-3-хлор-фенокси}-пропіл)-4-метил-піперазин.

##### Загальна методика 1.

А. 2-Хлор-4-(3-хлор-пропокси)-бензальдегід.

1-Бром-3-хлорпропан (2,55г, 16,2ммоль, 1,0еквів.) додавали до розчину 2-хлор-4-гідроксибензальдегіду (2,54г, 16,2ммоль) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,48г, 32,4ммоль) в ацетонітрилі (41мл). Суміш нагрівали при  $65^\circ\text{C}$  протягом 18год, потім охолоджували до кімнатної температури (кт) та фільтрували через діатомову землю. Фільтрат концентрували, одержуючи неочищений продукт, який очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, 5% EtOAc в гексанах), одержуючи 3,19г безбарвного масла (66%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 10,3 (s, 1H), 7,87 (d, J=8,0, 1H), 7,10 (d, J=4,0, 1H), 7,03 (dd, J=8,0, 4,0, 1H), 4,23 (t, J=8,0, 2H), 3,76 (t, J=8,0, 2H), 2,31-2,22 (m, 2H).

##### Загальна методика 2.

В. 2-Хлор-4-[-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропокси]-бензальдегід.

N-Метилпіперазин (2,16г, 21,5ммоль), 2-хлор-4-(3-хлор-пропокси)-бензальдегід (3,19г, 10,8ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,46г, 32,3ммоль), та KI (1,02г, 5,38ммоль) перемішували в n-бутанолі (22мл) при  $90^\circ\text{C}$  протягом 18год. Реакційну суміш розбавляли водою та потім екстрагували три рази EtOAc. Об'єднані екстракти сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували, одержуючи неочищений продукт, який очищали за допомогою Способу 1, одержуючи 2,04г (63%) оранжевого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 10,3 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,0, 1H), 7,08 (d, J=2,0, 1H), 7,00 (dd, J=8,0, 2,0, 1H), 4,15 (t, J=8,0, 2H), 3,00-2,30 (br s, 10H), 2,29 (s, 3H), 2,05-1,90 (m, 2H).

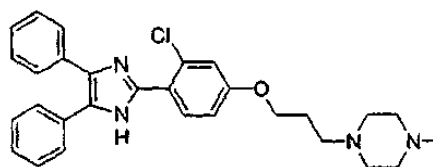
##### Загальна методика 3.

С. 1-(3-(4-[4,5-Біс-(4-бром-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-3-хлор-фенокси)-пропіл)-4-метил-піперазин.

2-Хлор-4-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропокси]-бензальдегід (37мг, 0,12ммоль) та 1,2-біс-(4-бром-феніл)-етан-1,2-діон (59мг, 0,16ммоль) перемішували з  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (28мг, 0,37ммоль) в метанолі (0,25М) при  $65^\circ\text{C}$  протягом 2 днів. Реакційну суміш очищали за допомогою Способу 1, одержуючи 22мг (28%) зазначеної у заголовку сполуки. MS (ESI): маса, розрах. для  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{Br}_2\text{ClN}_4\text{O}$ , 642,04; m/z знайдений, 645,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,62 (d, J=8,6, 1H), 7,50 (d, J=8,0, 4H), 7,38 (d, J=7,9, 4H), 7,12 (d, J=2,5, 1H), 7,00 (dd, J=8,7, 2,5, 1H), 4,10 (t, J=6,1, 2H), 2,85-2,25 (m, 10 H), 2,29 (s, 3H), 2,02-1,98 (m, 2H).

Наступні сполуки в Прикладах 2-13 були одержані використовуючи способи, аналогічні способам, описаним в Прикладі 1, з відповідними змінами замісників.

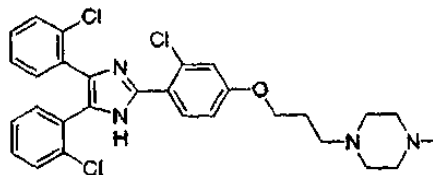
##### Приклад 2



1-(3-{3-Хлор-4-(4,5-дифеніл-1H-імідазол-2-іл)-фенокси}-пропіл)-4-метил-піперазин.

MS (ESI): маса, розрах. для  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}$ , 486,22; m/z знайдений, 487,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,64 (d, J=8,6, 1H), 7,49-7,46 (m, 4H), 7,35-7,25 (m, 6H), 7,12 (d, J=2,5, 1H), 7,00 (dd, J=8,7, 2,5, 1H), 4,09 (t, J=6,1, 2H), 2,80-2,35 (m, 10H), 2,29 (s, 3H), 2,02-1,98 (m, 2H).

##### Приклад 3

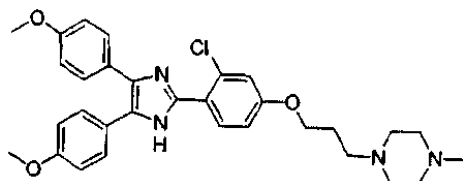


1-(3-{4-[4,5-Біс-(2-хлор-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-3-хлор-фенокси}-пропіл)-4-метил-піперазин.

37

MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{29}H_{29}Cl_3N^4O$ , 554,14;  $m/z$  знайдений, 557,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 7,69 (d,  $J=8,7$ , 1H), 7,42-7,20 (m, 8H), 7,12 (d,  $J=2,5$ , 1H), 7,00 (dd,  $J=8,7$ , 2,5, 1H), 4,09 (t,  $J=6,1$ , 2H), 2,80-2,35 (m, 10H), 2,29 (s, 3H), 2,02-1,98 (m, 2H).

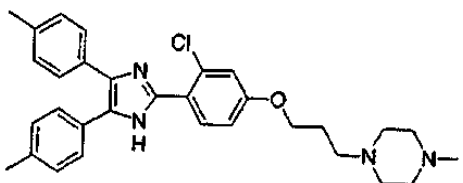
Приклад 4



1-(3-(4-(4,5-Біс-(4-метокси-феніл)-1H-імідазол-2-іл)-3-хлор-фенокси)-пропіл)-4-метил-піперазин.

MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{31}H_{35}ClN_4O_3$ , 546,24;  $m/z$  знайдений, 547,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 7,61 (d,  $J=8,6$ , 1H), 7,38 (d,  $J=8,8$ , 4H), 7,10 (d,  $J=2,5$ , 1H), 6,97 (dd,  $J=8,6$ , 2,5, 1H), 6,88 (d,  $J=8,8$ , 4H), 4,08 (t,  $J=6,1$ , 2H), 3,79 (s, 6H), 2,80-2,35 (m, 10H), 2,29 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 2H).

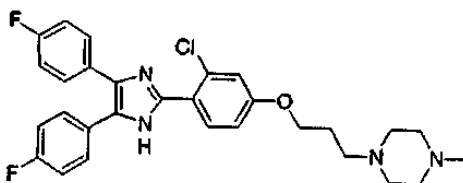
Приклад 5



1-(3-[3-Хлор-4-(4,5-ди-р-толіл-1H-імідазол-2-іл)-фенокси]-пропіл)-4-метил-піперазин.

MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{31}H_{35}ClN_4O$ , 514,25;  $m/z$  знайдений, 515,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 7,62 (d,  $J=8,6$ , 1H), 7,35 (d,  $J=7,8$ , 4H), 7,13 (d,  $J=7,9$ , 4H), 7,10 (d,  $J=2,5$ , 1H), 6,98 (dd,  $J=8,6$ , 2,5, 1H), 4,08 (t,  $J=6,1$ , 2H), 2,80-2,35 (m, 10H), 2,33 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,01-1,96 (m, 2H).

Приклад 6



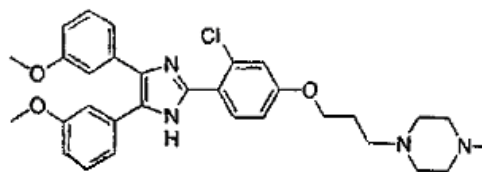
1-(3-(4-(4,5-Біс-(4-фтор-феніл)-1H-імідазол-2-іл)-3-хлор-фенокси)-пропіл)-4-метил-піперазин.

MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{29}H_{29}ClF_2N_4O$ , 522,20;  $m/z$  знайдений, 523,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 7,63 (d,  $J=8,6$ , 1H), 7,48-7,44 (m, 4H), 7,12 (d,  $J=2,5$ , 1H), 7,11-7,06 (m, 4H), 7,00 (dd,  $J=8,7$ , 2,5, 1H), 4,10 (t,  $J=6,1$ , 2H), 2,80-2,35 (m, 10H), 2,30 (s, 3H), 2,03-1,98 (m, 2H).

Приклад 7

89226

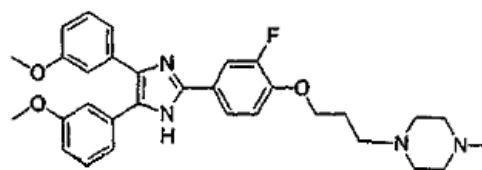
38



1-(3-(4-(4,5-Біс-(3-метокси-феніл)-1H-імідазол-2-іл)-3-хлор-фенокси)-пропіл)-4-метил-піперазин.

MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{31}H_{35}ClN_4O_3$ , 546,24;  $m/z$  знайдений, 547,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 7,63 (d,  $J=8,6$ , 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,12 (d,  $J=2,5$ , 1H), 7,09-7,05 (m, 4H), 7,00 (dd,  $J=8,7$ , 2,5, 1H), 6,86-6,84 (m, 2H), 4,09 (t,  $J=6,1$ , 2H), 3,72 (s, 6H), 2,80-2,35 (m, 10H), 2,29 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 2H).

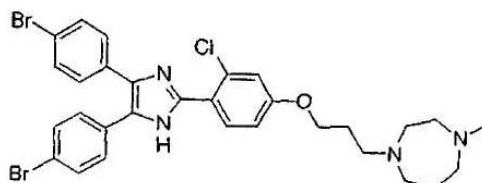
Приклад 8



1-(3-(4-(4,5-Біс-(3-метокси-феніл)-1H-імідазол-2-іл)-2-фтор-фенокси)-пропіл)-4-метил-піперазин.

MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{31}H_{35}FN_4O_3$ , 530,27;  $m/z$  знайдений, 531,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 7,78-7,71 (m, 2H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,17-7,06 (m, 5H), 6,89-6,86 (m, 2H), 4,12 (t,  $J=6,1$ , 2H), 3,74 (s, 6H), 2,80-2,35 (m, 10H), 2,29 (s, 3H), 2,03-1,99 (m, 2H).

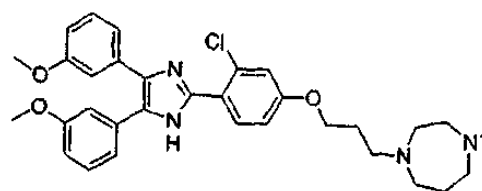
Приклад 9



1-(3-(4-(4,5-Біс-(4-бром-феніл)-1H-імідазол-2-іл)-3-хлор-фенокси)-пропіл)-4-метил-[1,4]діазепан.

MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{30}H_{31}Br_2ClN_4O$ , 656,06;  $m/z$  знайдений, 659,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 7,52 (d,  $J=8,6$ , 1H), 7,40 (d,  $J=7,6$ , 4H), 7,28 (d,  $J=8,6$ , 4H), 7,02 (d,  $J=2,5$ , 1H), 6,90 (dd,  $J=8,6$ , 4,0, 1H), 4,01 (d,  $J=5,0$ , 2H), 2,71-2,64 (m, 4H), 2,62-2,55 (m, 6H), 2,25 (s, 3H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H).

Приклад 10

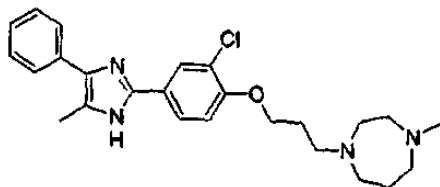


1-(3-(4-(4,5-Біс-(3-метокси-феніл)-1H-імідазол-2-іл)-3-хлор-фенокси)-пропіл)-4-метил-[1,4] діазепан.

39

MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{32}H_{37}ClN_4O_3$ , 560,26;  $m/z$  знайдений, 561,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 7,66 (d,  $J=8,6$ , 1H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,14 (d,  $J=2,5$ , 1H), 7,11-7,08 (m, 4H), 7,02 (dd,  $J=8,6$ , 2,5, 1H), 6,90-6,85 (m, 2H), 4,12 (t,  $J=6,3$ , 2H), 3,75 (s, 6H), 2,83-2,78 (m, 4H), 2,75-2,68 (m, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 2H).

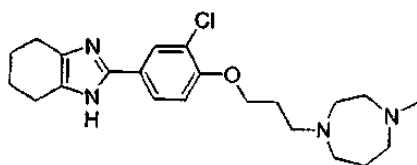
Приклад 11



1-(3-[2-Хлор-4-(5-метил-4-феніл-1Н-імідазол-2-іл)-фенокси]-пропіл)-4-метил-[1,4]діазепан.

MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{25}H_{31}ClN_4O$ , 438,22;  $m/z$  знайдений, 439,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 7,94 (d,  $J=2,2$ , 1H), 7,77 (dd,  $J=8,6$ , 2,2, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,09 (d,  $J=8,7$ , 1H), 4,11 (t,  $J=6,0$ , 2H), 2,78-2,65 (m, 10H), 2,41 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,85-1,79 (m, 2H).

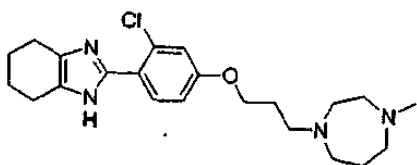
Приклад 12



2-(3-Хлор-4-[3-(4-метил-[1,4]діазепан-1-іл)-пропокси]-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-бензоімідазол.

MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{22}H_{31}ClN_4O$ , 402,22;  $m/z$  знайдений, 403,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 7,82 (d,  $J=2,2$ , 1H), 7,67 (dd,  $J=8,6$ , 2,2, 1H), 7,09 (d,  $J=8,7$ , 1H), 4,13 (t,  $J=6,0$ , 2H), 2,80-2,56 (m, 14H), 2,34 (s, 3H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 6H).

Приклад 13



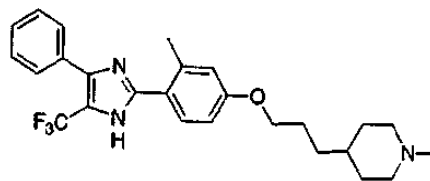
2-(2-Хлор-4-[3-(4-метил-[1,4]діазепан-1-іл)-пропокси]-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-бензоімідазол.

MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{22}H_{31}ClN_4O$ , 402,22;  $m/z$  знайдений, 403,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 7,47 (d,  $J=8,7$ , 1H), 6,93 (d,  $J=2,5$ , 1H), 6,83 (dd,  $J=8,7$ , 2,5, 1H), 3,95 (t,  $J=6,1$ , 2H), 2,70 - 2,47 (m, 14H), 2,25 (s, 3H), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,74-1,70 (m, 6H).

Приклад 14

89226

40



1-Метил-4-{3-[3-метил-4-(4-феніл-5-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл)-фенокси]-пропіл}-піперидин.

А. 3-(1-Метил-піперидин-4-іл)-пропан-1-ол.

До розчину 1М  $LiAlH_4$  (40ммоль), який кип'ятили зі зворотним холодильником, в THF (30мл) додавали по краплям розчин N-BOC-4-піперидинпропіонової кислоти (3,0г, 11,6ммоль). Реакційну суміш нагрівали протягом 3год, потім охолоджували до кт. Після подальшого охолодження до  $0^\circ C$  повільно додавали воду (1,5мл) та реакційну суміш залишали нагріватися до кт протягом 15хв. Суміш знову охолоджували до  $0^\circ C$  та повільно додавали 10% водн. NaOH (1,5мл). Після нагрівання до кт протягом 15хв суміш охолоджували до  $0^\circ C$  та додавали додаткову кількість води (4,5мл). Одержану суміш залишали нагріватися до кт протягом 18год та потім фільтрували через подушку з діатомової землі. Фільтрат концентрували та залишок очищали за допомогою Способу 1, одержуючи 1,9г (100%) 3-(1-метил-піперидин-4-іл)-пропан-1-олу у вигляді жовтого масла. MS (ESI): маса, розрах. для  $C_9H_{19}NO$ , 157,15;  $m/z$  знайдений 158,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 3,45-3,41 (m, 2H), 2,77-2,74 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,64-1,61 (m, 2H), 1,47-1,43 (m, 2H), 1,21-1,12 (m, 5H).

Загальна методика 4.

В. 4-[3-(1-Метил-піперидин-4-іл)-пропокси]-бензальдегід.

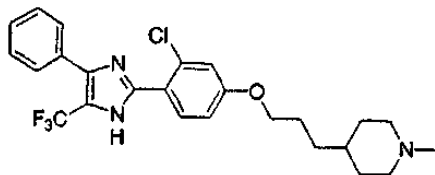
До охолодженого льодом розчину 2-метил-4-гідроксибензальдегіду (722мг, 5,3ммоль),  $PPH_3$  полімерної смоли (3ммоль/г, 2,2г, 6,4ммоль) та 3-(1-метил-піперидин-4-іл)-пропан-1-олу (833мг, 5,3ммоль, 1,0еквів.) в THF (25мл) додавали дитрет-бутил-азодикарбоксилат (1,47г, 6,4ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кт та перемішували протягом 16год. Суміш фільтрували через діатомову землю, розбавляли водою та екстрагували три рази EtOAc. Об'єднані екстракти сушили ( $Na_2SO_4$ ) та концентрували. Очищенням за допомогою Способу 1 одержували 578мг (40%) бажаного альдегіду. MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{16}H_{23}NO_2$ , 261,17;  $m/z$  знайдений, 262,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ): 9,85 (s, 1H), 7,80 (d,  $J=8,6$ , 2H), 6,97 (d,  $J=8,6$ , 2H), 4,01 (t,  $J=6,4$ , 2H), 2,84-2,82 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,92-1,78 (m, 4H), 1,71-1,69 (m, 2H), 1,41-1,37 (m, 2H), 1,29-1,26 (m, 3H).

С. 1-Метил-4-{3-[3-метил-4-(4-феніл-5-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл)-фенокси]-пропіл}-піперидин.

Зазначена у заголовку сполука (27мг, 21%) була одержана, як описано в Загальній методиці 3 з відповідними змінами замісників. MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{26}H_{30}F_3N_3O$ , 457,23;  $m/z$  знайдений, 458,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 7,60-7,53 (m, 2H), 7,54-7,44 (m, 4H), 6,91 (d,  $J=2,3$ , 1H), 6,87 (dd,  $J=8,5$ , 2,5, 1H), 4,04 (t,  $J=6,4$ , 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,04-2,00 (m, 2H), 1,86-1,77 (m, 4H), 1,51-1,28 (m, 5H).

Наступні сполуки в Прикладах 15-25 були одержані, використовуючи методики, аналогічні методикам, описаним в Прикладі 14 з відповідними змінами замісників.

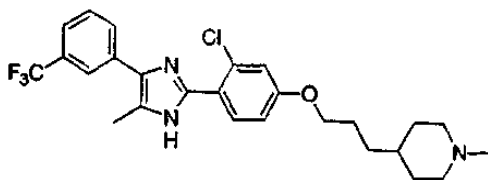
Приклад 15



4-(3-(3-Хлор-4-(4-феніл-5-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл)-фенокси)-пропіл)-1-метил-піперидин.

MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{25}H_{27}ClF_3N_3O$ , 477,18; m/z знайдений, 478,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 7,63-7,56 (m, 3H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,13 (d, J=2,5, 1H), 7,01 (dd, J=8,7, 2,5, 1H), 4,05 (t, J=6,4, 2H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,88-1,71 (m, 4H), 1,51-1,41 (m, 2H), 1,40-1,22 (m, 3H).

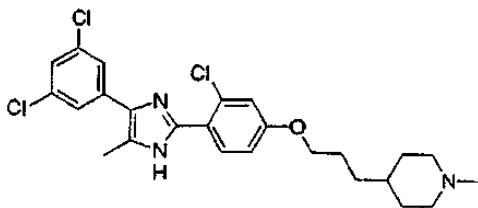
Приклад 16



4-(3-(3-Хлор-4-[5-метил-4-(3-трифторметил-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-фенокси)-пропіл)-1-метил-піперидин.

MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{26}H_{29}ClF_3N_3O$ , 491,20; m/z знайдений, 492,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 7,97-7,87 (m, 2H), 7,66-7,54 (m, 3H), 7,10 (d, J=2,5, 1H), 6,99 (dd, J=8,8, 2,5, 1H), 4,05 (t, J=6,4, 2H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,88-1,70 (m, 4H), 1,59-1,21 (m, 5H).

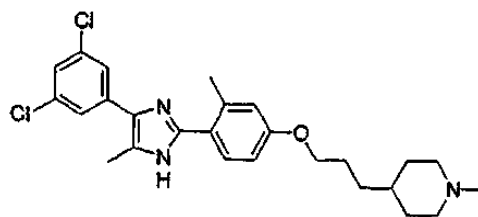
Приклад 17



4-(3-(3-Хлор-4-[4-(3,5-дихлор-феніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-фенокси)-пропіл)-1-метил-піперидин.

MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{25}H_{28}Cl_3N_3O$ , 491,13; m/z знайдений, 492,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 7,61-7,54 (m, 3H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,07 (d, J=2,5, 1H), 6,96 (dd, J=8,7, 2,5, 1H), 4,03 (t, J=6,4, 2H), 2,91-2,82 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,86-1,66 (m, 4H), 1,57-1,17 (m, 5H).

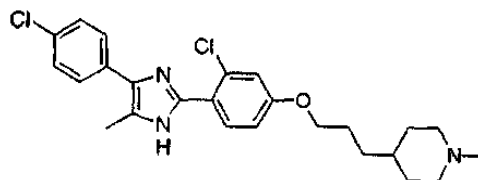
Приклад 18



4-(3-(4-[4-(3,5-Дихлор-феніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-3-метил-фенокси)-пропіл)-1-метил-піперидин.

MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O$ , 471,18; m/z знайдений, 472,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 7,59-7,55 (m, 2H), 7,37 (d, J=8,3, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,84 (d, J=2,5, 1H), 6,81 (dd, J=8,6, 2,5, 1H), 3,99 (t, J=6,3, 2H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 4H), 1,46-1,19 (m, 5H).

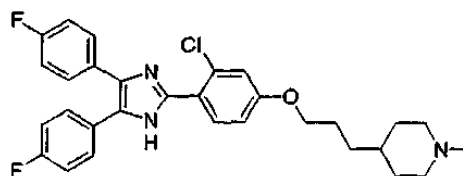
Приклад 19



4-(3-(3-Хлор-4-[4-(4-хлор-феніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-фенокси)-пропіл)-1-метил-піперидин.

MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{25}H_{29}Cl_2N_3O$ , 457,17; m/z знайдений, 458,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 7,61-7,54 (m, 3H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,06 (d, J=2,5, 1H), 6,95 (dd, J=8,6, 2,3, 1H), 4,01 (t, J=6,3, 2H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,85-1,69 (m, 4H), 1,46-1,19 (m, 5H).

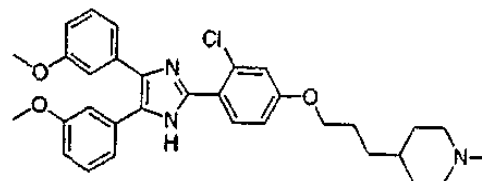
Приклад 20



4-(3-(4-[4,5-Біс-(4-фтор-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-3-хлор-фенокси)-пропіл)-1-метил-піперидин.

MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{30}H_{30}ClF_2N_3O$ , 521,20; m/z знайдений, 522,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 7,63 (d, J=8,6, 1H), 7,50-7,42 (m, 4H), 7,12-7,04 (m, 5H), 6,99 (dd, J=8,6, 2,5, 1H), 4,04 (t, J=6,1, 2H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,87-1,71 (m, 4H), 1,48-1,16 (m, 5H).

Приклад 21

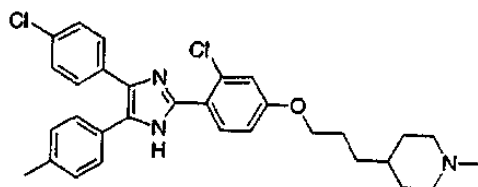


4-(3-(4-[4,5-Біс-(3-метокси-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-3-хлор-фенокси)-пропіл)-1-метил-піперидин.

43

MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{32}H_{36}ClN_3O_3$ , 545,24;  $m/z$  знайдений, 546,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 7,62 (d,  $J=8,6$ , 1H), 7,27-7,19 (m, 2H), 7,10-7,01 (m, 5H), 6,97 (dd,  $J=8,3$ , 2,5, 1H), 6,87-6,81 (m, 2H), 4,02 (t,  $J=6,3$ , 2H), 3,71 (s, 6H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,84-1,70 (m, 4H), 1,47-1,15 (m, 5H).

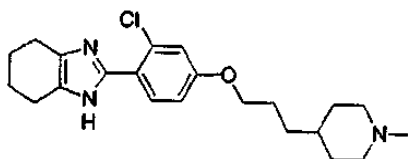
Приклад 22



4-(3-(3-Хлор-4-[4-(4-хлор-феніл)-5-р-толіл-1H-імідазол-2-іл]-фенокси]-пропіл)-1-метил-піперидин.

MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{31}H_{33}Cl_2N_3O$ , 533,20;  $m/z$  знайдений, 534,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 7,62 (d,  $J=8,6$ , 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 4H), 7,20-7,15 (m, 2H), 7,09 (d,  $J=2,5$ , 1H), 6,98 (dd,  $J=8,6$ , 2,5, 1H), 4,03 (t,  $J=6,3$ , 2H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,86-1,70 (m, 4H), 1,47-1,19 (m, 5H).

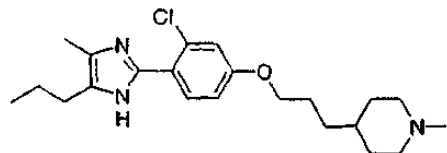
Приклад 23



2-(2-Хлор-4-[3-(1-метил-піперидин-4-іл)-пропокси]-феніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-бензоімідазол.

MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{22}H_{30}ClN_3O$ , 387,21;  $m/z$  знайдений, 388,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 7,56 (d,  $J=8,6$ , 1H), 7,02 (d,  $J=2,5$ , 1H), 6,92 (dd,  $J=8,8$ , 2,5, 1H), 4,01 (t,  $J=6,3$ , 2H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,13-2,00 (m, 2H), 1,87-1,00 (m, 15H).

Приклад 24



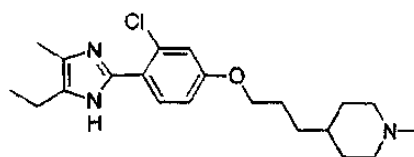
4-(3-(3-Хлор-4-(4-метил-5-пропіл-1H-імідазол-2-іл)-фенокси]-пропіл)-1-метил-піперидин.

MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{22}H_{32}ClN_3O$ , 389,22;  $m/z$  знайдений, 390,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 7,51 (d,  $J=8,6$ , 1H), 7,02 (d,  $J=2,8$ , 1H), 6,92 (dd,  $J=9,1$ , 2,8, 1H), 4,00 (t,  $J=6,6$ , 2H), 2,91-2,84 (m, 2H), 2,53 (t,  $J=7,6$ , 2H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 4H), 1,67-1,57 (m, 2H), 1,49-1,19 (m, 5H), 0,94 (t,  $J=7,3$ , 3H).

Приклад 25

89226

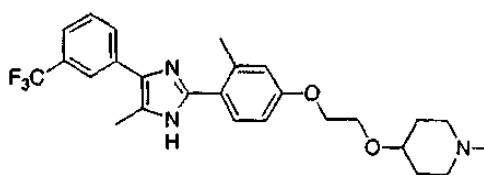
44



4-(3-(3-Хлор-4-(5-етил-4-метил-1H-імідазол-2-іл)-фенокси]-пропіл)-1-метилпіперидин.

MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{21}H_{30}ClN_3O$ , 375,21;  $m/z$  знайдений, 376,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 7,52 (d,  $J=8,8$ , 1H), 7,02 (d,  $J=2,5$ , 1H), 6,91 (dd,  $J=8,6$ , 2,5, 1H), 4,00 (t,  $J=6,6$ , 2H), 2,95-2,88 (m, 2H), 2,57 (q,  $J=7,6$ , 2H), 2,31 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,14-2,04 (m, 2H), 1,85-1,73 (m, 4H), 1,47-1,23 (m, 5H), 1,20 (t,  $J=7,6$ , 3H).

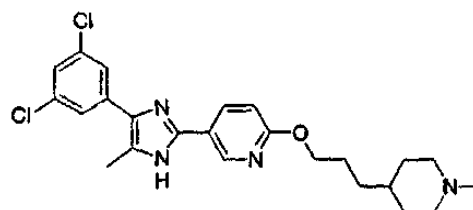
Приклад 26



1-Метил-4-(2-(3-метил-4-[5-метил-4-(3-трифторметил-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-фенокси)-етокси)-піперидин.

Ця сполука була одержана з 2-метил-4-[2-(1-метил-піперидин-4-ілокси)-етокси]-бензальдегіду, використовуючи способи, подібні способам, описаним в Загальній методиці 3. MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{26}H_{30}F_3N_3O_2$ , 473,23;  $m/z$  знайдений, 474,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 7,93-7,83 (m, 2H), 7,63-7,51 (m, 2H), 7,41 (d,  $J=7,4$ , 1H), 6,90-6,80 (m, 1H), 6,85 (dd,  $J=8,3$ , 2,5, 1H), 4,16-4,11 (m, 2H), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,54-3,44 (m, 1H), 2,78-2,64 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,30-2,16 (m, 5H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,72-1,59 (m, 2H).

Приклад 27



5-[4-(3,5-Дихлор-феніл)-5-метил-1H-імідазол-2-іл]-2-[3-(1-метил-піперидин-4-іл)-пропокси]-піридин.

Загальна методика 5.

А. 6-[3-(1-Метил-піперидин-4-іл)-пропокси]-нікотинонітрил.

До розчину 3-(1-метил-піперидин-4-іл)-пропан-1-олу (5,0г, 31,7ммоль), що перемішується, в DMF (200мл), частинами додавали NaH (60%; 1,73г, 43,3ммоль). Одночасно зі зменшенням початкового виділення газу, суміш нагрівали при 60°C протягом 1 год та потім охолоджували до кт. Потім додавали розчин 6-хлорнікотинонітрилу (4,0г, 28,9ммоль) в DMF (20мл) та суміш перемішували протягом 16 год, перед тим, як гасили насиченим (насич.) водн.  $NaHCO_3$  (50мл) та сольовим розчином (50мл). Утворювався осад, його збирали ваку-

умним фільтруванням, одержуючи 3,67г продукту. Фільтрат концентрували до половини об'єму та другу порцію осаду відновлювали. Порції осаду об'єднували, одержуючи 5,64г (76%) оранжевої твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення. MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{15}H_{21}N_3O$ , 259,17; m/z знайдений, 260,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ): 8,46 (dd, J=2,3, 0,8, 1H), 7,77 (dd, J=8,6, 2,3, 1H), 6,80 (dd, J=8,6, 0,8, 1H), 4,34 (t, J=6,6, 2H), 2,96-2,82 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,92-1,68 (m, 7H), 1,37-1,34 (m, 2H), 0,89-0,81 (m, 2H).

Загальна методика 6.

В. 6-[3-(1-Метил-піперидин-4-іл)-пропокси]-піридин-3-карбальдегід.

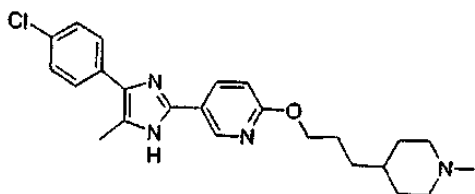
До охолодженого до 0°C розчину 6-[3-(1-метил-піперидин-4-іл)-пропокси]-нікотинонітрилу (640мг, 2,47ммоль) в толуолі (20мл) по краплям додавали 1,0М DIBAL-H в гексанах (3,70мл, 3,70ммоль). Суміш нагрівали до кт та перемішували протягом 2год (завершували ТШХ). Додавали метанол (5мл), потім додавали 1,0М  $H_2SO_4$  (10мл). Після перемішування протягом 30хв розчин нейтралізували насич. водн.  $NaHCO_3$ , розбавляли насич. водн. тартрат калію-натрію (10мл) та перемішували протягом додаткових 30хв. Реакційну суміш екстрагували  $CHCl_3$  (3x50мл) та об'єднані екстракти сушили ( $Na_2SO_4$ ), фільтрували та концентрували, одержуючи неочищений продукт, який очищали за допомогою Способу 1, одержуючи 598мг (92%) безбарвного масла. MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{15}H_{22}N_2O_2$ , 262,17; m/z знайдений, 263,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ): 9,87 (br s, 1H), 8,53 (d, J=2,3, 1H), 7,98 (dd, J=8,6, 2,3, 1H), 6,74 (d, J=8,6, 1H), 4,34 (t, J=6,6, 2H), 2,78-2,26 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,85-1,62 (m, 7H), 1,35-1,16 (m, 4H).

С. 5-[4-(3,5-Дихлор-феніл)-5-метил-1H-імідазол-2-іл]-2-[3-(1-метил-піперидин-4-іл)-пропокси]-піридин.

10мг (8,4%) зазначеної у заголовку сполуки одержували за допомогою способу, описаного в Загальній методиці 3, використовуючи 6-[3-(1-метил-піперидин-4-іл)-пропокси]-піридин-3-карбальдегід (70,0мг, 0,26ммоль). MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{24}H_{26}Cl_2N_4O$ , 458,16; m/z знайдений, 459,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ): 9,36 (br s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,12 (dd, J=8,6, 2,3, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,81 (d, J=8,6, 1H), 4,13 (t, J=6,6, 2H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,52, (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,91-1,68 (m, 7H), 1,41-1,36 (m, 2H), 1,29-1,23 (m, 2H).

Сполуки, наведені в Прикладах 28-31, були одержані, використовуючи способи, подібні способам, описаним в Загальній методиці 3, з відповідними змінами замісників.

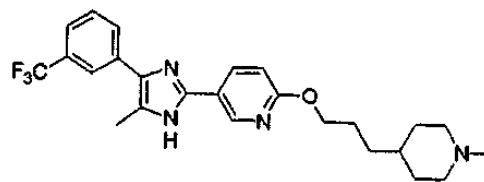
Приклад 28



5-[4-(4-Хлор-феніл)-5-метил-1H-імідазол-2-іл]-2-[3-(1-метил-піперидин-4-іл)-пропокси]-піридин.

MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{24}H_{29}ClN_4O$ , 424,20; m/z знайдений, 425,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ): 9,06 (br s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 7,61-7,65 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 2H), 6,81 (d, J=8,6, 1H), 4,13 (t, J=6,6, 2H), 2,86-2,83 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,93-1,70 (m, 7H), 1,42-1,26 (m, 4H).

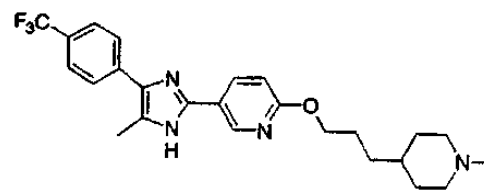
Приклад 29



2-[3-(1-Метил-піперидин-4-іл)-пропокси]-5-[5-метил-4-(3-трифторметил-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-піридин.

$^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ): 9,17 (br s, 1H), 8,52 (br s, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 8,01-7,91 (m, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,54-7,40 (m, 2H), 6,80 (d, J=8,6, 1H), 4,31 (t, J=6,6, 2H), 2,89-2,87 (m, 2H), 2,54, (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,95-1,69 (m, 7H), 1,44-1,36 (m, 2H), 1,31-1,23 (m, 2H).

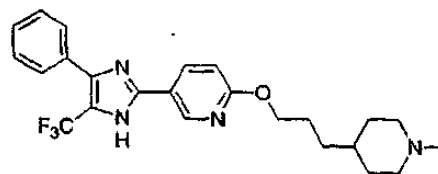
Приклад 30



2-[3-(1-Метил-піперидин-4-іл)-пропокси]-5-[5-метил-4-(4-трифторметил-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-піридин.

$^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ): 9,36 (br s, 1H), 8,53 (br s, 1H), 8,12 (d, J=8,6, 1H), 7,84 (d, J=7,8, 2H), 7,65 (d, J=7,8, 2H), 6,80 (d, J=8,6, 1H), 4,30 (t, J=6,6, 2H), 2,86-2,83 (m, 2H), 2,54, (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,93-1,68 (m, 7H), 1,42-1,36 (m, 2H), 1,30-1,25 (m, 2H).

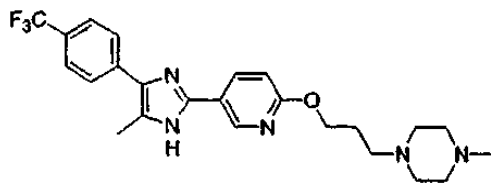
Приклад 31



2-[3-(1-Метил-піперидин-4-іл)-пропокси]-5-(4-феніл-5-трифторметил-1H-імідазол-2-іл)-піридин.

MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{24}H_{27}F_3N_4O$ , 444,21; m/z знайдений, 445,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ): 8,55 (d, J=2,3, 1H), 8,13 (dd, J=8,6, 2,3, 1H), 7,54-7,44 (m, 5H), 6,81 (d, J=8,6, 1H), 4,31 (t, J=6,6, 2H), 2,83-2,81 (m, 2H), 2,25, (s, 3H), 1,91-1,68 (m, 7H), 1,41-1,36 (m, 2H), 1,28-1,21 (m, 2H).

Приклад 32



1-Метил-4-(3-{5-[5-метил-4-(4-трифторметил-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піридин-2-ілокси}-пропіл)-піперазин.

А. 6-[3-(4-Метил-піперазин-1-іл)-пропокси]-нікотинонітрил.

Ця сполука була одержана за допомогою способу, описаного в Загальній методиці 5 в Прикладі 27, використовуючи 3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропан-1-ол (1,0г, 6,32ммоль), 60% гідрид натрію (379мг, 9,48ммоль) та 6-хлорнікотинонітрил (876мг, 6,32ммоль). Реакційну суміш розділяли між насич. водн.  $\text{NaHCO}_3$  (30мл) та  $\text{CHCl}_3$  (60мл). Органічний шар сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували. Очищенням за допомогою Способу 1 одержували 776мг (47%) бежевої твердої речовини. MS (ESI): маса, розрах. для  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$ , 260,16;  $m/z$  знайдений, 261,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,47 (dd,  $J=2,3$ , 0,8, 1H), 7,77 (dd,  $J=8,6$ , 2,3, 1H), 6,80 (dd,  $J=8,6$ , 0,8, 1H), 4,41 (t,  $J=6,6$ , 2H), 2,76-2,35 (m, 10H), 2,29 (s, 3H), 2,01-1,95 (m, 2H).

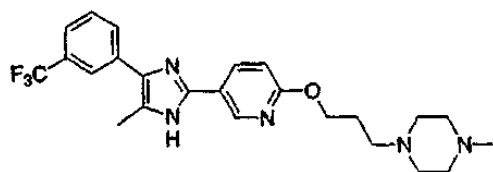
В. 6-[3-(4-Метил-піперазин-1-іл)-пропокси]-піридин-3-карбальдегід.

Ця сполука була одержана за допомогою способу, описаного в Загальній методиці 6 в Прикладі 27, використовуючи 6-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропокси]-нікотинонітрил (486мг, 1,86ммоль) та 1,0М DIBAL-H в гексанах (2,79мг, 2,79ммоль, 1,5секв.). Очищенням за допомогою Способу 1 одержували 225мг (46%) безбарвного залишку. MS (ESI): маса, розрах. для  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ , 263,16;  $m/z$  знайдений, 264,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 9,94 (s, 1H), 8,61 (d,  $J=2,3$ , 1H), 8,06 (dd,  $J=8,6$ , 2,3, 1H), 6,82 (d,  $J=8,6$ , 1H), 4,46 (t,  $J=6,6$ , 2H), 2,64-2,33 (m, 10H), 2,29 (s, 3H), 2,03-1,96 (m, 2H).

С. 1-Метил-4-(3-{5-[5-метил-4-(4-трифторметил-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піридин-2-ілокси}-пропіл)-піперазин.

13мг (17%) зазначеної у заголовку сполуки одержували за допомогою способу, описаного в Загальній методиці 3, з відповідними змінами замісників. MS (ESI): маса, розрах. для  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ , 459,22;  $m/z$  знайдений, 460,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 9,86 (br s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,09 (d,  $J=8,6$ , 1H), 7,84-7,74 (br s, 2H), 7,64 (d,  $J=7,8$ , 2H), 6,77 (d,  $J=8,6$ , 1H), 4,34 (t,  $J=6,6$ , 2H), 2,60-2,39 (m, 13H), 2,28 (s, 3H), 2,02-1,94 (m, 2H).

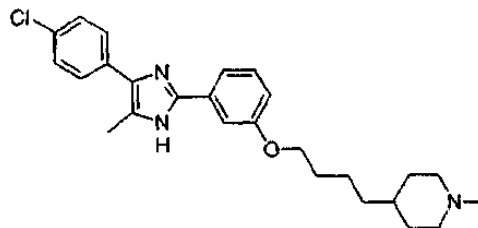
Приклад 33



1-Метил-4-(3-{5-[5-метил-4-(3-трифторметил-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піридин-2-ілокси}-пропіл)-піперазин.

7мг (9%) зазначеної у заголовку сполуки одержували за допомогою способу, описаного в Загальній методиці 3, з відповідними змінами замісників. MS (ESI): маса, розрах. для  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ , 459,22;  $m/z$  знайдений, 460,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 9,34 (br s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,14 (d,  $J=8,6$ , 1H), 8,04-7,83 (br s, 2H), 7,66-7,52 (m, 2H), 6,80 (d,  $J=8,6$ , 1H), 4,38 (t,  $J=6,6$ , 2H), 2,57-2,37 (m, 13H), 2,30 (s, 3H), 2,02-1,95 (m, 2H).

Приклад 34



4-(4-{3-[4-(4-Хлор-феніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-фенокси}-бутил)-1-метил-піперидин.

А. 3-[4-(1-Метил-піперидин-4-іл)-бутокси]-бензонітрил.

До охолодженого до  $0^\circ\text{C}$  розчину 4-(1-метил-піперидин-4-іл)-бутан-1-олу (0,74г, 4,37ммоль), 3-гідрокси-бензонітрилу (0,52г, 4,37ммоль) та 3ммоль/г  $\text{PPh}_3$  на полімерній підложці (2,30г, 8,73ммоль) в THF (40мл) по краплям додавали діізопропіл азодикарбоксилат (1,72мл, 8,73ммоль). Через 6год суміш фільтрували та концентрували. Очищенням за допомогою Способу 1 одержували 840мг (71%) жовтого масла. MS (ESI): маса, розрах. для  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ , 272,19;  $m/z$  знайдений, 273,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,38-7,33 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 3,96 (t,  $J=6,4$ , 2H), 2,88-2,80 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,52-1,42 (m, 2H), 1,34-1,17 (m, 5H).

В. 3-[4-(1-Метил-піперидин-4-іл)-бутокси]-бензальдегід.

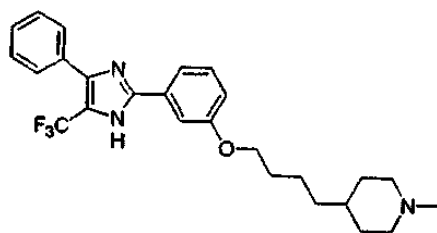
До розчину 3-[4-(1-метил-піперидин-4-іл)-бутокси]-бензонітрилу (0,84г, 3,09ммоль), що перемішується, в толуолі (5мл) при  $0^\circ\text{C}$  додавали 1,5М DIBAL-H в толуолі (4,63мл, 4,63ммоль). Через 3год по краплям додавали метанол (9мл) та 1,0М  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (10мл). Після перемішування протягом 30хв розчин нейтралізували 1,0М гідроксидом натрію (10мл), потім додавали насич. водн. тартрат натрію-калію (40мл) та  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100мл). Після перемішування протягом 30хв розчин екстрагували  $\text{CHCl}_3$  (3x50мл), промивали сольовим розчином та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Очищенням за допомогою Способу 1 одержували 0,56г (66%) зазначеної у заголовку сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 9,97 (s, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 4,02 (t,  $J=6,6$ , 2H), 2,86-2,80 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 2H), 1,34-1,18 (m, 5H).

С. 4-(4-{3-[4-(4-Хлор-феніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-фенокси}-бутил)-1-метил-піперидин.



49мг (28%) зазначеної у заголовку сполуки одержували, використовуючи спосіб, описаний в Загальній методиці 3. MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{26}H_{32}ClN_3O$ , 437,22;  $m/z$  знайдений, 438,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ): 10,2 (br s, 1H), 7,64 (br s, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,41-7,26 (m, 4H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,88-6,84 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 2H), 2,85-2,77 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,93-1,82 (m, 2H), 1,76-1,60 (m, 4H), 1,45-1,35 (m, 2H), 1,30-1,15 (m, 5H).

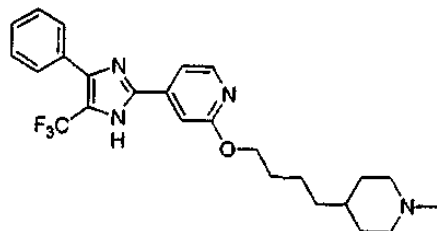
Приклад 35



1-Метил-4-{4-[3-(4-феніл-5-трифторметил-1H-імідазол-2-іл)-фенокси]-бутил}-піперидин.

Ця сполука була одержана, використовуючи способи, подібні способам, описаним в Прикладі 34, з відповідними змінами замісників. MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{26}H_{30}F_3N_3O$ , 457,23;  $m/z$  знайдений 458,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 7,51-7,28 (m, 8H), 6,96-6,91 (m, 1H), 3,93 (t,  $J=5,8$ , 2H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,66-1,56 (m, 2H), 1,46-1,11 (m, 7H).

Приклад 36



2-[4-(1-Метил-піперидин-4-іл)-бутокс]-4-(4-феніл-5-трифторметил-1H-імідазол-2-іл)-піридин.

А. 2-[4-(1-Метил-піперидин-4-іл)-бутокс]-ізонікотинітрил.

До розчину 4-(1-метил-піперидин-4-іл)-бутан-1-олу (1,0г, 5,85ммоль), що перемішується, в DMF (12мл) при 0°C додавали NaH (60%; 280мг, 7,02ммоль). Суміш нагрівали до кт протягом 1год, потім охолоджували до 0°C. По краплям додавали розчин 2-хлор-ізонікотинітрилу (810мг, 5,85ммоль) в DMF (4мл). Суміш перемішували при кт протягом 18год та потім розбавляли водою (5мл) та насич. водн.  $NaHCO_3$  (25мл). Суміш екстрагували  $CHCl_3$  (3x25 мл), сушили ( $Na_2SO_4$ ) та фільтрували. Очищенням за допомогою Способу 1 одержували 440мг (28%) жовтого масла. MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{16}H_{23}N_3O$ , 273,18;  $m/z$  знайдений, 274,4  $[M+H]^+$ .

В. 2-[4-(1-Метил-піперидин-4-іл)-бутокс]-піридин-4-карбальдегід.

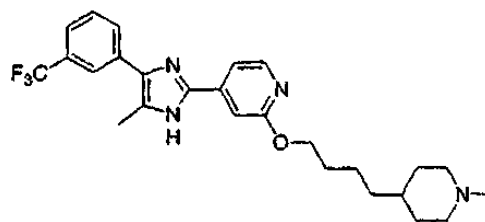
До розчину 2-[4-(1-метил-піперидин-4-іл)-бутокс]-ізонікотинітрилу (0,44г, 1,61ммоль), що

перемішується, в толуолі (5мл) при 0°C додавали 1,5M DIBAL-H в толуолі (2,41мл, 2,41ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кт. Через 3год по краплям додавали метанол (8мл) та 1,0M  $H_2SO_4$  (5мл). Через 30хв суміш нейтралізували 1,0M NaOH (10мл), потім додавали насич. водн. тартрат натрію-калію (40мл) та  $CH_2Cl_2$  (100мл). Через 30хв суміш екстрагували  $CHCl_3$  (3x50мл) та промивали сольовим розчином. Органічний шар сушили ( $Na_2SO_4$ ), фільтрували та концентрували. Очищенням суміші за допомогою Способу 1 одержували 318мг (64%) зазначеної у заголовку сполуки.  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ): 10,0 (s, 1H), 8,34 (d,  $J=5,3$ , 1H), 7,28 (d,  $J=1,3$ , 1H), 7,14-7,12 (m, 1H), 4,33 (t,  $J=6,6$ , 2H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,93-1,65 (m, 6H), 1,52-1,42 (m, 2H), 1,35-1,07 (m, 5H).

С. 2-[4-(1-Метил-піперидин-4-іл)-бутокс]-4-(4-феніл-5-трифторметил-1H-імідазол-2-іл)-піридин.

27,9мг (36%) зазначеної у заголовку сполуки одержували відповідно до способу, описаному в Загальній методиці 3. MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{25}H_{29}F_3N_4O$ , 458,23;  $m/z$  знайдений, 459,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 8,20 (d,  $J=5,3$ , 0,5, 1H), 7,61-7,54 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 4H), 7,39-7,35 (m, 1H), 4,3 (t,  $J=6,4$ , 2H), 2,95-2,83 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,84-1,66 (m, 4H), 1,56-1,43 (m, 2H), 1,39-1,14 (m, 5H).

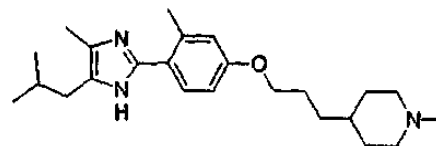
Приклад 37



2-[4-(1-Метил-піперидин-4-іл)-бутокс]-4-[5-метил-4-(3-трифторметил-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-піридин.

Ця сполука була одержана, використовуючи способи, подібні способам, описаним в Прикладі 36, з відповідними змінами замісників. MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{26}H_{31}F_3N_4O$ , 472,24;  $m/z$  знайдений, 473,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 8,16 (d,  $J=5,3$ , 1H), 7,95 (m, 2H), 7,91-7,86 (m, 2H), 7,45 (dd,  $J=5,5$ , 1,5, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 4,29 (t,  $J=6,3$ , 2H), 2,89-2,80 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,82-1,66 (m, 4H), 1,55-1,44 (m, 2H), 1,36-1,16 (m, 5H).

Приклад 38



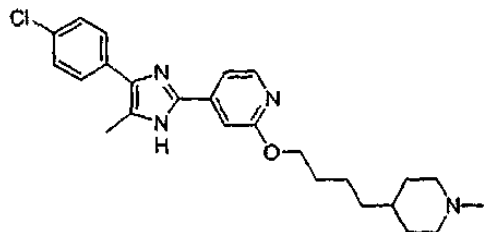
4-{3-[4-(5-Ізобутил-4-метил-1H-імідазол-2-іл)-3-метил-фенокси]-пропіл}-1-метил-піперидин.

Ця сполука була одержана, використовуючи способи, подібні способам, описаним в Прикладі 14 з відповідними змінами замісників. MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{24}H_{37}N_3O$ , 383,29;  $m/z$  знайде-

51

ний, 384,5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD): 7,29 (d, J=8,3, 1H), 6,83-6,74 (m, 2H), 3,97 (t, J=6,6, 2H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,40 (d, J=7,3, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,06-1,62 (m, 7H), 1,49-1,16 (m, 5H), 0,93 (d, J=6,8, 6H).

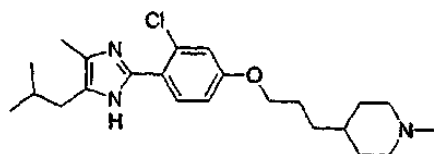
Приклад 39



4-[4-(4-Хлор-феніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-2-[4-(1-метил-піперидин-4-іл)-бутокс]-піридин.

Ця сполука була одержана, використовуючи способи, подібні способам, описаним в Прикладі 36, з відповідними змінами замісників. MS (ESI): маса, розрах. для C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O, 438,22; m/z знайдений, 439,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,18 (d, J=5,6, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,49-7,44 (m, 3H), 7,32-7,30 (m, 1H), 4,35-4,29 (m, 2H), 2,99-2,91 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,18-2,08 (m, 2H), 1,84-1,22 (m, 11H).

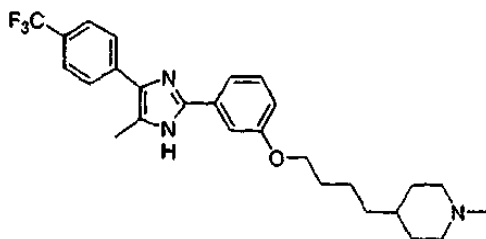
Приклад 40



4-{3-[3-Хлор-4-(5-ізобутил-4-метил-1Н-імідазол-2-іл)-фенокс]-пропіл}-1-метил-піперидин.

Ця сполука була одержана, використовуючи способи, подібні способам, описаним в Прикладі 14, з відповідними змінами замісників. MS (ESI): маса, розрах. для C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>3</sub>O, 403,24; m/z знайдений, 404,5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): 9,91-9,60 (br s, 1H), 8,16-8,11 (m, 1H), 6,92-6,83 (m, 2H), 3,97-3,92 (m, 2H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,50-2,38 (m, 2H), 2,27-2,20 (m, 6H), 2,08-1,66 (m, 7H), 1,43-1,18 (m, 5H), 0,99-0,89 (m, 6H).

Приклад 41



1-Метил-4-(4-{3-[5-метил-4-(4-трифторметил-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-фенокс}-бутил)-піперидин.

Ця сполука була одержана, використовуючи способи, подібні способам, описаним в Прикладі 36, з відповідними змінами замісників. MS (ESI): маса, розрах. для C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O, 471,25; m/z знайдений 472,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): 9,87

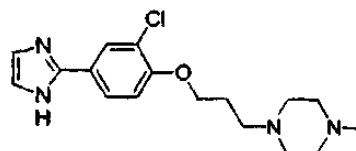
89226

52

(s, 1H), 7,92-7,50 (m, 4H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 6,89 (dd, J=8,1, 2,0, 1H), 3,99-3,91 (m, 2H), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,78-1,60 (m, 4H), 1,48-1,37 (m, 2H), 1,32-1,15 (m, 5H).

Приклади 42-45 були одержані, використовуючи способи, подібні способам, описаним в Прикладі 1, з відповідними змінами замісників.

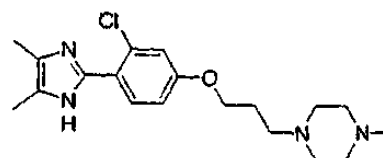
Приклад 42



1-{3-[2-Хлор-4-(1Н-імідазол-2-іл)-фенокс]-пропіл}-4-метил-піперазин.

MS (ESI): маса, розрах. для C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O, 334,16; m/z знайдений, 335,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD): 7,89 (d, J=2,2, 1H), 7,74 (dd, J=8,6, 2,2, 1H), 7,15 (d, J=8,6, 1H), 7,09 (br s, 2H), 4,16 (t, J=6,0, 2H), 2,75-2,35 (m, 10H), 2,29 (s, 3H), 2,06-2,02 (m, 2H).

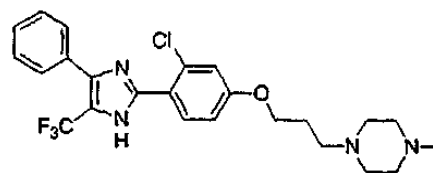
Приклад 43



1-{3-[3-Хлор-4-(4,5-диметил-1Н-імідазол-2-іл)-фенокс]-пропіл}-4-метил-піперазин.

MS (ESI): маса, розрах. для C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O, 362,19; m/z знайдений, 363,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD): 7,54 (d, J=8,7, 1H), 7,05 (d, J=2,5, 1H), 6,93 (dd, J=8,5, 2,5, 1H), 4,07 (t, J=6,1, 2H), 2,75-2,35 (m, 10H), 2,29 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), 2,00-1,98 (m, 2H).

Приклад 44

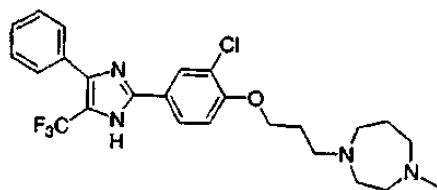


1-{3-[3-Хлор-4-(4-феніл-5-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл)-фенокс]-пропіл}-4-метил-піперазин.

MS (ESI): маса, розрах. для C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O, 478,17; m/z знайдений, 479,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD): 7,61-7,57 (m, 3H), 7,53-7,45 (m, 3H), 7,15 (d, J=2,5, 1H), 7,03 (dd, J=8,7, 2,5, 1H), 4,11 (t, J=6,1, 2H), 2,75-2,35 (m, 10H), 2,31 (s, 3H), 2,04-2,00 (m, 2H).

Приклад 45

53

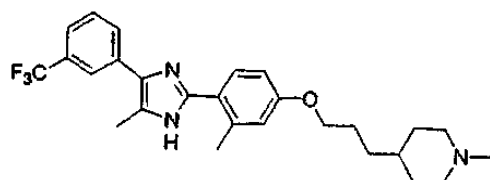


1-{3-[2-Хлор-4-(4-феніл-5-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл)-фенокси]-пропіл}-4-метил-1,4-діазепан.

MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{25}H_{28}ClF_3N_4O$ , 492,19;  $m/z$  знайдений, 493,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 7,91 (d,  $J=2,2$ , 1H), 7,76 (dd,  $J=8,6$ , 2,2, 1H), 7,47-7,33 (m, 5H), 7,05 (d,  $J=8,7$ , 1H), 4,05 (t,  $J=6,0$ , 2H), 2,71-2,60 (m, 10H), 2,26 (s, 3H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,75-1,72 (m, 2H).

Приклади 46-47 були одержані, використовуючи способи, подібні способам, описаним в Прикладі 14, з відповідними змінами замісників.

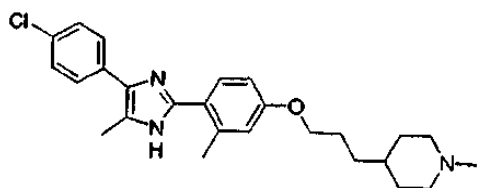
Приклад 46



1-Метил-4-(3-(3-метил-4-[5-метил-4-(3-трифторметил-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-фенокси)-пропіл)-піперидин.

MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{27}H_{32}F_3N_3O$ , 471,25;  $m/z$  знайдений, 472,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 7,94-7,87 (m, 2H), 7,63-7,54 (m, 2H), 7,42 (d,  $J=8,4$ , 1H), 6,88-6,82 (m, 2H), 4,01 (t,  $J=6,3$ , 2H), 2,96-2,82 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,88-1,72 (m, 4H), 1,52-1,42 (m, 2H), 1,40-1,21 (m, 3H).

Приклад 47



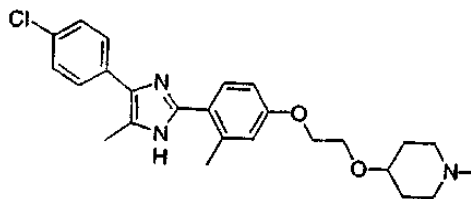
4-(3-[4-[4-(4-Хлор-феніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-3-метил-фенокси]-пропіл)-1-метил-піперидин.

MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{26}H_{32}ClN_3O$ , 437,22;  $m/z$  знайдений, 438,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 7,60-7,56 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 3H), 6,86 (d,  $J=2,4$ , 1H), 6,82 (dd,  $J=8,5$ , 2,5, 1H), 4,00 (t,  $J=6,4$ , 2H), 2,93-2,83 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,83-1,72 (m, 4H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,38-1,20 (m, 3H).

Приклад 48

89226

54

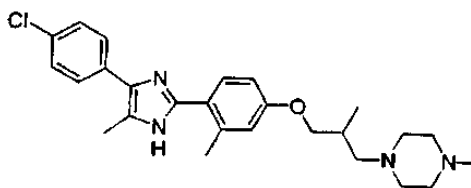


4-(2-{4-[4-(4-Хлор-феніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-3-метил-фенокси}-етокси)-1-метил-піперидин.

Зазначена у заголовку сполука була одержана, використовуючи способи, подібні способам, описаним в Загальній методиці 3, використовуючи 2-метил-4-[2-(1-метил-піперидин-4-ілокси)-етокси]-бензальдегід. MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{25}H_{30}ClN_3O_2$ , 439,98;  $m/z$  знайдений, 440,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 7,62-7,52 (m, 2H), 7,43-7,33 (m, 3H), 6,91-6,80 (m, 2H), 4,17-4,07 (m, 2H), 3,86-3,76 (m, 2H), 3,48 (br s, 1H), 2,78-2,63 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,30-2,15 (m, 5H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,72-1,58 (m, 2H).

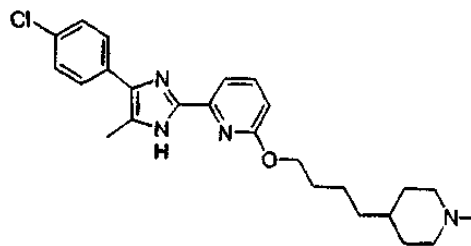
Приклади 49-68 були одержані, використовуючи способи, подібні способам, описаним в Прикладах 1-48.

Приклад 49



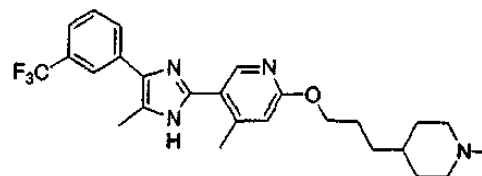
1-(3-{4-[4-(4-Хлор-феніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-3-метил-фенокси}-2-метил-пропіл)-4-метил-піперазин.

Приклад 50



2-[4-(4-Хлор-феніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-6-[4-(1-метил-піперидин-4-іл)-бутоксипіридин.

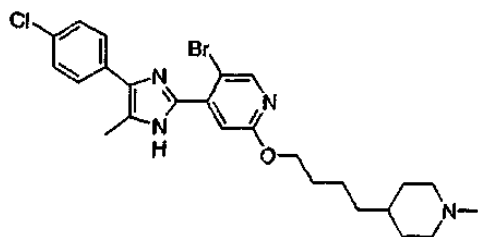
Приклад 51



4-Метил-2-[3-(1-метил-піперидин-4-іл)-пропокси]-5-[5-метил-4-(3-трифторметил-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піридин.

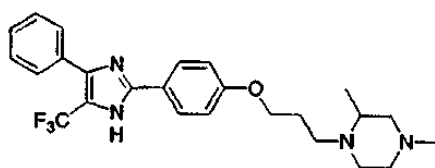
Приклад 52

55



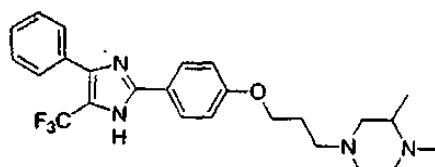
5-Бром-4-[4-(4-хлор-феніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-2-[4-(1-метил-піперидин-4-іл)-бутокс]-піридин.

Приклад 53



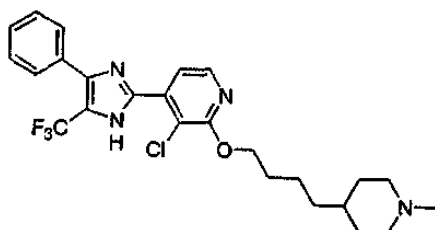
2,4-Диметил-1-{3-[4-(4-феніл-5-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл)-фенокси]-пропіл}-піперазин.

Приклад 54



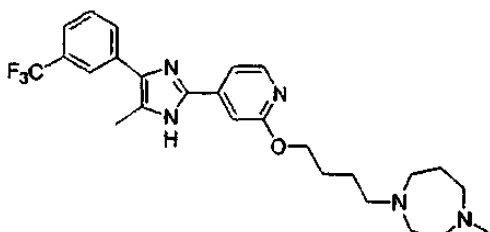
1,2-Диметил-4-{3-[4-(4-феніл-5-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл)-фенокси]-пропіл}-піперазин.

Приклад 55



3-Хлор-2-[4-(1-метил-піперидин-4-іл)-бутокс]-4-(4-феніл-5-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл)-піридин.

Приклад 56

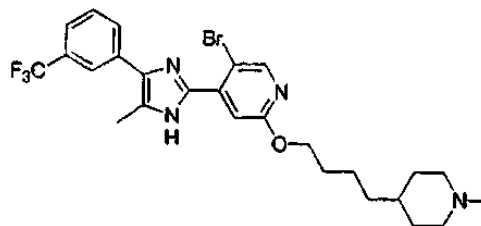


1-Метил-4-(4-{4-[5-метил-4-(3-трифторметил-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піридин-2-ілокси}-бутил)-[1,4]діазепан.

Приклад 57

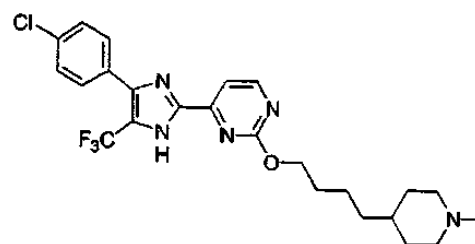
89226

56



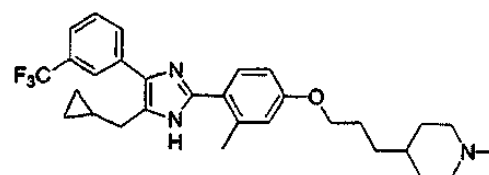
5-Бром-2-[4-(1-метил-піперидин-4-іл)-бутокс]-4-[5-метил-4-(3-трифторметил-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-піридин.

Приклад 58



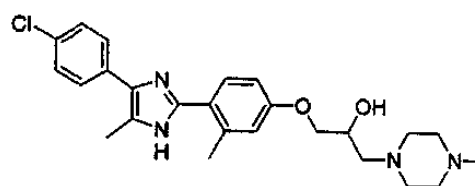
4-[4-(4-Хлор-феніл)-5-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл]-2-[4-(1-метил-піперидин-4-іл)-бутокс]-піримідин.

Приклад 59



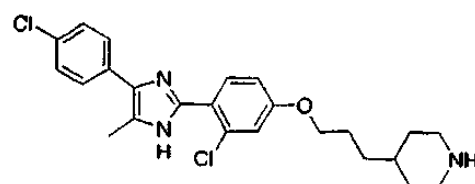
4-(3-{4-[5-Циклопропілметил-4-(3-трифторметил-феніл)-1Н-імідазол-2-іл]-3-метил-фенокси}-пропіл)-1-метил-піперидин.

Приклад 60



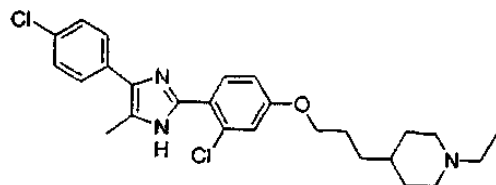
1-{4-[4-(4-Хлор-феніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-3-метил-фенокси}-3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропан-2-ол.

Приклад 61

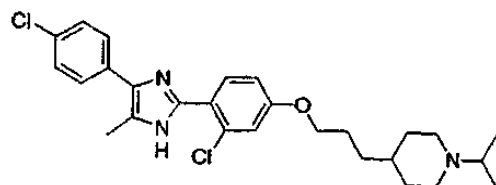


4-(3-{3-Хлор-4-[4-(4-хлор-феніл)-5-метил-1Н-імідазол-2-іл]-фенокси}-пропіл)-піперидин.

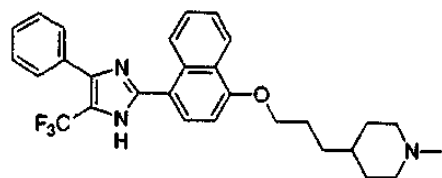
Приклад 62



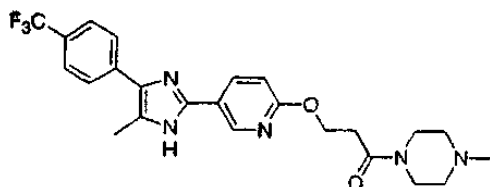
4-(3-(3-Хлор-4-[4-(4-хлор-феніл)-5-метил-1H-імідазол-2-іл]-фенокси]-пропіл)-1-етил-піперидин.  
Приклад 63



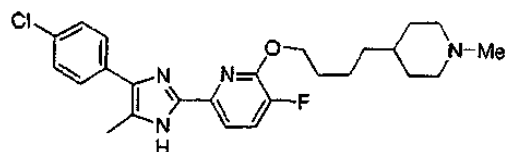
4-(3-(3-Хлор-4-[4-(4-хлор-феніл)-5-метил-1H-імідазол-2-іл]-фенокси]-пропіл)-1-ізопропіл-піперидин.  
Приклад 64



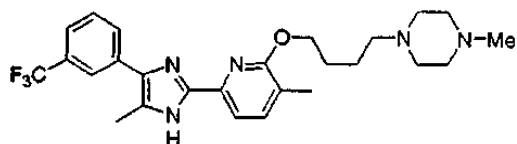
1-Метил-4-{3-[4-(4-феніл-5-трифторметил-1H-імідазол-2-іл)-нафтален-1-ілокси]-пропіл}-піперидин.  
Приклад 65



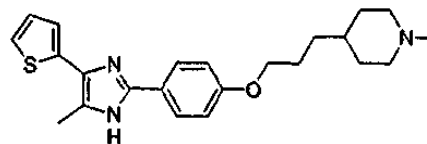
1-(4-Метил-піперазин-1-іл)-3-{5-[5-метил-4-(4-трифторметил-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-піридин-2-ілокси}-пропан-1-он.  
Приклад 66



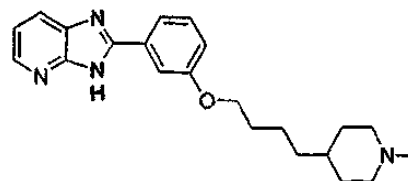
6-[4-(4-Хлор-феніл)-5-метил-1H-імідазол-2-іл]-3-фтор-2-[4-(1-метил-піперидин-4-іл)-бутоксипіридин.  
Приклад 67



1-Метил-4-(4-{3-метил-6-[5-метил-4-(3-трифторметил-феніл)-1H-імідазол-2-іл]-піридин-2-ілокси}-бутил)-піперазин.  
Приклад 68



1-Метил-4-{3-[4-(5-метил-4-тіофен-2-іл-1H-імідазол-2-іл)-фенокси]-пропіл}-піперидин  
Приклад 69



2-{3-[4-(1-Метил-піперидин-4-іл)-бутоксифеніл]-3H-імідазо[4,5-b]піридин.

Зазначена у заголовку сполука була одержана, використовуючи способи, подібні способам, описаним в Прикладі 1. MS (ESI): маса, розрах. для  $C_{22}H_{28}N_4O$ , 364,48;  $m/z$  знайдений, 365,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ): 8,30-8,22 (dd,  $J=4,9$ , 1,5, 1H), 7,95-7,86 (dd,  $J=8,0$ , 1,4, 1H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,42-7,30 (m, 1H), 7,26-7,16 (m, 1H), 7,05-6,95 (dd,  $J=8,2$ , 2,4, 1H), 4,07-3,93 (t,  $J=6,3$ , 2H), 2,84-2,70 (m, 2H), 2,18-2,12 (s, 3H), 2,00-1,82 (m, 2H), 1,79-1,56 (m, 4H), 1,52-1,37 (m, 2H), 1,32-1,01 (m, 5H).

#### Біологічні приклади

Аналіз зв'язування на рекомбінантному людському  $H_4$  рецепторі гістаміну.

SK-N-MC клітини або COS7 клітини тимчасово заражали pH4R та вирощували в  $150cm^2$  тканинних чашках для культивування. Клітини промивали сольовим розчином, зішкрібали клітинним скальпелем та збирали центрифугуванням (1000об/хв, 5 хвилин). Клітинні мембрани готували гомогенізацією клітинного осаду після центрифугування в 20мМ Трис-HCl з політрон-тканинним гомогенізатором протягом 10с при високій швидкості. Гомогенат центрифугували при 1000об/хв протягом 5 хвилин при  $4^\circ C$ . Потім надосадову рідину збирали та центрифугували при  $20,000 \times g$  протягом 25 хвилин при  $4^\circ C$ . Кінцевий осад повторно суспендували в 50мМ Трис-HCl. Клітинні мембрани інкубували  $^3H$ -гістаміном (5-70нМ) в присутності або відсутності надлишку гістаміну (10000нМ). Інкубація відбувалася при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Мембрани одержували швидким фільтруванням через фільтри Whatman GF/C та промивали 4 рази крижаним 50мМ Трис HCl. Потім фільтри сушили, змішували зі сцинтилятором та підраховували радіоактивність. SK-N-MC або COS7 клітини, експресуючі людський  $H_4$  рецептор гістаміну, використовували, щоб виміряти спорідненість до зв'язування інших сполук та їх здатність витіснити  $^3H$ -лігандне зв'язування за допомогою

інкубації вищеописаної реакції в присутності різних концентрацій інгібітору або тестових сполук. Для конкуренції досліджень зв'язування, використовуючи  $^3\text{H}$ -гістамін, значення  $K_i$  розраховували, базуючись на експериментально визначеному значенні  $K_D$  5нМ та концентрації ліганду 5нМ, відповідно до Y.-C. Cheng та W.H. Prusoff (Biochem. Pharmacol 1973, 22(23): 3099-3108):  $K_i = (IC_{50}) / (1 + ([L] / (K_D)))$ .

Результати аналізу зв'язування

Таблиця

Пр	$K_i$ (нМ)	Пр	$K_i$ (нМ)	Пр	$K_i$ (нМ)
1	14	18	45	34	33
2	39	19	22	35	57
3	244	20	39	36	54
4	44	21	37	37	174
5	24	22	29	38	230
6	29	23	155	39	230
7	21	24	69	40	93
8	60	25	100	41	250
9	11	26	300	42	1963
10	6	27	290	43	2510
11	70	28	72	44	20
12	65	29	42	45	79
13	32	30	64	46	16
14	32	31	186	47	33
15	38	32	230	48	620
16	165	33	63	69	1413
17	52				

#### Аналіз хемотаксису мастоцитів

Нагромадження мастоцитів в епітелію слизової оболонки є відомою ознакою алергічних ринітів та астми. Крім того, відомо, що кількість мастоцитів зростає в ряді запальних станів. Деякі з них виникають в результаті хемотаксису мастоцитів до ділянок запалення. Цей хемотаксис до специфічних агентів може бути імітований *in vitro*. Переносні лунки (Costar, Cambridge, MA) з розміром пор 8мкм покривали 100мкл 100нг/мл людського фібронектину (Sigma) протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після видалення фібронектину 600мкл RPMI з 5% BSA в присутності 10мкМ гістаміну додавали до нижньої камери. Щоб дослідити різні антагоністи рецептора гістаміну (РГ), 10мкМ та/або 1мкМ розчини тестових сполук додавали до верхньої та нижньої камер. Мастоцити ( $2 \times 10^5$ /лунка) додавали до верхньої камери. Планшети інкубували протягом 3 годин при 37°C. Переносні лунки видаляли та клітини в нижній камері рахували протягом шістдесяти секунд, використовуючи проточний цитометр. Таким чином одержували дані інгібування рецептора гістаміну (РГ).

#### Розподілення клітинного типу $H_4$ експресії

РНК готували з різних клітин, використовуючи комплект RNeasy (Qiagen, Valencia, CA) згідно інструкціям виробника. Повну РНК екстрагували з очищених людських клітин, використовуючи комплект RNeasy (Qiagen, Valencia, CA) та зворотню переписували у кДНК, використовуючи реакційний комплект RT (Invitrogen) згідно інструкціям виробника.  $H_4$  рецептор РНК виявляли за допомогою RT-PCR, використовуючи людський  $H_4$  рецептор-

специфічні праймери 5'-ATGCCAGATACTAATAGCACA та 5'-CAGTCGGTCAGTATCTTCT. Збільшена PCR область для  $H_4$  рецептора складає 1170 бп.

#### Результати

RT-PCR результати вказують, що  $H_4$  рецептор виражений на мастоцитах, дендроподібних клітинах, базофілах та еозинофілах. Ці позитивні результати узгоджуються з опублікованою літературою (наприклад Oda et al., Nguyen et al. та Morse et al. в розділі "Передумови створення винаходу"). Нагромадження мастоцитів та еозинофілів в уражених тканинах є однією з основних ознак алергічних ринітів та астми. Оскільки експресія  $H_4$  рецептора знайдена в цих типах клітин; сигналізація  $H_4$  рецептора, ймовірно, повинна опосередковувати інфільтрацію мастоцитів та еозинофілів у відповідь на гістамін. В наступній таблиці наведено розподілення клітинного типу  $H_4$  експресії за допомогою RT-PCR. (+) вказує на присутність  $H_4$  рецепторів; (-) вказує на відсутність  $H_4$  рецепторів.

Вид	Тип клітини	$H_4$
Людина	Еозинофіли	+
	Незрілі дендроподібні клітини	+
	Зрілі дендроподібні клітини	+
	Мастоцити	+
	Базофіли	+
	CD14 <sup>+</sup> моноцити	-
	CD4 <sup>+</sup> Т клітини	+
	CD8 <sup>+</sup> Т клітини	-
	В клітини	-
	Нейтрофіли	-
Миша/(Щур)	Еозинофіли	+
	Перитоніальні мастоцити (щур)	+
	Мастоцити кістково-мозкового походження	+
	Незрілі дендроподібні клітини	+
	Зрілі дендроподібні клітини	+
	Макрофаги кістково-мозкового походження	-
	Перитоніальні макрофаги	-
	CD4 <sup>+</sup> Т клітини	-
	CD8 <sup>+</sup> Т клітини В клітини	-

Інгібування зміни форми еозинофілів за допомогою антагоністів  $H_4$  рецептора гістаміну

Нагромадження еозинофілів на ділянках алергічної реакції є відомою ознакою алергічних ринітів та астми. Цей приклад демонструє, що антагоністи рецептора  $H_4$  гістаміну можуть блокувати реакцію зміни форми в людських еозинофілах у відповідь на гістамін. Зміна форми є клітинною властивістю, яка передуює хемотаксису еозинофілів.

#### Способи

Людські гранулоцити виділяли з людської крові за допомогою Ficoll градієнта. Червоні кров'яні клітини розчиняли в 5-10X Qiagen буфері лізису при кімнатній температурі протягом 5-7 хвилин. Гранулоцити збирали та промивали один раз FACS буфером. Клітини повторно суспендували з густиною  $2 \times 10^6$  клітин/мл в реакційному буфері. Щоб дослідити інгібування за допомогою специфічних антагоністів рецепторів гістаміну, 90мкл суспензії клітин ( $\sim 2 \times 10^5$  клітин) інкубували 10мкМ

розчину однієї з багатьох тестових сполук. Через 30 хвилин додавали 11мкл однієї з різних концентрацій гістаміну. Через десять хвилин клітини переміщали в лід та фіксували 250мкл крижаного фіксуючого буферу (2% формальдегіду) протягом 1 хвилини. Зміну форми кількісно визначали, використовуючи керовану автофлуоресценцію перед аналізом розсіювання (GAPS) (Byran et al., Am J. Crit. Care Med. 2002, 165:1602-1609).

Результати - гістамін опосередковує зміну форми еозинофілів за допомогою  $H_4$  рецептора

Зміна у формі еозинофілів є результатом змін цитоскелету, що передує хемотаксису, і, таким чином, є мірою хемотаксису. Дані в наступній таблиці показують, що гістамін індукує дозо-залежну зміну форми в еозинофілах. Антагоністи рецептора гістаміну (РГ) використовували, щоб відсортувати, який рецептор гістаміну відповідальний за зміну форми. Антагоністи, специфічні для  $H_1$  рецептора гістаміну (дифенгідрамін) або для  $H_2$  рецептора (ранатидин), не змінювали гістамін-викликану зміну форми. Проте, подвійний  $H_3/H_4$  антагоніст (тіоперамід) та специфічний антагоніст  $H_4$  рецептора гістаміну ((5-хлор-1Н-індол-2-іл)-(4-метилпіперазин-1-іл)-метанол,  $K_i=5\text{нМ}$ ) інгібували гістамін-викликану зміну форми еозинофілів з  $IC_{50}$  1,5 та 0,27мкМ, відповідно.

Гістамін (мкМ):	Зміна складки				
	10	1	0,1	0,01	0
Не антагоніст РГ	1,34	1,31	1,21	1,01	1,00
10мкМ $H_4$ антагоніст	1,09	1,05	1,05	1,01	1,00
10мкМ Thiop	1,08	1,05	1,01	1,04	1,00
10мкМ Diphen	1,63	1,50	1,18	1,03	1,00
10мкМ Ranat	1,64	1,49	1,21	1,04	1,00

Інгібування хемотаксису еозинофілів за допомогою антагоністів  $H_4$  рецептора гістаміну

Нагромадження еозинофілів на ділянках алергічної реакції є відомою ознакою алергічних ринітів та астми. Еозинофіли очищали від людської крові стандартними способами. Аналізи хемотаксису проводили, використовуючи переносні лунки (Costar, Cambridge, MA) з розміром пор 5мкм, вкриті 100мкл 100нг/мл людського фібронектину (Sigma) протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після видалення фібронектину 600мкл RPMI з 5% BSA в присутності гістаміну (діапазон 1,25-20мкМ) додавали до нижньої камери. Щоб дослі-

дити різні антагоністи рецептора гістаміну, 10мкМ тестових сполук додавали до верхньої та нижньої камер. Еозинофіли додавали до верхньої камери, тоді як гістамін або чинники, які викликають хемотаксис, поміщали в нижню камеру. Планшети інкубували протягом 3 годин при 37°C. Переносні лунки видаляли та кількість клітин в нижній камері визначали протягом 60 секунд, використовуючи проточний цитометр, або кількісно визначали, використовуючи метод забарвлювання по Гімза.

Інгібування хемотаксису мастоцитів за допомогою антагоніста  $H_4$  рецептора в тваринній моделі астми та алергічного риніту

Тваринну модель використовували, щоб спостерігати, що мастоцити нагромаджуються у відповідь на алергічне запалення, та що це нагромадження може бути блоковане за допомогою антагоністів  $H_4$  рецептора. Сполуки за даним винаходом досліджували в цій моделі, щоб продемонструвати їх використання, як лікарських засобів для лікування алергічного риніту або астми. В мишах збільшували чутливість за допомогою внутрішньочеревної ін'єкції яєчного альбуміну/квасци (10мкг в 0,2мл  $Al(OH)_3$ ; 2%) на День 0 та День 14. На День 21-23 мишам робили ін'єкцію PBS або яєчного альбуміну, та вбивали через 24 години після введення на День 24. Ділянку трахеї видаляли та фіксували у формаліні. Проводили введення тканини у парафін та поздовжній розтин трахеї з подальшим забарвленням мастоцитів толуміновим синім. Альтернативно, трахею заморожували в ОСТ для кріостатного зрізу, та мастоцити ідентифікували за допомогою IgE забарвлення. Мастоцити кількісно визначали як підслизову або під-епітеліальну залежність від їх розташування в межах кожної секції трахеї. Піддавання впливу алергену повинне збільшувати кількість під-епітеліальних мастоцитів, та цей ефект блокується антагоністами  $H_4$  рецептора.

Особливості та переваги винаходу очевидні фахівцю в даній області техніки. Базуючись на цьому описі, включаючи короткий опис суті винаходу, детальний опис, передумови створення винаходу, приклади та формулу винаходу, фахівець в даній області техніки буде здатний здійснити модифікації та адаптації до різних умов та використання. Публікації, описані в даній заявці, включені за допомогою посилань в повному обсязі. Ці інші втілення винаходу також включені в межі даного винаходу.