



УКРАЇНА

(19) UA (11) 80573 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 49/00

A61K 51/04

A61P 25/00

A61P 37/08

C07D 295/192

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

(54) ПІПЕРАЗИНІЛОВІ ТА ДІАЗАПАНІЛОВІ БЕНЗАМІДИ ТА БЕНЗТІОАМІДИ

1

2

(21) a200504801

(22) 21.10.2003

(24) 10.10.2007

(86) PCT/US03/33343, 21.10.2003

(31) 60/420,495

(32) 23.10.2002

(33) US

(72) АПОДАКА РІЧАРД Л., ДЖАБЛОНОВСКИ
ДЖИЛЛ А., ЛАЙ КІЄВ С., ШАХ ЧАНДРАВАДАН Р.,
СУОНСОН ДЕВІН М., СЯО ВЕЙ

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В.

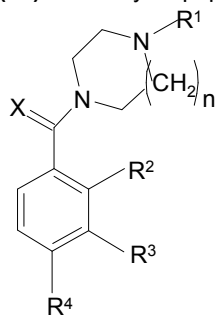
(56) EP0186817; 09.07.1986

EP 0978512; 09.02.2000

US 5352707; 04.10.1994

WO 2003 055866; 10.07.2003

(57) 1. Сполука формули (I):



(I),

в якій

R¹ являє собою C₁₋₁₀ алкіл, C₃₋₈ алкеніл, C₃₋₈ циклоалкіл, (C₃₋₈ циклоалкіл)C₁₋₆ алкіл, (C₃₋₈ циклоалкіл)C₃₋₈ алкеніл або (C₁₋₈ алкілкарбоніл)C₁₋₈ алкіл;

n означає 1 або 2;

X являє собою O або S;

один з R², R³ та R⁴ являє собою G та інші два незалежно являють собою водень, фтор, хлор, бром, нітро, трифторметил, метил або C₁₋₃ алкокси;

G являє собою LQ;

L являє собою нерозгалужений -(CH₂)_m-, де m означає ціле число від 1 до 7;

Q являє собою NR⁸R⁹, де R незалежно вибраний з групи, яка містить водень, C₁₋₆ алкіл, C₃₋₆ алкеніл, 3-9-членний карбоцикліл, 3-12-членний гетероцикліл, феніл, (6-9-членний гетероцикліл)C₁₋₆ алкілен та (феніл)C₁₋₆ алкілен; та R⁹ незалежно вибраний з групи, яка містить C₁₋₆ алкіл, C₃₋₆ алкеніл, 6-9-членний карбоцикліл, 3-12-членний гетероцикліл, феніл, (6-9-членний гетероцикліл)C₁₋₆ алкілен та (феніл)C₁₋₆ алкілен; або

Q являє собою насичений 3-12-членний N-зв'язаний гетероцикліл, де, на додаток до N-зв'язуючого азоту, 3-12-членний гетероцикліл може необов'язково містити від 1 до 3 додаткових гетероатомів, незалежно вибраних з O, S та NH;

де Q необов'язково заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що містить гідрокси, галоген, карбоксамід, C₁₋₆ алкіл, 5-9-членний або 6-9-членний гетероцикліл, -N(C₁₋₆ алкіл)(5-9-членний або 6-9-членний гетероцикліл), -NH(5-9-членний або 6-9-членний гетероцикліл), -O(5-9-членний або 6-9-членний гетероцикліл), (5-9-членний або 6-9-членний гетероцикліл)C₁₋₃ алкілен, C₁₋₆ алкокси, (C₃₋₆ циклоалкіл)-O-, феніл, (феніл)C₁₋₃ алкілен та (феніл)C₁₋₃ алкілен-O-, де кожна з вищевказаних гетероциклільних, фенільних та алкільних груп необов'язково може бути заміщена від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з трифторметилу, метокси, галогену, нітро, ціано, гідрокси та C₁₋₃ алкілу;

за умови, що, коли R¹ являє собою метил, G не являє собою піперидин-1-ілметил; та

де кожна з вищевказаних алкільних, алкіленільних, алкенільних, гетероциклільних, циклоалкільних, карбоциклільних та арильних груп незалежно та необов'язково може бути заміщена від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з трифторметилу, метокси, галогену, аміно, нітро, гідрокси та C₁₋₃ алкілу;

або її фармацевтично прийнятна сіль, ефір, таутомер, сольват або амід.

2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R¹ являє собою C₁₋₁₀ алкіл.

(13) C2

(11) 80573

(19) UA

3. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R¹ являє собою C₃₋₅ алкіл.
4. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R¹ являє собою ізопропіл.
5. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що n означає 1.
6. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що X являє собою O.
7. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що один з R³ та R⁴ являє собою G.
8. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R⁴ являє собою G.
9. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що L являє собою нерозгалужений -(CH₂)_m-, де m означає ціле число від 1 до 4.
10. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що L являє собою -CH₂-.
11. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що L являє собою -CH₂CH₂-.
12. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що Q являє собою насичений N-зв'язаний гетероциклі, що містить азот.
13. Сполука за п. 12, яка відрізняється тим, що Q заміщений замісником, який містить 5-9-членну гетероциклічну групу, яка вибрана з: піридину, піримідилу, фурилу, тіофурилу, імідазолілу, (імідазолі)C₁₋₆ алкілену, оксазолілу, тiazолілу, 2,3-дигідроіндолілу, бензімідазолілу, 2-оксобензімідазолілу, (тетразолі)C₁₋₆ алкілену, тетразолілу, (триазолі)C₁₋₆ алкілену, триазолілу, (піроліл)C₁₋₆ алкілену, піролідінілу та піролілу.
14. Сполука за п. 13, яка відрізняється тим, що Q являє собою піперидиніл.
15. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що Q вибраний з заміщеного або незаміщеного піперидинілу, діазепанілу, азепаанілу, декагідроізохінолін-2-ілу, піперазинілу, піролінілу, піролідінілу, тіоморфолінілу або морфолінілу.
16. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що Q являє собою незаміщений піперидиніл, діазепаніл, азепааніл, декагідроізохінолін-2-іл, піперазиніл, піролініл, піролідініл, тіоморфолініл або морфолініл.
17. Сполука за п. 16, яка відрізняється тим, що Q являє собою незаміщений діазепаніл, азепааніл, морфолініл, декагідроізохінолін-2-іл, піперидиніл або піролідініл.
18. Сполука за п. 16, яка відрізняється тим, що заміщені Q вибрані з N-(C₁₋₆алкіл)піперазинілу, N-фенілпіперазинілу, 1,3,8-триазаспіро{4.5}децилу та 1,4-діокса-8-азаспіро{4.5}децилу.
19. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що Q являє собою моновалентний радикал аміну, вибраний з азиридину, 1,4,7-триокса-10-азациклодекану, тiazолідину, 1-феніл-1,3,8-триазаспіро{4.5}декан-4-ону, діетиламід піперидин-3-карбонової кислоти, 1,2,3,4,5,6-гексагідро-{2,3'}біпіридинілу, 4-(3-трифторметилфеніл)-піперазину, 2-піперазин-1-ілпіримідину, амід піперидин-4-карбонової кислоти, метил-(2-піридин-2-ілетил)-аміну, {2-(3,4-диметоксифеніл)-етил}-метиламіну, тіоморфолінілу, алілциклопентиламіну, {2-(1H-індол-3-іл)-етил}-метиламіну, 1-піперидин-4-іл-1,3-дигідробензоімідазол-2-ону, 2-(піперидин-4-

- ілокси)-піримідину, піперидин-4-ілпіридин-2-іламіну, феніламіну, піридин-2-іламіну.
20. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що Q вибраний з діазепанілу, азепаанілу, морфолінілу, піперидинілу та піролідінілу, необов'язково заміщених 1-3 замісниками, які незалежно вибрані з групи, що містить гідрокси, галоген, карбоксамід, C₁₋₆ алкіл, 5-9-членний або 6-9-членний гетероциклі, -N(C₁₋₆ алкіл)(5-9-членний або 6-9-членний гетероциклі), -NH(5-9-членний або 6-9-членний гетероциклі), -O(5-9- або 6-9-членний гетероциклі), (5-9-членний або 6-9-членний гетероциклі)C₁₋₃ алкілен, C₁₋₆ алкокси, (C₃₋₆ циклоалкіл)-O-, феніл, (феніл)C₁₋₃ алкілен та (феніл)C₁₋₃ алкілен-O-, де кожна з вищевказаних гетероциклічних, фенільних та алкільних груп може бути необов'язково заміщена від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з трифторметилу, метокси, галогену, нітро, ціано, гідрокси та C₁₋₃ алкілу.
21. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R⁸ являє собою водень.
22. Сполука за п. 21, в якій R⁹ вибраний з фенілу або 5-9-членного ароматичного гетероциклілу, де згаданий феніл або ароматичний гетероциклі необов'язково заміщений 1-3 замісниками, які вибрані з метокси, гідрокси, галогену, нітро, ціано, трифторметилу та C₁₋₃ алкілу.
23. Сполука за п. 22, яка відрізняється тим, що R⁹ вибраний з заміщеного або незаміщеного фенілу, піридилу, піримідилу, фурилу, тіофурилу, імідазолілу, (імідазолі)C₁₋₆ алкілену, оксазолілу, тiazолілу, 2,3-дигідро-індолілу, бензімідазолілу, 2-оксобензімідазолілу, (тетразолі)C₁₋₆ алкілену, тетразолілу, (триазолі)C₁₋₆ алкілену, триазолілу, (піроліл)C₁₋₆ алкілену, піролідінілу та піролілу.
24. Сполука за п. 23, яка відрізняється тим, що R⁹ являє собою феніл.
25. Сполука за п. 23, яка відрізняється тим, що R⁹ заміщений або незаміщений піридил.
26. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R⁹ являє собою C₁₋₆ алкіл.
27. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R⁹ являє собою незаміщений або заміщений феніл.
28. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R⁸ та R⁹ незалежно являють собою C₁₋₆ алкіл.
29. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R⁸ та R⁹ являють собою метил.
30. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R⁸ та R⁹ являють собою етил.
31. Сполука за п.1, яка відрізняється тим, що R¹ являє собою C₁₋₁₀ алкіл;
X являє собою O;
R⁴ являє собою G;
L являє собою -CH₂-; та Q являє собою насичений M-зв'язаний гетероциклі, що містить азот.
32. Сполука за п. 31, яка відрізняється тим, що R¹ є розгалуженим.
33. Сполука за п. 31, яка відрізняється тим, що R¹ являє собою C₃₋₅ алкіл.
34. Сполука за п. 31, яка відрізняється тим, що R¹ являє собою ізопропіл.
35. Сполука за п. 31, яка відрізняється тим, що Q вибраний з заміщеного або незаміщеного піперидинілу, діазепанілу, азепаанілу,

{4-(1-етилпропіл)-піперазин-1-іл}-{4-(3-трифторметилпіперидин-1-ілметил)-феніл}-метанон дигідрохлорид;
 {4-(1-етилпропіл)-піперазин-1-іл}-{4-(декагідроізохінолін-2-ілметил)-феніл}-метанон;
 {4-(бензиламінометил)-феніл}-{4-ізопропілпіперазин-1-іл}-метанон дигідрохлорид та
 {4-(бензиламінометил)-феніл}-{4-(1-етилпропіл)-піперазин-1-іл}-метанон.

40. Сполука за п.1, вибрана з групи, яка містить:
 (4-азепан-1-ілметилфеніл)-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-метанон дигідрохлорид;
 (4-азепан-1-ілметилфеніл)-(4-втор-бутилпіперазин-1-іл)-метанон;
 (4-циклогексилпіперазин-1-іл)-(4-піперидин-1-ілметилфеніл)-метанон;
 (4-ізопропілпіперазин-1-іл)-(4-піперидин-1-ілметилфеніл)-метанон;
 (4-ізопропілпіперазин-1-іл)-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)-метанон дигідрохлорид;
 (4-ізопропілпіперазин-1-іл)-(4-(3-трифторметилпіперидин-1-ілметил)-феніл)-метанон дигідрохлорид;
 (4-втор-бутилпіперазин-1-іл)-(4-диметиламінометилфеніл)-метанон;
 (4-втор-бутилпіперазин-1-іл)-(4-піперидин-1-ілметилфеніл)-метанон;
 (4-втор-бутилпіперазин-1-іл)-(4-піролідин-1-ілметилфеніл)-метанон;
 {4-(1-етилпропіл)-піперазин-1-іл}-{4-морфолін-4-ілметилфеніл}-метанон дигідрохлорид;
 {4-(1-етилпропіл)-піперазин-1-іл}-{4-піперидин-1-ілметилфеніл}-метанон та
 {4-(1-етилпропіл)-піперазин-1-іл}-{4-піролідин-1-ілметилфеніл}-метанон.

41. Сполука за п.1, вибрана з групи, яка містить:
 (4-азепан-1-ілметилфеніл)-(4-втор-бутилпіперазин-1-іл)-метанон;
 (4-ізопропілпіперазин-1-іл)-(4-піперидин-1-ілметилфеніл)-метанон;
 (4-втор-бутилпіперазин-1-іл)-(4-піперидин-1-ілметилфеніл)-метанон;
 {4-(1-етилпропіл)-піперазин-1-іл}-{4-піперидин-1-ілметилфеніл}-метанон;
 {4-(1-етилпропіл)-піперазин-1-іл}-{4-піролідин-1-ілметилфеніл}-метанон;
 (4-ізопропілпіперазин-1-іл)-(4-морфолін-4-ілметилфеніл)-метанон;
 (4-втор-бутилпіперазин-1-іл)-(4-морфолін-4-ілметилфеніл)-метанон дигідрохлорид та
 {4-(1-етилпропіл)-піперазин-1-іл}-{4-морфолін-4-ілметилфеніл}-метанон дигідрохлорид.

42. Сполука за п.1, яку ізотопічно мітять з можливістю визначення в організмі пацієнта за допомогою позитронної емісійної томографії або одиначної фотонної емісійної комп'ютерної томографії.

43. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п.1 у терапевтично ефективній кількості та фармацевтично прийнятний наповнювач.

44. Спосіб інгібування активності H_3 рецептора гістаміну у пацієнта, що потребує такого інгібування, при якому пацієнту вводять ефективну кількість сполуки за п.1.

45. Спосіб лікування пацієнта, що потерпає від хвороби або стану, модульованих за допомогою активності H_3 рецептора гістаміну, при якому пацієнту вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за п.1.

46. Спосіб за п. 45, який відрізняється тим, що хвороба або стан вибрані з групи, що містить розлади сон-неспанья, розлади активність-безсонья, мігрень, астму, слабоумство, когнітивну дисфункцію, нейрогенне запалення, легке когнітивне погіршення (предслабоумство), хворобу Альцгеймера, епілепсію, нарколепсію, харчові розлади, ожиріння, захитування, запаморочення, гіперактивні розлади дефіциту уваги, розлади навчання, розлади затримки в пам'яті, шизофренію, зловживання алкоголем або наркотиками, біполярні розлади, психоз, маніакальні розлади та депресію, закупорку носового каналу, свербіж, алергічний риніт та алергічну реакцію верхніх дихальних шляхів.

47. Спосіб лікування пацієнта, що потерпає від хвороби або стану, модульованих за допомогою принаймні одного рецептора, вибраного з H_1 рецептора гістаміну та H_3 рецептора гістаміну, при якому
 (а) пацієнту вводять спільно ефективну кількість сполуки, яка є антагоністом H_1 рецептора гістаміну, та
 (б) пацієнту вводять спільно ефективну кількість сполуки за п.1.

48. Спосіб за п. 47, який відрізняється тим, що антагоніст H_1 рецептора гістаміну та сполука за п.1 присутні в однаковій формі дозування.

49. Спосіб лікування пацієнта, що потерпає від хвороб або станів, модульованих за допомогою принаймні одного рецептора, вибраного з H_3 рецептора гістаміну та H_3 рецептора гістаміну, при якому
 (а) пацієнту вводять спільно ефективну кількість сполуки, яка є антагоністом H_3 рецептора гістаміну, та
 (б) пацієнту вводять спільно ефективну кількість сполуки за п.1.

50. Спосіб за п.49, який відрізняється тим, що антагоніст H_2 рецептора гістаміну та сполука за п.1 використовують в однаковій формі дозування.

51. Спосіб лікування пацієнта, який потерпає від одного або більшої кількості розладів або станів, вибраних з групи, що містить розлади сон-неспанья, нарколепсію та розлади активність-безсонья, при якому пацієнту вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за п.1.

52. Спосіб лікування пацієнта, що потерпає від гіперактивних розладів дефіциту уваги (ADHD), при якому пацієнту вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за п.1.

53. Спосіб лікування пацієнта, що потерпає від одного або більшої кількості розладів або станів, вибраних з групи, яка містить недоумство, легке когнітивне погіршення (предслабоумство), когнітивну дисфункцію, шизофренію, депресію, маніакальні розлади, біполярні розлади та розлади навчання та пам'яті, при якому пацієнту вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за п.1.

54. Спосіб лікування або попередження у пацієнта алергічної реакції верхніх дихальних шляхів, свербіжу, закупорки носового каналу та алергічного риніту, при якому пацієнту вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за п.1.

55. Спосіб визначення розладів, опосередкованих H_3 рецептором гістаміну, при якому сполуку за п.1 мітять ізотопами ^{18}F або ^{13}C та вводять пацієнту як молекулярний зонд позитронної емісійної томографії (PET).

Даний винахід відноситься до піперазинілових та діазепанілових бензамідів та бензтіоамідів, їх синтезів та їх використання, наприклад, для лікування розладів та станів, опосередкованих рецептором гістаміну.

Гістамін {2-(імідазол-4-іл)етиламін} являє собою медіаторну субстанцію. Гістамін здійснює фізіологічний вплив за допомогою множинних різних G-протеїн зв'язаних рецепторів. Він відіграє роль в безпосередніх гіперчутливих реакціях та звільняється від мастоцитів після взаємодії антиген IgE антитіла. Дії звільненого гістаміну на судинну сітку та систему гладких м'язів є причиною симптомів алергічної реакції. Ці дії відбуваються на H_1 рецепторі [Ash, A.S.F. and Schild, H.O., Br. J. Pharmac. Chemother. 1966, 27: 427-439] та блокуються за допомогою класичних антигістамінів (наприклад, дифенгідраміну). Гістамін також є важливим регулятором секреції шлункової кислоти через його дію на парієтальні клітини. Ці впливи гістаміну опосередковані за допомогою H_2 рецептора [Black, J.W. et al., Nature 1972, 236: 385-390] та блокуються за допомогою антагоністів H_2 рецептора (наприклад, циметидину). Третій рецептор гістаміну – H_3 – вперше був описаний як пресинаптичний ауторецептор в центральній нервовій системі (CNS) [Arang, J.-M. et al., Nature 1983, 302: 832-837], який регулює синтез та вивільнення гістаміну. Останні знайдені дані показують, що H_3 рецептори також розміщені пресинаптично як гетерорецептори на серотонінергічних норадренергічних, дофамінергічних, холінергічних та ГАМК-ергічних (які містять гамма-аміномасляну кислоту) нейронах. Ці H_3 рецептори також недавно були ідентифіковані в периферійних тканинах, таких як судинні гладкі м'язи. Тому існує багато потенційних терапевтичних застосувань для H_3 агоністів, антагоністів та зворотних агоністів гістаміну. [Див.: "The Histamine Receptor-A Target for New Drugs", Leurs, R., and Timmerman, H., (Eds.), Elsevier, 1998; Morisset, S. et al., Nature 2000, 408: 860-864]. Четвертий рецептор гістаміну – H_4 – був недавно [описаний Oda, T. et al. (J. Biol. Chem. 2000, 275(47): 36781-36786)].

Потенційне використання H_3 агоністів гістаміну при розладах сон-неспанння та активність-безсоння було запропоновано, базуючись на тваринних дослідженнях [Lin, J.-S. et al., Brain Res. 1990, 523: 325-330; Monti, J.M. et al., Eur. J. Pharmacol. 1991, 205: 283-287]. Також було запропоновано їх використання при лікуванні мігрені [McLeod, R.L. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 1996, 22: 2010], базуючись на їх здатності інгібувати нейрогенні запалення. Інші застосування могли б відігравати захисну роль в ішемії міокарду та при підвищеному

кров'яному тиску, де блокада вивільнення норадреналіну є корисною [Imamura, M. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1994, 271 (3): 1259-1266]. Було передбачено, що H_3 агоністи гістаміну можуть бути корисними при астмі, завдяки їх здатності знижувати не-адренергічну не-холінергічну (NANC) нейропередачу в дихальних шляхах та зменшувати капілярне просочування [Ichinose, M. and Barnes, P.J., Eur. J. Pharmacol. 1989, 174: 49-55].

Деякі показання для H_3 антагоністів гістаміну та зворотних агоністів були так само запропоновані, базуючись на тваринних фармакологічних дослідях з відомими H_3 антагоністами гістаміну (наприклад, тіоперамід). Вони включають слабоумство, хворобу Альцгеймера [Panula, P. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 1995, 21: 1977], епілепсію [Yokoyama, H. et al., Eur. J. Pharmacol. 1993, 234: 129-133], нарколепсію, харчові розлади [Machidori, H. et al., Brain Res. 1992, 590: 180-186], захитування, запаморочення, гіперактивні розлади дефіциту уваги (ADHD), розлади навчання та пам'яті [Barnes, J.C. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 1993, 19: 1813] та шизофренію [Schlicker, E. and Marr, I., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1996, 353: 290-294]. [Також див.: Stark, H. et al., Drugs Future 1996, 21(5): 507-520; and Leurs, R. et al., Prog. Drug Res. 1995, 45:107-165 та посилання, цитовані там]. H_3 антагоністи гістаміну, самі по собі або в комбінації з H_1 антагоністами гістаміну, описані, як корисні при лікуванні алергічної реакції верхніх дихальних шляхів [Патент US №5,217,986; 5,352,707 та 5,869,479]. Недавно, H_3 антагоніст гістаміну (GT-2331) був ідентифікований, та розробляється Gliatech Inc. [Gliatech Inc. Press Release Nov. 5, 1998; Bioworld Today, March 2, 1999] для лікування розладів CNS.

Як згадано, література, яка пов'язана з H_3 лігандами гістаміну, була всесторонньо переглянута ["The Histamine H_3 Receptor-A Target for New Drugs", Leurs, R. and Timmerman, H., (Eds.), Elsevier, 1998]. В межах цього посилання медична хімія H_3 агоністів та антагоністів гістаміну була переглянута [див. Krause, M. et al., and Phillips, J.G. and Ali/S.M., відповідно]. Важливість імідазольного компоненту, що містить тільки одне заміщення в 4-положенні, була відзначена разом зі шкідливими ефектами додаткового заміщення на активність. Особливо, було описано, що метилування імідазольного кільця в будь-якому з незаміщених положень, що залишаються, сильно зменшує діяльність. Додаткові публікації підтримують гіпотезу, що імідазольна функція є суттєвою для високої спорідненості лігандів H_3 рецептора гістаміну [див. AH, S.M. et al, J. Med

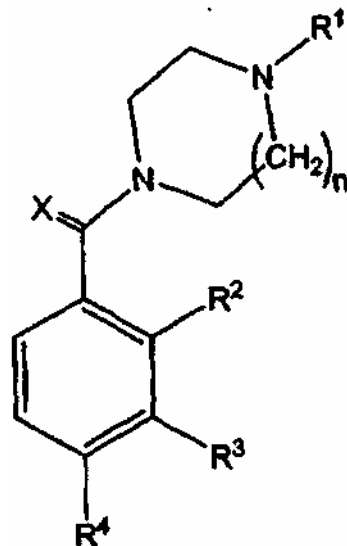
Chem. 1999, 42: 903-909, and Stark, H. et al., та посилання, цитовані там]. Проте багато сполук, що містять імідазол, являють собою субстрати для метил трансферази гістаміну, головного гістаміну, метаболізуючого ензиму в людині, який приводить до скорочених періодів напіврозпаду та знижує біодоступність [див. Rouleau, A. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997, 281(3): 1085-1094]. Крім того, ліки, що містять імідазол, через їх взаємодію з цитохромною системою P450 монооксигенази, можуть бути мішенями шкідливих біотрансформацій в результаті Індукції ензимів або інгібування ензимів [див.: Kapetanovic, I.M. and Kupferberg, H.J., Drug Metab. Dispos. 1984, 12(5): 560-564; Sheets, J.J. and Mason, J.I., Drug Metab. Dispos. 1984, 12(5): 603-606; Back, D.J. and Tjia, J.F., Br. J. Pharmacol. 1985, 85: 121-126; Lavrijssen, K. et al., Biochem. Pharmacol. 1986, 35(11): 1867-1878; Albengres, E. et al., Drug Safety, 1998, 18(2): 83-97]. Збіднена кров мозку перешкоджає проникненню більш ранніх лігандів H_3 рецептора гістаміну, це може також бути пов'язано з імідазольним фрагментом [Ganellin, C.R. et al., Arch. Pharm. Pharm. Med Chem. (Weinheim, Ger.) 1998, 331: 395-404].

Ще недавно, в деяких публікаціях були описані ліганди H_3 гістаміну, які не містять імідазольний компонент, [наприклад: Ganellin, C.R. et al.; Walczynski, K. et al., Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. (Weinheim, Ger.) 1999, 332: 389-398; Walczynski, K. et al., Farmaco 1999, 54: 684-694; Linney, I.D. et al., J. Med. Chem. 2000, 43: 2362-2370; Tozer, M.J. and Kalindjian, S.B., Exp. Opin. Ther. Patents 2000, 10: 1045-1055; Патент US 5,352,707; Заявка PCT WO 99/42458, 26 серпня 1999; Заявка PCT WO 02/076925; та Європейська Патентна Заявка 0978512, 9 лютого 2000].

Сполуки за даним винаходом не містять імідазольний компонент і властивих йому якостей, та ще зберігають ефективність в людському H_3 рецепторі, як визначено за допомогою зв'язування рецептора з людським H_3 рецептором гістаміну [див. Lovenberg, T.W. et al., Mol. Pharmacol. 1999, 55:1101-1107]. Тестування використання людського рецептора є особливо важливим для визначення нових терапій для лікування хвороби людини. Традиційні дослідження зв'язування визначені, використовуючи шурячі синаптосоми [Garbarg, M. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992, 263(1): 304-310], кіркові мембрани шурів [West, R.E. et al., Mol. Pharmacol. 1990, 38: 610-613] та мозок морської свинки [Korte, A. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 1990, 168(3): 979-986]. Тільки обмежені досліді були виконані перед використанням людської тканини, але вони посиляються на істотні відмінності у фармакології рецепторів гризуна та приматів [West, R.E. et al., Eur. J. Pharmacol. 1999, 377: 233-239].

Ми зараз описуємо групу піперазинільних та діазепанільних бензамідів та бензтіоамідів із здатністю модулювати активність рецептора гістаміну, особливо H_3 рецептору, без властивих проблем, пов'язаних з присутністю компоненту імідазолілу.

Даний винахід відноситься до фармацевтично активних піперазинільних та діазепанільних бензамідів та бензтіоамідів, способів їх одержання та способів їх застосування. Винахід відноситься до сполук формули (I):



(I)

в якій

R^1 являє собою C_{1-10} алкіл, C_{3-8} алкеніл, C_{3-8} циклоалкіл, $(C_{3-8}$ циклоалкіл) C_{1-6} алкіл, $(C_{3-8}$ циклоалкіл) C_{3-8} алкеніл або $(C_{1-6}$ алкілкарбоніл) C_{1-8} алкіл;

n означає 1 або 2;

X являє собою O або S ;

один з R^2 , R^3 та R^4 являє собою G та інші два незалежно являють собою водень, фтор, хлор, бром, нітро, трифторметил, метил або C_{1-3} алкокси;

G являє собою LQ ;

L являє собою нерозгалужений $-(CH_2)_m-$, де m означає ціле число від 1 до 7 (переважно m означає від 1 до 4, більш переважно m означає 1);

Q являє собою NR^8R^9 , де R^8 незалежно вибраний з групи, яка містить водень, C_{1-6} алкіл, C_{3-6} алкеніл, 3-9 членний карбоцикліл, 3-12 членний гетероцикліл (переважно 5-9 або 5-8 членний гетероцикліл), феніл, (6-9 членний гетероцикліл) C_{1-6} алкілен та (феніл) C_{1-6} алкілен; та R^9 незалежно вибраний з групи, яка містить C_{1-6} алкіл, C_{3-6} алкеніл, 6-9 членний карбоцикліл, 3-12 членний гетероцикліл (переважно 5-9 або 5-8 членний гетероцикліл), феніл, (6-9 членний гетероцикліл) C_{1-6} алкілен та (феніл) C_{1-6} алкілен; або

Q являє собою насичений 3-12 членний N -зв'язаний гетероцикліл, де, на додаток до N -зв'язуючого азоту, 3-12 членний гетероцикліл може необов'язково містити від 1 до 3 додаткових гетероатомів, незалежно вибраних з O , S , та NH ;

де Q необов'язково заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що містить гідрокси, галоген, карбоксамід, C_{1-6} алкіл, 5-9 членний або 6-9 членний гетероцикліл, $-N(C_{1-6}$ алкіл)(5-9 членний або 6-9 членний гетероцикліл), $-NH(5-9$ членний або 6-9 членний гетероцикліл), $-O(5-9$ членний або 6-9 членний гетероцикліл), (5-9 членний або 6-9 членний гетероцикліл) C_{1-3} алкілен, C_{1-}

алкокси, (C₃₋₆циклоалкіл)-О-, феніл, (феніл)C₁₋₃алкілен та (феніл)C₁₋₃алкілен-О-, де кожна з вищевказаних гетероциклічних, фенільних та алкільних груп необов'язково може бути заміщена від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з трифторметилу, метокси, галогену, нітро, ціано, гідрокси та C₁₋₃алкілі;

за умови, що, коли R¹ являє собою метил, G не являє собою піперидин-1-ілметил; та

де кожна з вищевказаних алкільних, алкільних, алкенільних, гетероциклічних, циклоалкільних, карбоциклічних та арильних груп незалежно та необов'язково може бути заміщена від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з трифторметилу, метокси, галогену, аміно, нітро, гідрокси та C₁₋₃алкілі;

або їх фармацевтично прийнятної солі, ефіру, таутомеру, сольову або аміду.

Винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить сполуку за даним винаходом і фармацевтично прийнятний носій; та до способів одержання або виготовлення таких композицій. Композиція за даним винаходом може, крім того, містити більше, ніж одну сполуку за винаходом, або комбінаційну терапію (комбінаційна композиція або комбінація по-різному складених активних агентів).

Винахід також відноситься до способів лікування певних станів та хвороб, кожний зі способів включає введення терапевтично ефективної (або спільно ефективної) кількості сполуки або композиції за даним винаходом суб'єкту, який потребує такого лікування. Описані сполуки є корисними в способах лікування або попередження неврологічних розладів, включаючи розлади сон-неспання та активність-безсоння (наприклад, безсоння та порушення добового ритму організму), гіперактивні розлади дефіциту уваги (ADHD), розлади навчання та пам'яті, когнітивну дисфункцію, мігрень, нейрогенне запалення, слабоумство, легке когнітивне погіршення (предслабоумство), хворобу Альцгеймера, епілепсія, нарколепсія, харчові розлади, ожиріння, захитування, запаморочення, шизофренія, зловживання алкоголем або наркотиками, біполярний психоз, маніакальні розлади та депресію, а також й інші розлади, опосередковані H₃ рецептором гістаміну, такі як алергічна реакція верхніх дихальних шляхів, астма, свербіж, закупорка носового каналу та алергічний риніт у суб'єкта, що цього потребує. Наприклад, винахід описує способи попередження, інгібування розвитку або лікування алергічної реакції верхніх дихальних шляхів, астми, свербіжу, закупорки носового каналу та алергічного риніту.

В ще іншому втіленні винаходу описані сполуки можуть бути використані в способі комбінаційної терапії, який включає введення спільно ефективної дози H₃ антагоніста та введення спільно ефективної дози H₁ рецептора гістаміну, такого як лоратидин (CLARION™), деслоратидин (CLARINEX™), фексофенадин (ALLEGRA™) та цетиризин (ZYTEC™), для

лікування алергічного риніту, закупорки носового каналу та алергічної закупорки.

В ще іншому втіленні винаходу описані сполуки можуть бути використані в способі комбінаційної терапії, який включає введення спільно ефективної дози H₃ антагоніста та введення спільно ефективної дози нейротрансмітерного ре-поглинаючого блокатора, такого як селективний ре-поглинаючий інгібітор (SSRI) або неселективний ре-поглинаючий інгібітор серотоніну, допаміну або норадреналіну, включаючи флуоксетин (PROZAC™), сертралін (ZOLOFT™), пароксетин (PAXIL™) та амітриптилін, для лікування депресії, розладів настрою або шизофренії.

Додаткові особливості та переваги винаходу стануть очевидними з детального опису та прикладів, наведених нижче, та формули, що додається.

Даний винахід пропонує сполуки фенілпіперидину, корисні для лікування розладів та станів, модульованих рецептором гістаміну.

A. Терміни

Наступні терміни визначено нижче та при їх використанні в цьому описі.

Як використовується в даній заявці, "C_{a-b}" (де a та b означають цілі числа) відноситься до радикалу, який містить від a до b атомів вуглецю. Наприклад, C₁₋₃ означає радикал, який містить 1,2 або 3 атоми вуглецю.

Як використовується в даній заявці, під терміном "гало" або "галоген" слід мати на увазі моновалентні радикали хлору, бром, фтору та йоду.

Як використовується в даній заявці, термін "алкіл", який використовують сам по собі або як частину заміщуючої групи, повинен включати лінійні та розгалужені насичені вуглецеві ланцюги. Наприклад, алкільні радикали включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил та їм подібні. Якщо не вказано інше, термін "нижчий", коли він використовується з алкілом, означає вуглецевий ланцюг, який містить 1-4 атоми вуглецю. Термін "алкілен" відноситься до двовалентної вуглеводневої групи, такої як метилен (-CH₂-), етилен (-CH₂-CH₂-) або пропілен (-CH₂CH₂CH₂-) і так далі.

Як використовується в даній заявці, якщо не вказано інше, під терміном "алкеніл" слід мати на увазі алкіленову групу, в якій, принаймні, два атоми водню замінені π-зв'язком, утворюючи вуглець-вуглець подвійний зв'язок, такі як пропеніл, бутеніл, пентеніл і так далі. Якщо алкенільна група являє собою R⁸ або R⁹, "відкритий" радикал (точка приєднання до залишку молекули) є на sp³ вуглеці, як приклад аліл, та подвійний зв'язок або зв'язки знаходяться, таким чином, в, принаймні, альфа положенні (якщо не бета, гамма, та т.п.) до "відкритого" радикала.

Як використовується в даній заявці, термін "алкіліден" відноситься до насиченого або ненасиченого, розгалуженого, лінійно-ланцюгового або циклічного двовалентного вуглеводневого радикалу, отриманого видаленням двох атомів

водню з одного і того ж атома вуглецю вихідного алкану, алкену або алкіну. Двовалентний центр радикалу утворює подвійний зв'язок з одним атомом на залишку молекули. Типові алкіліденові радикали включають, але не обмежуються, етаніліден; пропілідени, такі як пропан-1-іліден, пропан-2-іліден, циклопропан-1-іліден; бутилідени, такі як бутан-1-іліден, бутан-2-іліден, 2-метилпропан-1-іліден, циклобутан-1-іліден; та їм подібні.

Як використовується в даній заявці, якщо не вказано інше, термін "алкокси" повинен означати кисневий ефірний радикал вищеописаних алкільних груп з лінійним або розгалуженим ланцюгом. Наприклад, метокси, етокси, н-пропокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-бутокси та їм подібні.

Як використовується в даній заявці, якщо не вказано інше, термін "циклоалкіл" повинен означати насичене моноциклічне карбоциклічне кільце, що містить від 3 до 8 членів. Відповідні приклади включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил та циклооктил.

Як використовується в даній заявці, якщо не вказано інше, термін "циклоалкеніл" повинен означати частково ненасичене моноциклічне карбоциклічне кільце, що містить від 3 до 8 членів, та де кільце містить, принаймні, один подвійний зв'язок. Відповідні приклади включають циклогексеніл, циклопентеніл, циклогептеніл, циклооктеніл, циклогекс-1,3-дієніл та їм подібні.

Як використовується в даній заявці, якщо не вказано інше, термін "арил" повинен відноситися до карбоциклічних ароматичних груп, таких як феніл, нафтил та їм подібні. Двовалентні радикали включають фенілен ($-C_6H_4-$), який є переважно фен-1,4-діілом, але може також бути фен-1,3-діілом.

Як використовується в даній заявці, якщо не вказано інше, термін "аралкіл" повинен означати будь-яку алкільну групу, заміщену арильною групою, такою як феніл, нафтил та їм подібні. Приклади аралкілів включають бензил, фенетил та фенілпропіл.

Як використовується в даній заявці, якщо не вказано інше, термін "карбоцикліл" повинен означати будь-яку циклічну групу, яка містить 3-12 атомів вуглецю, та переважно 6-9 атомів вуглецю, в скелетному кільці або кільцях, якщо карбоцикл являє собою конденсовану або спіро біциклічну або трициклічну групу. Карбоцикл може бути насичений, ненасичений, частково ненасичений або ароматичний. Приклади включають циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл; характерні приклади включають феніл, бензил, інданіл та біфеніл. Карбоцикл може бути заміщений замісниками, які не є вуглецем або воднем, такими як гідрокси, галоген, галометил і так далі, як передбачено у будь-якому іншому місці в даній заявці.

Як використовується в даній заявці, якщо не вказано інше, терміни "гетероцикл", "гетероцикліл" та "гетероцикло" повинні означати будь-яке три-, чотири-, п'яти-, шести-, семи- чи восьми-членне моноциклічне, дев'яти- чи десяти-членне

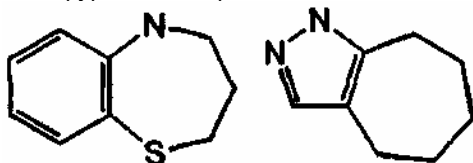
біциклічне або тринадцяти чи чотирнадцяти-членне трициклічне кільце, що містить, принаймні, один гетероатом, вибраний з групи, що містить NH, O, SO, SO_2 , $(C=O)$ та S, та переважно NH, O або S, необов'язково містить від одного до чотирьох додаткових гетероатомів в кожному кільці. В деяких втіленнях, гетероцикліл містить 1 - 3 або 1 - 2 додаткових гетероатомів. Якщо не вказано інше, гетероцикліл може бути насичений, частково ненасичений, ароматичний або частково ароматичний. Група гетероцикліл може бути приєднана до будь-якого гетероатома або атома вуглецю, що призводить до утворення стійкої структури.

Приклади моноциклічних гетероциклічних груп можуть включати піролідиніл, піроліл, індоліл, піразоліл, оксетаніл, піразолініл, імідазоліл, імідазолініл, імідазолідиніл, оксазоліл, оксазолідиніл, ізоксазолініл, ізоксазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, тіазолідиніл, ізотіазоліл, ізотіазолідиніл, фурил, тетрагідрофурил, тієніл, оксадіазоліл, піперидиніл, піперазиніл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіперидиніл, 2-оксопіролідиніл, 2-оксазепініл, азепініл, гексагідроазепініл, 4-піперидиніл, піридил, N-оксо-піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, тетрагідротіопіраніл сульфон, морфолініл, тіоморфолініл, тіоморфолініл сульфоксид, тіоморфолініл сульфон, 1,3-діоксолан та тетрагідро-1,1-діоксотієніл, діоксаніл, ізотіазолідиніл, тієтаніл, триіраніл, триазоліл, триазоліл, азетидиніл та їм подібні.

Наприклад, якщо Q являє собою насичений 3-12 членний N-зв'язаний гетероцикліл, Q обов'язково містить, принаймні, один азот, та атоми вуглецю є sp^3 гібридизованими. Якщо Q являє собою конденсований біциклічний гетероцикліл, атоми вуглецю кільця, зв'язані з L, є sp^3 гібридизованими, передбачаючи, що сусіднє кільце (та звичайні атоми вуглецю) може бути sp^2 , таким як інданіл, в якому один атом вуглецю був замінений азотом.

Взагалі, приклади біциклічних гетероциклілів включають бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензоксазиніл, бензотієніл, хінуклідиніл, хінолініл, хінолініл-N-оксид, тетрагідроізохінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, бензопіраніл, індолізиніл, бензофурил, хромоніл, кумариніл, цинолініл, хіноксалініл, індазоліл, піролопіридиніл, фуропіридиніл (такий як фуро{2,3-с}піридиніл, фуро{3,1-b}піридиніл) або фуро{2,3-b}піридиніл), дигідроізоіндоліл, дигідрохіназолініл (такий як 3,4-дигідро-4-оксо-хіназолініл), тетрагідрохінолініл (такий як 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл), тетрагідроізохінолініл (такий як 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл), бензізотіазоліл, бензізоксазоліл, бензодіазиніл, бензофуразаніл, бензотіопіраніл, бензотриазоліл, бензпіразоліл, дигідробензофурил, дигідробензотієніл, дигідробензотіопіраніл, дигідробензотіопіраніл сульфон, дигідробензопіраніл, індолініл, ізоіндоліл, тетрагідроіндоазоліл (такий як 4,5,6,7-тетрагідроіндазоліл), ізохроманіл, ізоіндолініл, нафтиридиніл, фталазиніл, піпероніл, пуриніл,

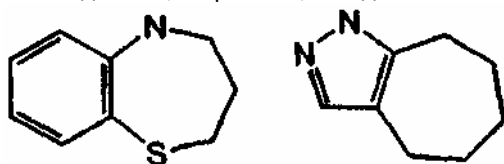
пиридопіридил, хіназолініл, тетрагідрохінолініл, тіенофурил, тіенопіридил, тієнотієніл,



та їм подібні.

Приклади трициклічних гетероциклічних груп включають акридиніл, феноксазиніл, феназиніл, фенотіазиніл, карбозоліл, пермінідиніл, фенантролініл, карболініл, нафтотієніл, тіантренил та їм подібні.

Переважають гетероциклічні групи включають морфолініл, тіоморфолініл, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, піримідиніл, піридил, піраліл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, акридиніл, азеїніл, гексагідроазеїніл, азетидиніл, індоліл, ізоіндоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, хінолініл, ізохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, 1,3,4-тригідроізохінолініл, 4,5,6,7-тетрагідроіндадоліл, бензоксазиніл, бензоксазоліл, бензтіазоліл, бензімідазоліл, тетразоліл, оксадіазоліл



та

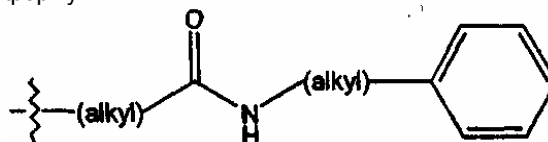
Як використовується в даній заявці, якщо не вказано інше, термін "гетероцикліл-алкіл" або "гетероцикліл-алкілен" повинен означати будь-яку алкілну групу, заміщену гетероциклічною групою, де гетероцикліл-алкільна група зв'язана через алкілну частину з центральною частиною молекули. Прийнятні приклади гетероцикліл-алкільних груп включають, але не обмежуються, піперидинілметил, піролідинілметил, піперидинілетил, піперазинілметил, піролілбутил, піперидинілізобутил, піридилметил, піримідилетил та їм подібні.

Коли конкретна група є "заміщеною" (наприклад, алкіл, алкілен, циклоалкіл, арил, гетероцикліл, гетероарил), то група може мати один або більше замісників, переважно від одного до п'яти замісників, більш переважно від одного до трьох замісників, більш переважно від одного до двох замісників, які незалежно вибрані зі списку замісників.

Мається на увазі, що визначення будь-якого замісника або зміна окремих положень в молекулі є незалежними від його визначень в будь-якому іншому місці в тій самій молекулі. Розуміють, що замісники та приклади заміщення в сполуках за даним винаходом можуть бути вибрані будь-яким звичайним фахівцем в даній галузі техніки, щоб одержати сполуки, які є хімічно стійкими та які дійсно можуть бути синтезовані способами, що відомі з рівня техніки, а також і тими способами, що наведені в даній заявці.

Під стандартними правилами номенклатури, що використовуються при розкритті даного винаходу, кінцевою позицією зазначеного бічного

ланцюга є описана перша, яка слідує за сусідньою функціональною групою у напрямку точки приєднання. Таким чином, наприклад, замісник "феніл(алкіл)амідо(алкіл)" відноситься до групи формули:



Термін "суб'єкт", як використовується в даній заявці, відноситься до тварини, переважно ссавця, більш переважно людини, яка була об'єктом лікування, нагляду або експерименту.

Термін "терапевтично ефективна кількість", як використовується в даній заявці, означає, що кількість активної сполуки або фармацевтичного агента, який викликає біологічну або лікарську реакцію в тканинній системі, тварині або людині, що шукає дослідник, ветеринар, медичний лікар або інший клінічний лікар, яка включає попередження, інгбування проявів або полегшення симптомів хвороби або розладів, що лікують.

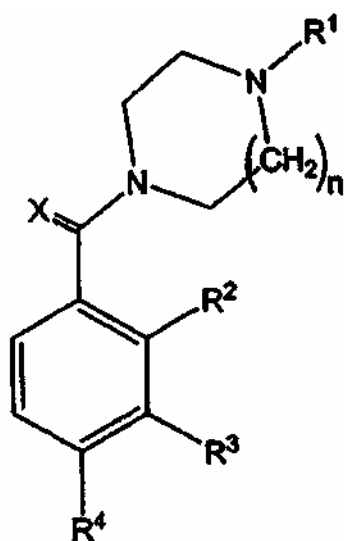
Як використовується в даній заявці, під терміном "композиція" мається на увазі продукт, що містить вказані інгредієнти у вказаних кількостях, а також будь-який продукт, який виникає, безпосередньо або побічно, з комбінації вказаних інгредієнтів у вказаних кількостях.

Скорочення, що використовуються в описі, особливо в схемах та прикладах, є такими, як вказано нижче:

DBAD	=	Ди-трет-бутил азодикарбоксилат
DCE	=	1,2-дихлоретан
DCM	=	Дихлорметан
DEAD	=	Діетил азодикарбоксилат
DMA	=	N,N-диметилацетамід
DMAP	=	4-N,N-диметиламінопіридин
DME	=	1,2-диметоксіетан
DMF	=	Диметилформамід
DMSO	=	Диметилсульфоксид
RT	=	Кімнатна температура
TEA	=	Триетиламін
TFA	=	Трифтороцтова кислота
THF	=	Тетрагідрофуран

В. Сполуки

Винахід описує сполуки формули (I):



(I)

в якій

R^1 являє собою C_{1-10} алкіл, C_{3-8} алкеніл, C_{3-8} циклоалкіл, $(C_{3-8}$ циклоалкіл) C_{1-6} алкіл, $(C_{3-8}$ циклоалкіл) C_{3-8} алкеніл або $(C_{1-8}$ алкілкарбоніл) C_{1-8} алкіл; n означає 1 або 2; X являє собою O або S ;

один з R^2 , R^3 та R^4 являє собою G та інші два незалежно являють собою водень, фтор, хлор, бром, нітро, трифторметил, метил або C_{1-3} алкокси;

G являє собою LQ ;

L являє собою нерозгалужений $-(CH_2)_m-$, де m означає ціле число від 1 до 7;

Q являє собою NR^8R^9 , де R^8 незалежно вибраний з групи, яка містить водень, C_{1-6} алкіл, C_{3-6} алкеніл, 3-9 членний карбоцикліл, 3-12 членний гетероцикліл (переважно 5-9 або 5-8 членний гетероцикліл), феніл, (6-9 членний гетероцикліл) C_{1-6} алкілен та (феніл) C_{1-6} алкілен; та R незалежно вибраний з групи, яка містить C_{1-6} алкіл, C_{3-6} алкеніл, 6-9 членний карбоцикліл, 3-12 членний гетероцикліл (переважно 5-9 або 5-8 членний гетероцикліл), феніл, (6-9 членний гетероцикліл) C_{1-6} алкілен, та (феніл) C_{1-6} алкілен; або

Q являє собою насичений 3-12 членний N -зв'язаний гетероцикліл, де, на додаток до N -зв'язуючого азоту, 3-12 членний гетероцикліл може необов'язково містити від 1 до 3 додаткових гетероатомів, незалежно вибраних з O , S , та NH ;

де Q необов'язково заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що містить гідрокси, галоген, карбоксамід, C_{1-6} алкіл, 5-9 членний або 6-9 членний гетероцикліл, $-N(C_{1-6}$ алкіл)(5-9 членний або 6-9 членний гетероцикліл), $-NH(5-9$ членний або 6-9 членний гетероцикліл), $-O(5-9$ або 6-9 членний гетероцикліл), (5-9 членний або 6-9 членний гетероцикліл) C_{1-3} алкілен, C_{1-6} алкокси, $(C_{3-6}$ циклоалкіл)- O -, феніл, (феніл) C_{1-3} алкілен та (феніл) C_{1-3} алкілен- O -, де кожна з вищевказаних гетероциклільних, фенільних та алکیلних груп необов'язково може бути заміщена від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з трифторметилу, метокси, галогену, нітро, ціано, гідрокси, та C_{1-3} алкілу;

за умови, що, коли R^1 являє собою метил, G не являє собою піперидин-1-ілметил; та

де кожна з вищевказаних алکیلних, алкєнільних, алкенільних, гетероциклільних, циклоалکیلних, карбоциклільних та арильних груп незалежно та необов'язково може бути заміщена від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з трифторметилу, метокси, галогену, аміно, нітро, гідрокси та C_{1-3} алкілу;

або їх фармацевтично прийнятної солі, ефіру, таутомеру, сольову або амід.

Переважні сполуки формули (I) включають ті, в яких:

(a) n означає 1;

(b) R^1 являє собою C_{1-10} алкіл (переважно розгалужений);

(c) R^1 являє собою розгалужений C_{3-5} алкіл;

(d) один з R^2 , R^3 та R^4 являє собою G ; (переважно один з R^3 та R^4 являє собою G);

(e) R^4 являє собою G ;

(f) L являє собою нерозгалужений $-(CH_2)_m-$, де m означає ціле число від 1 до 4;

(g) L являє собою $-CH_2-$;

(h) Q являє собою насичений N -зв'язаний гетероцикліл, що містить азот;

(i) Q являє собою заміщений або незаміщений піперидиніл, діазепаніл, азепаніл, декагідроізохінолін-2-іл, піперазиніл, піролініл, піролідиніл, тіоморфолініл або морфолініл;

(j) Q являє собою незаміщений діазепаніл, азепаніл, морфолініл, декагідроізохінолін-2-іл, піперидиніл або піролідиніл;

(k) заміщені Q вибрані з N -(C_{1-6} алкіл)піперазинілу, N -фенілпіперазинілу, 1,3,8-триаза-спіро{4.5}децилу та 1,4-діокса-8-аза-спіро{4.5}децилу;

(l) Q являє собою моновалентний радикал аміну, вибраний з азиридину, 1,4,7-триокса-10-аза-цикло до декану, тіазолідину, 1-феніл-1,3,8-триаза-спіро{4.5}декан-4-ону, діетиламіду піперидин-3-карбонової кислоти, 1,2,3,4,5,6-гексагідро-{2,3'}біпіридинілу, 4-(3-трифторметилфеніл)піперазину, 2-піперазин-1-іл-піримідину, амід піперидин-4-карбонової кислоти, метил-(2-піридин-2-іл-етил)-аміну, {2-(3,4-диметокси-феніл)-етил}-метил-аміну, тіоморфолінілу, аліл-циклопентил-аміну, {2-(1H-індол-3-іл)-етил}-метил-аміну, 1-піперидин-4-іл-1,3-дигідро-бензоімідазол-2-ону, 2-(піперидин-4-ілокси)-піримідину, піперидин-4-іл-піридин-2-іл-аміну, феніламіну та піридин-2-іламіну;

(m) Q вибраний з діазепанілу, азепанілу, морфолінілу, піперидинілу та піролідинілу, необов'язково заміщених 1-3 замісниками, які незалежно вибрані з групи, що містить гідрокси, галоген, карбоксамід, C_{1-6} алкіл, 5-9 членний або 6-9 членний гетероцикліл, $-N(C_{1-6}$ алкіл)(5-9 членний або 6-9 членний гетероцикліл), $-NH(5-9$ членний або 6-9 членний гетероцикліл), $-O(5-9$ або 6-9 членний гетероцикліл), (5-9 членний або 6-9 членний гетероцикліл) C_{1-3} алкілен, C_{1-6} алкокси, $(C_{3-6}$ циклоалкіл)- O -, феніл, (феніл) C_{1-3} алкілен та (феніл) C_{1-3} алкілен- O -, де кожна з вищевказаних гетероциклільних, фенільних та алکیلних груп може бути необов'язково заміщена від 1 до 3

замісниками, незалежно вибраними з трифторметилу, метокси, галогену, нітро, ціано, гідрокси та C₁₋₃алкілу;

(n) Q заміщений замісником, який містить 5-9 членну або 6-9 членну гетероциклічну групу, яка вибрана з: піридилу, піримідилу, фурилу, тіофурилу, імідазолілу, (імідазоліл)C₁₋₆алкілену, оксазолілу, тіазолілу, 2,3-дигідро-індолілу, бензимидазолілу, 2-оксобензимидазолілу, (тетразоліл)C₁₋₆алкілену, тетразолілу, (триазоліл)C₁₋₆алкілену, триазолілу, (піроліл)C₁₋₆алкілену, піролідинілу та піролілу;

(o) Q являє собою піперидиніл;

(p) R⁸ являє собою водень;

(q) R⁹ являє собою C₁₋₆алкіл;

(r) R⁹ являє собою незаміщений або заміщений феніл;

(s) R⁸ та R⁹ незалежно являють собою C₁₋₆алкіл;

(t) R⁸ та R⁹ являють собою метил;

(u) R⁸ та R⁹ являють собою етил;

(v) R⁸ вибраний з фенілу або 5-9 членного ароматичного гетероциклілу, де згаданий феніл або ароматичний гетероцикліл необов'язково заміщений 1-3 замісниками, які вибрані з метокси, гідрокси, галогену, нітро, ціано, трифторметилу та Сю алкілу;

(w) R⁹ вибраний з заміщеного або незаміщеного фенілу, піридилу, піримідилу, фурилу, тіофурилу, імідазолілу, (імідазоліл)C₁₋₆алкілену, оксазолілу, тіазолілу, 2,3-дигідро-індолілу, бензимидазолілу, 2-оксобензимидазолілу, (тетразоліл)C₁₋₆алкілену, тетразолілу, (триазоліл)C₁₋₆алкілену, триазолілу, (піроліл)C₁₋₆алкілену, піролідинілу та піролілу;

(x) R⁹ заміщений або незаміщений піридил;

(y) X являє собою O; та

(z) комбінації (a) до (z) вище.

Приклади сполук за даним винаходом включають:

(4-{[Етил-(2-метоксиетил)-аміно]-метил}-феніл)-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)-метанон;

(4-Азепан-1-ілметил-феніл)-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)-метанон дигідрохлорид;

(4-Азепан-1-ілметил-феніл)-(4-втор-бутил-піперазин-1-іл)-метанон;

(4-Азепан-1-ілметил-феніл)-{4-(1-етил-пропіл)-піперазин-1-іл}-метанон;

(4-Бутил-піперазин-1-іл)-(4-диметиламінометил-феніл)-метанон;

(4-Бутил-піперазин-1-іл)-(4-морфолін-4-ілметил-феніл)-метанон;

(4-Бутил-піперазин-1-іл)-{4-(3-трифторметил-піперидин-1-ілметил)-феніл}-метанон;

(4-Бутил-піперазин-1-іл)-{4-{(4-трифторметил-феніламіно)-метил}-феніл}-метанон;

(4-Циклогексил-піперазин-1-іл)-(4-піперидин-1-ілметил-феніл)-метанон;

(4-Діетиламінометил-феніл)-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)-метанон дигідрохлорид;

(4-Диметиламінометил-феніл)-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)-метанон дигідрохлорид;

(4-Диметиламінометил-феніл)-{4-(1-етил-пропіл)-піперазин-1-іл}-метанон дигідрохлорид;

(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-(3-морфолін-4-ілметил-феніл)-метанон;

(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-(3-піперидин-1-ілметил-феніл)-метанон;

(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-(4-{(2-метокси-етил)-пропіл-аміно]-метил}-феніл)-метанон;

(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-(4-морфолін-4-ілметил-феніл)-метанон;

(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-(4-феніламінометил-феніл)-метанон дигідрохлорид;

(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-(4-піперидин-1-ілметил-феніл)-метанон;

(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-(4-піролідин-1-ілметил-феніл)-метанон дигідрохлорид;

(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-(4-тіоморфолін-4-ілметил-феніл)-метанон;

(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-{4-(3-трифторметил-піперидин-1-ілметил)-феніл}-метанон дигідрохлорид;

(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-{4-(4-ізопропіл-піперазин-1-ілметил)-феніл}-метанон;

(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-{4-{(2-метокси-етиламіно)-метил-1-феніл}-метанон};

(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-{4-(піридин-2-іламінометил)-феніл}-метанон;

(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-{4-{(2-метокси-1-метил-етиламіно)-метил]-феніл}-метанон};

(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-{4-{(4-трифторметил-феніламіно)-метил]-феніл}-метанон};

(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-{4-{(4-трифторметил-піридин-2-іламіно)-метил]-феніл}-метанон дигідрохлорид;

(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-{4-{(5-трифторметил-піридин-2-іламіно)-метил]-феніл}-метанон дигідрохлорид;

(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-{4-{(6-трифторметил-піридин-3-іламіно)-метил]-феніл}-метанон дигідрохлорид;

(4-Метил-піперазин-1-іл)-(4-морфолін-4-ілметил-феніл)-метанон дигідрохлорид;

(4-Метил-піперазин-1-іл)-(4-піперидин-1-ілметил-феніл)-метанон дигідрохлорид;

(4-втор-Бутил-піперазин-1-іл)-(4-диметиламінометил-феніл)-метанон;

(4-втор-Бутил-піперазин-1-іл)-(4-морфолін-4-ілметил-феніл)-метанон дигідрохлорид;

(4-втор-Бутил-піперазин-1-іл)-(4-феніламінометил-феніл)-метанон;

(4-втор-Бутил-піперазин-1-іл)-(4-піперидин-1-ілметил-феніл)-метанон;

(4-втор-Бутил-піперазин-1-іл)-(4-піролідин-1-ілметил-феніл)-метанон;

(4-втор-Бутил-піперазин-1-іл)-{4-(3-трифторметил-піперидин-1-ілметил)-феніл}-метанон дигідрохлорид;

{3-(4-Бензил-піперидин-1-ілметил)-феніл}-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон;

{4-(1-Етил-пропіл)-піперазин-1-іл}-(4-морфолін-4-ілметил-феніл)-метанон дигідрохлорид;

{4-(1-Етил-пропіл)-піперазин-1-іл}-(4-феніламінометил-феніл)-метанон дигідрохлорид;

{4-(1-Етил-пропіл)-піперазин-1-іл}-(4-піперидин-1-ілметил-феніл)-метанон;

(4-Диметиламінометил-феніл)-{4-(1-етил-пропіл)-піперазин-1-іл}-метанол дигідрохлорид:

(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-(4-[(2-метокси-етил)-пропіл-аміно]-метил)-феніл)-метанон;
 (4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-(4-морфолін-4-ілметил-феніл)-метанон;
 (4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-(4-піперидин-1-ілметил-феніл)-метанон;
 (4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-(4-піролідин-1-ілметил-феніл)-метанон дигідрохлорид;
 (4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-(4-тіоморфолін-4-ілметил-феніл)-метанон;
 (4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-{4-(3-трифторметил-піперидин-1-ілметил)-феніл}-метанон дигідрохлорид;
 (4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-{4-[(2-метокси-етиламіно)-метил]-феніл}-метанон;
 (4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-[4-(піридин-2-іламінометил)-феніл]-метанон;
 (4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-{4-[(2-метокси-1-метил-етиламіно)-метил]-феніл}-метанон;
 (4-втор-Бутил-піперазин-1-іл)-(4-диметиламінометил-феніл)-метанон;
 (4-втор-Бутил-піперазин-1-іл)-(4-морфолін-4-ілметил-феніл)-метанон дигідрохлорид;
 (4-втор-Бутил-піперазин-1-іл)-(4-піперидин-1-ілметил-феніл)-метанон;
 (4-втор-Бутил-піперазин-1-іл)-(4-піролідин-1-ілметил-феніл)-метанон;
 {4-(1-Етил-пропіл)-піперазин-1-іл)-(4-морфолін-4-ілметил-феніл)-метанон дигідрохлорид;
 {4-(1-Етил-пропіл)-піперазин-1-іл)-(4-піперидин-1-ілметил-феніл)-метанон;
 {4-(1-Етил-пропіл)-піперазин-1-іл)-(4-піролідин-1-ілметил-феніл)-метанон;
 {4-(1-Етил-пропіл)-піперазин-1-іл)-{4-(3-трифторметил-піперидин-1-ілметил)-феніл}-метанон дигідрохлорид;
 {4-(1-Етил-пропіл)-піперазин-1-іл)-{4-(декагідро-ізохінолін-2-ілметил)-феніл}-метанон;
 {4-(Бензиламіно-метил)-феніл)-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)-метанон дигідрохлорид; та
 {4-(Бензиламіно-метил)-феніл}-{4-(1-етил-пропіл)-піперазин-1-іл}-метанон.
 Навіть більш переважні приклади сполук включають:
 (4-Азепан-1-ілметил-феніл)-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)-метанон дигідрохлорид;
 (4-Азепан-1-ілметил-феніл)-(4-втор-бутил-піперазин-1-іл)-метанон;
 (4-Циклогексил-піперазин-1-іл)-(4-піперидин-1-ілметил-феніл)-метанон;
 (4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-(4-піперидин-1-ілметил-феніл)-метанон;
 (4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-(4-піролідин-1-ілметил-феніл)-метанон дигідрохлорид;
 (4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-{4-(3-трифторметил-піперидин-1-ілметил)-феніл}-метанон дигідрохлорид;
 (4-втор-Бутил-піперазин-1-іл)-(4-диметиламінометил-феніл)-метанон;
 (4-втор-Бутил-піперазин-1-іл)-(4-піперидин-1-ілметил-феніл)-метанон;
 (4-втор-Бутил-піперазин-1-іл)-(4-піролідин-1-ілметил-феніл)-метанон;
 {4-(1-Етил-пропіл)-піперазин-1-іл)-(4-морфолін-4-ілметил-феніл)-метанон дигідрохлорид;

{4-(1-Етил-пропіл)-піперазин-1-іл)-(4-піперидин-1-ілметил-феніл)-метанон; та
 {4-(1-Етил-пропіл)-піперазин-1-іл)-(4-піролідин-1-ілметил-феніл)-метанон.

Навіть ще більш переважні приклади сполук включають:

(4-Азепан-1-ілметил-феніл)-(4-втор-бутил-піперазин-1-іл)-метанон;
 (4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-(4-піперидин-1-ілметил-феніл)-метанон;
 (4-втор-бутил-піперазин-1-іл)-(4-піперидин-1-ілметил-феніл)-метанон;
 {4-(1-Етил-пропіл)-піперазин-1-іл)-(4-піперидин-1-ілметил-феніл)-метанон;
 {4-(1-Етил-пропіл)-піперазин-1-іл)-(4-піролідин-1-ілметил-феніл)-метанон;
 (4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-(4-морфолін-4-ілметил-феніл)-метанон;
 (4-втор-Бутил-піперазин-1-іл)-(4-морфолін-4-ілметил-феніл)-метанон дигідрохлорид; та
 {4-(1-Етил-пропіл)-піперазин-1-іл)-(4-морфолін-4-ілметил-феніл)-метанон дигідрохлорид.

Винахід також включає сполуки, які корисні як проміжні сполуки для синтезу сполук за даним винаходом. Такі сполуки, які безпосередньо можуть або не можуть мати фармацевтичну активність, включають ті сполуки, що наведені в схемах та прикладах синтезу.

Винахід також розглядає сполуки, які ізотопічно мічені, щоб їх можна було визначити за допомогою позитронної емісійної томографії (PET) або одно-фотонної емісійної комп'ютерної томографії (SPECT), що корисні для вивчення H_2 опосередкованих розладів.

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 описано в "Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; and T.W. Greene & P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd ed., John Wiley & Sons, 1999]. Захисні групи можуть бути видалені на придатній подальшій стадії, використовуючи способи, відомі з рівня техніки.

Захист для гідроксильних груп включає метилові ефіри, заміщені метилові ефіри, заміщені етилові ефіри, заміщені бензильні ефіри та силільні ефіри. Заміщені метилові ефіри

Приклади заміщених метилових ефірів включають метилоксиметил, метилтіометил, трет-бутилтіометил, (фенілдиметилсиліл)метоксиметил, бензилоксиметил, р-метоксибензилоксиметил, (4-метоксифеноксид)метил, гваяколметил, трет-бутоксиметил, 4-пентенілоксиметил, силілоксиметил, 2-метоксietоксиметил, 2,2,2-трихлоретоксиметил, біс(2-хлоретоксид)метил, 2-(триметилсиліл)етоксиметил, тетрагідропіраніл, 3-

бромтетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, 1-метоксициклогексил, 4-метокситетрагідропіраніл, 4-метокситетрагідротіопіраніл, 4-метокситетрагідротіопіраніл S,S-діоксидо, 1-{(2-хлор-4-метил)феніл}-4-метоксипіперидин-4-іл, 1,4-діоксан-2-іл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофураніл та 2,3,3а,4,5,6,7,7а-октагідро-7,8,8-триметил-4,7-метанобензофуран-2-іл.

Заміщені етилові ефіри

Приклади заміщених етилових ефірів включають 1-етоксіетил, 1-(2-хлоретокси)етил, 1-метил-1-метоксіетил, 1-метил-1-бензилоксиетил, 1-метил-1-бензилокси-2-фторетил, 2,2,2-трихлоретил, 2-триметилсилілетил, 2-(фенілселеніл)етил, трет-бутил, аліл, р-хлорфеніл, р-метоксифеніл, 2,4-динітрофеніл та бензил.

Заміщені бензильні ефіри

Приклади заміщених бензильних ефірів включають р-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, о-нітробензил, р-нітробензил, р-галобензил, 2,6-дихлорбензил, р-ціанобензил, р-фенілбензил, 2- та 4-піколіл, 3-метил-2-піколіл N-оксид, дифенілметил, р,р'-динітробензгідріл, 5-дибензосуберіл, трифенілметил, α-нафтилдифенілметил, р-метоксифенілдифенілметил, ди(р-метоксифеніл)фенілметил, три(р-метоксифеніл)метил, 4-(4'-бромфенасілокси)фенілдифенілметил, 4,4',4"-трис(4,5-дихлорфталімідофеніл)метил, 4,4',4"-трис(левуліноїлоксифеніл)метил, 4,4',4"-трис(бензоїлоксифеніл)метил, 3-(імідазол-1-ілметил)біс(4,4'-диметоксифеніл)метил, 1,1-біс(4-метоксифеніл)-1'-піренілметил, 9-антріл, 9-(9-феніл)ксантеніл, 9-(9-феніл-10-оксо)антріл, 1,3-бензодитіолан-2-іл та бензизотіазоліл 8,8-діоксидо.

Силільні ефіри

Приклади силільних ефірів включають триметилсиліл, триетилсиліл, триізопропілсиліл, диметилізопропілсиліл, діетилізопропілсиліл, диметилтексилсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл, трибензилсиліл, три-р-ксилілсиліл, трифенілсиліл, дифенілметилсиліл та трет-бутилметоксифенілсиліл.

Складні Ефіри

На додаток до простих ефірів, гідроксильна група може бути захищена як складний ефір. Приклади складних ефірів включають форміат, бензоїлформіат, ацетат, хлорацетат, дихлорацетат, трихлорацетат, трифторацетат, метоксіацетат, трифенілметоксіацетат, феноксіацетат, р-хлорфеноксіацетат, р-Р-фенілацетат, 3-фенілпропіонат, 4-оксопентаноат(левулінат), 4,4-(етилендитіо)пентаноат, півалоат, адамантоат, кротонат, 4-метоксикротонат, бензоат, р-фенілбензоат, 2,4,6-триметилбензоат(меситоат).

Карбонати

Приклади карбонатів включають метил, 9-флуоренілметил, етил, 2,2,2-трихлоретил, 2-(триметилсиліл)етил, 2-(фенілсульфоніл)етил, 2-(трифенілфосфоніо)етил, ізобутил, вініл, аліл, р-нітрофеніл, бензил, р-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, о-нітробензил, р-нітробензил, S-

бензил тіокарбонат, 4-етокси-1-нафтил та метил дітіокарбонат.

Допоміжне розщеплення

Приклади допоміжного розщеплення включають 2-йодобензоат, 4-азидобутират, 4-нітро-4-метилпентаноат, о-(дибромметил)бензоат, 2-формілбензенсульфонат, 2-(метилтіометокси)етил карбонат, 4-(метилтіометокси)бутират та 2-(метилтіометоксиметил)бензоат.

Змішані Ефіри

Приклади змішаних ефірів включають 2,6-дихлор-4-метилфеноксіацетат, 2,6-дихлор-4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феноксіацетат, 2,4-біс(1,1-диметилпропіл)феноксіацетат, хлордифенілацетат, ізобутират, моносукциноат, (Е)-2-метил-2-бутеноат(тиглоат), о-(метоксикарбоніл)бензоат, р-Р-бензоат, α-нафтоат, нітрат, алкіл N,N,N',N'-тетраметилфосфородіамідат, N-фенілкарбамат, борат, диметилфосфінотіол та 2,4-динітрофенілсульфенат.

Сульфонати

Приклади сульфонатів включають сульфат, метансульфонат(мезилат), бензилсульфонат та тозилат.

Захист для 1,2- та 1,3-діолів

Циклічні ацеталі та кеталі

Приклади циклічних ацеталів та кеталів включають метилен, етиліден, 1-трет-бутилетилиден, 1-фенілетилиден, (4-метоксифеніл)етилиден, 2,2,2-трихлоретилиден, ацетоні (ізопропіліден), циклопентилиден, циклогексиліден, циклогептиліден, бензиліден, р-метоксибензиліден, 2,4-диметоксибензиліден, 3,4-диметоксибензиліден та 2-нітробензиліден.

Циклічні орто ефіри

Приклади циклічних орто ефірів включають метоксиметилен, етоксиметилен, диметоксиметилен, 1-метоксіетилиден, 1-етоксіетилиден, 1,2-диметоксіетилиден, α-метоксибензиліден, 1-(N,N-диметиламіно)етилиден похідне, α-(N,N-диметиламіно)бензиліден похідне та 2-оксациклопентилиден.

Похідні силілу

Приклади похідних силілу включають групу дитрет-бутилсилілен та 1,3-(1,1,3,3-тетраізопропілдисилоксаніліден) похідне.

Аміно захисні групи

Захист для аміно групи включає карбамати, аміді та спеціальні -NH захисні групи.

Приклади карбаматів включають метил та етил карбамати, заміщені етил карбамати, карбамати допоміжного розщеплення, карбамати фотолітичного розщеплення, похідні сечовинного типу та змішані карбамати.

Карбамати

Приклади метил та етил карбаматів включають метил та етил, 9-флуоренілметил, 9-(2-сульфо)флуоренілметил, 9-(2,7-дибром)флуоренілметил, 2,7-ди-трет-бутил- {9-(10,10-диоксо-10,10,10,10-тетрагідротіоксантил)} метил та 4-метоксифенацил.

Заміщений етил

Приклади заміщених етил карбаматів включають 2,2,2-трихлоретил, 2-

триметилсилілетил, 2-фенілетил, 1-(1-адамантил)-1-метилетил, 1,1-диметил-2-галоетил, 1,1-диметил-2,2-диброметил, 1,1-диметил-2,2,2-трихлоретил, 1-метил-1-(4-біфеніліл)етил, 1-(3,5-ди-трет-бутилфеніл)-1-метилетил, 2-(2'- та 4'-піридил)етил, 2-(N,N-дициклогексилкарбоксамідо)етил, трет-бутил, 1-адамантил, вініл, аліл, 1-ізопропілаліл, цинаміл, 4-нітроцинаміл, 8-хіноліл, N-гідроксипіперидиніл, алкілдитіо, бензил, р-метоксibenзил, р-нітробензил, р-бромбензил, р-хлорбензил, 2,4-дихлорбензил, 4-метилсульфінбензил, 9-антриметил та дифенілметил.

Допоміжне розщеплення

Приклади допоміжного розщеплення включають 2-метилтіоетил, 2-метилсульфонілетил, 2-(р-толуенсульфоніл)етил, {2-(1,3-дитіаніл)}метил, 4-метилтіофеніл, 2,4-диметилтіофеніл, 2-фосфоніоетил, 2-трифенілфосфоніоізопропіл, 1,1-диметил-2-ціаноетил, m-хлор-р-ацилоксибензил, р-(дигідроксиборил)бензил, 5-бензизоксазолілметил та 2-(трифторметил)-6-хромонілметил.

Фотолітичне розщеплення

Приклади фотолітичного розщеплення включають m-нітрофеніл, 3,5-диметоксибензил, о-нітробензил, 3,4-диметокси-6-нітробензил та феніл(о-нітрофеніл)метил.

Похідні сечовинного типу

Приклади похідних сечовинного типу включають фенотіазиніл-(10)-карбоніл похідне, N'-р-толуенсульфоніламінокарбоніл та N'-феніламініотіокарбоніл.

Змішані карбамати

Приклади змішаних карбаматів включають трет-аміл, S-бензил тіокарбамат, р-ціанобензил, циклобутил, циклогексил, циклопентил, циклопропілметил, р-децилоксибензил, діізопропілметил, 2,2-диметоксикарбонілвініл, о-(N,N-диметилкарбоксамідо)бензил, 1,1-диметил-3-(N,N-диметилкарбоксамцю)пропіл, 1,1-диметилпропініл, ди(2-піридил)метил, 2-фуранілметил, 2-йодоетил, ізоборніл, ізобутил, ізоникотиніл, р-(р'-метоксифенілазо)бензил, 1-метил циклобутил, 1-метилциклогексил, 1-метил-1-циклопропілметил, 1-метил-1-(3,5-диметоксифеніл)етил, 1-метил-1-(р-фенілазофеніл)етил, 1-метил-1-фенілетил, 1-метил-1-(4-піридил)етил, феніл, р-(фенілазо)бензил, 2,4,6-три-трет-бутилфеніл, 4-(триметиламоній)бензил та 2,4,6-триметилбензил.

Приклади амідів включають:

Аміди

N-форміл, N-ацетил, N-хлорацетил, N-трихлорацетил, N-трифторацетил, N-фенілацетил, N-3-фенілпропіоніл, N-піколіноіл, N-3-піридилкарбоксамід, N-бензоілфенілаланіл похідне, N-бензоіл, N-р-фенілбензоіл.

Допоміжне розщеплення

N-о-нітрофенілацетил, N-о-нітрофеноксиацетил, N-ацетоацетил, (N'-дитіобензилоксикарбоніламіно)ацетил, N-3-(р-гідроксифеніл)пропіоніл, N-3-(о-нітрофеніл)пропіоніл, N-2-метил-2-(отнітрофенокси)пропіоніл, N-2-метил-2-(о-

фенілазофенокси)пропіоніл, N-4-хлорбутирил, N-3-метил-3-нітробутирил, N-о-нітроцинамоіл, N-ацетилметіонін похідне, N-о-нітробензоіл, N-о-(бензоілоксиметил)бензоіл та 4,5-дифеніл-3-оксазолін-2-он.

Циклічні похідні іміду

N-фталімід, N-дитіасукциноіл, N-2,3-дифенілмалеоіл, N-2,5-диметилпіроліл, N-1,1,4,4-тетраметилдисилілазациклопентан адукт, 5-заміщений 1,3-диметил-1,3,5-триазациклогексан-2-он, 5-заміщений 1,3-добензил-1,3,5-триазациклогексен-2-он та 1-заміщений 3,5-динітро-4-піридоніл.

Спеціальні -NH захисні групи

Приклади спеціальних -NH захисних груп включають:

N-Алкіл та N-Арил Аміни

N-метил, N-аліл, N-{2-(триметилсиліл)етокси}метил, N-3-ацетоксипропіл, N-(1-ізопропіл-4-нітро-2-оксо-3-піролін-3-іл), четвертні солі амонію, N-бензил, N-4-метоксibenзил, N-ди(4-метоксифеніл)метил, N-5-добензосуберіл, N-трифенілметил, N-(4-метоксифеніл)дифенілметил, N-9-фенілфлуореніл, N-2,7-дихлор-9-флуоренілметил, N-фероценілметил та N-2-піколіламін N'-оксид.

Похідні іміну

N-1,1-диметилтіометил, N-бензиліден, N-р-метоксibenзиліден, N-дифенілметил, N-{(2-піридил)мезитил} метил та N-(N,N'-диметиламінометил).

Захист для карбонільних груп

Ациклічні ацеталі та кеталі

Приклади ациклічних ацеталів та кеталів включають диметил, біс(2,2,2-трихлоретил), дибензил, біс(2-нітробензил) та діацетил.

Циклічні ацеталі та кеталі

Приклади циклічних ацеталів та кеталів включають 1,3-діоксани, 5-метил-1,3-діоксан, 5,5-дибром-1,3-діоксан, 5-(2-піридил)-1,3-діоксан, 1,3-Діоксолани, 4-бромметил-1,3-діоксолан, 4-(3-бутеніл)-1,3-діоксолан, 4-феніл-1,3-діоксолан, 4-(2-нітрофеніл)-1,3-діоксолан, 4,5-диметоксиметил-1,3-діоксолан, О,О'-фенілендіокси та 1,5-дигідро-3Н-2,4-бензодіоксепін.

Ациклічні дитіо ацеталі та кеталі

Приклади ациклічних дитіо ацеталів та кеталів включають S,S'-диметил, S,S'-діетил, S,S'-дипропіл, S,S'-дибутил, S,S'-дипентил, S,S'-дифеніл, S,S'-добензил та S,S'-діацетил.

Циклічні дитіо ацеталі та кеталі

Приклади циклічних дитіо ацеталів та кеталів включають 1,3-дитіан, 1,3-дитіолан та 1,5-дигідро-3Н-2,4-бензодитієпін.

Ациклічні монотіо ацеталі та кеталі

Приклади ациклічних монотіо ацеталів та кеталів включають О-триметилсиліл-S-алкіл, О-метил-S-алкіл або -S-феніл та О-метил-S-2-(метилтіо)етил.

Циклічні монотіо ацеталі та кеталі

Приклади циклічних монотіо ацеталів та кеталів включають 1,3-оксатіолани.

Змішані похідні

О-заміщені ціаногідрини

Приклади О-заміщених ціаногідринів включають О-ацетил, О-триметилсиліл, О-1-етоксіетил та О-тетрагідропіраніл. Заміщені гідразони Приклади заміщених гідразонів включають N,N-диметил та 2,4-динітрофснл.

Похідні оксиму

Приклади похідних оксиму включають О-метил, О-бензил та О-фенілтіометил.

Іміни

Заміщені похідні метилену, циклічні похідні

Приклади заміщених похідних метилену та циклічних похідних включають оксазолідини, 1-метил-2-(1'-гідроксіалкіл)імідазоли, N,N'-диметилімідазолідини, 2,3-дигідро-1,3-бензотіазоли, діетиламін адукти та метилалюміній біс(2,6-ди-трет-бутил-4-метилфеноксид)(MAD) комплекс.

Монозахист дикарбонільних сполук

Вибірковий захист α - та β -дикетонів

Приклади вибіркового захисту α - та β -дикетонів включають енаміни, енольні ацетати, енольні ефіри, метил, етил ізо-бутил, піперидиніл, морфолініл, 4-метил-1,3-діоксоланіл, піролідиніл, бензил, S-бутил, та триметилсиліл.

Циклічні кеталі, монотіо та дитіо кеталі

Приклади циклічних кеталів, монотіо та дитіо кеталів включають похідні бісметилендіокси та похідні тетраметилбісметилендіокси.

Захист для карбоксильних груп

Ефіри

Заміщені метилові ефіри

Приклади заміщених метилових ефірів включають 9-флуоренілметил, метоксиметил, метилтіометил, тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, метоксіетоксиметил, 2-(триметилсиліл)етоксиметил, бензилоксиметил, фенацил, p-бромфенацил, α -метилфенацил, p-метоксифенацил, карбоксамідометил та N-фталімідометил.

2-заміщені етилові ефіри

Приклади 2-заміщених етилових ефірів включають 2,2,2-трихлоретил, 2-галоетил, ω -Хлоралкіл, 2-(триметилсиліл)етил, 2-метилтіоетил, 1,3-дитіаніл-2-метил, 2-(p-нітрофенілсульфеніл)етил, 2-(p-толуенсульфоніл)етил, 2-(2'-піридил)етил, 2-(дифенілфосфіно)етил, 1-метил-1-фенілетил, трет-бутил, циклопентил, циклогексил, аліл, 3-бутен-1-іл, 4-(триметилсиліл)-2-бутен-1-іл, цинаміл, α -метилцинаміл, феніл, p-(метилмеркапто)феніл та бензил.

Заміщені бензильні ефіри

Приклади заміщених бензильних ефірів включають трифенілметил, дифенілметил, біс(o-нітрофеніл)метил, 9-антриметил, 2-(9,10-діоксо)антриметил, 5-добензосуберил, 1-піренілметил, 2-(трифторметил)-6-хромілмтил, 2,4,6-триметилбензил, p-бромбензил, o-нітробензил, p-нітробензил, p-метоксибензил, 2,6-диметоксибензил, 4-(метилсульфініл)бензил, 4-сульфобензил, піпероніл, 4-піколіл та p-P-бензил.

Силільні ефіри

Приклади силільних ефірів включають триметилсиліл, триетилсиліл, трет-

бутилдиметилсиліл, ізо-пропільдиметилсиліл, фенільдиметилсиліл та ди-трет-бутилметилсиліл.

Активовані Ефіри

Приклади активованих ефірів включають тіоли.

Змішані похідні

Приклади змішаних похідних включають оксазоли, 2-алкіл-1,3-оксазоліни, 4-алкіл-5-оксо-1,3-оксазолідини, 5-алкіл-4-оксо-1,3-Діоксолани, орто ефіри, фенільну групу та пентаамінокобальт (III) комплекс.

Ефіри станілу

Приклади ефірів станілу включають триетилстаніл та три-n-бутилстаніл.

Аміди та гідразиди

Аміди

Приклади амідів включають N,N-диметил, піролідиніл, піперидиніл, 5,6-дигідрофенантридиніл, o-нітроаніліди, N-7-нітроіндоліл, N-8-нітро-1,2,3,4-тетрагідрохіноліл та p-P-бензенсульфонаміди.

Гідразиди

Приклади гідразидів включають N-феніл та N,N'-діізопропіл.

Сполуки за даним винаходом можуть бути одержані відповідно до способів, які описані в наступній розділі.

C. Синтез

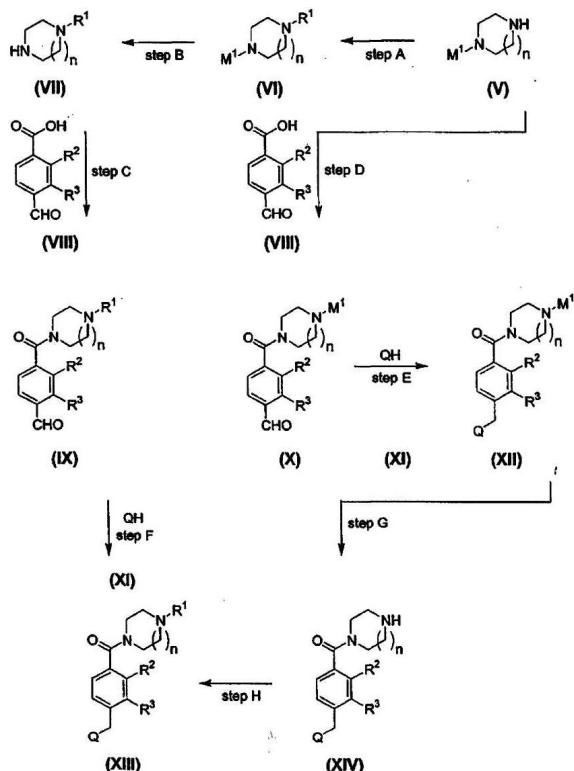
Сполуки за даним винаходом можуть бути одержані відповідно до традиційних способів або матриці органічного синтезу або способів комбінаторної хімії, як показано на Схемі 1 нижче та в Прикладах 1-72. Фахівець в даній галузі техніки буде знати варіанти та адаптації схем та прикладів, забезпечуючи одержання сполук за даним винаходом.

Фахівець в даній галузі техніки визнає, що синтез сполук за даним винаходом може бути проведений за допомогою придбаних проміжних сполук або захищених проміжних сполук, описаних в будь-якій зі Схем, розкритих в даній заявці. В усіх схемах, коли реакційна функціональність знаходиться на R⁴, фахівець в даній галузі техніки визнає, що вибір R⁴ є лише ілюстративним, та що реакційна функціональність могла б також знаходитися на R³ або R².

Фахівець в даній галузі техніки, крім того, визнає, що протягом будь-якого зі способів 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. Це може бути досягнуто за допомогою традиційних захисних груп, таких [як описано в "Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; and T.W. Greene & P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd ed., John Wiley & Sons, 1999]. Захисні групи можуть бути видалені на придатній подальшій стадії, використовуючи способи, відомі з рівня техніки.

Сполуки формули (XIII) можуть бути одержані відповідно до способів, наведених на Схемі 1. Фахівець в даній галузі техніки визнає, що функціональність формілу знаходиться на R⁴

лише для ілюстративних цілей, та що формільна група може також знаходитися на R^2 або R^3 .



Сполуку формули (XIII) одержують, як наведено на Схемі 1, зі сполуки формули (V), в якій група M^1 являє собою азот-захисну групу. Фахівець в даній галузі техніки буде в змозі вибрати захисну групу, яка буде сумісна з перетвореннями на Схемі 1. В особливо переважному втіленні група M^1 являє собою трет-бутил-карбамоїл. Сполуку формули (VI) отримують зі сполуки формули (V) за допомогою реакції сполуки формули (V) з альдегідом або кетоном при умовах відновного амінування в присутності відновника, такого як триацетоксиборогідрид натрію, ціаноборогідрид натрію або фенілсилану, в розчиннику, такому як THF, DCE, DCM, метанол, етанол або ефір, при температурі між 0 та 80°C. Фахівець в даній галузі техніки визнає, що використання промотору або каталізатору кислотного характеру, такого як металоорганічні комплекси або карбонові кислоти, може збільшити швидкість реакції та/або знизити утворення побічних продуктів; В особливо переважному втіленні сполука формули (V) реагує з альдегідом або кетоном, оцтовою кислотою та триацетоксиборогіридом натрію в DCE при кімнатній температурі. Сполуку формули (VII) отримують зі сполуки формули (VI) за допомогою реакції сполуки формули (VI) з реагентом, який здатний видалити захисну групу M^1 при умовах зняття захисту з азоту. В переважному втіленні сполуку формули (VI), в якій захисна група M^1 являє собою трет-бутил карбамоїл, піддають реакції з кислотою, такою як безводний хлорид водню в розчиннику, такому як діоксан або ефір

при кімнатній температурі. Сполуку формули (IX) одержують за допомогою реакції сполуки формули (VII) зі сполукою формули (VIII) при умовах утворення амідів. В переважному втіленні, сполуку формули (VII), або у вигляді вільної основи, або у вигляді солі мінеральної кислоти, піддають реакції зі сполукою формули (VIII) в присутності дегідратуючого агента та основи в розчиннику при температурі між 0°C та 60°C. В особливо переважному втіленні сполуку формули (VII) використовують у вигляді гідрохлоридної солі, дегідратуючий агент являє собою 1-{3-(диметиламіно)пропіл}-3-етилкарбодімід гідрохлорид і 1-гідроксibenзотриазол, та основа являє собою N-метилморфолін. Сполуку формули (XIII) одержують за допомогою реакції сполуки формули (IX) зі сполукою формули (XI) в присутності відновника при умовах відновного амінування, як описано на стадії A. Сполуку формули (X) одержують за допомогою реакції сполуки формули (V) зі сполукою формули (VIII) при умовах утворення амідів, як описано на стадії C. Сполуку формули (XII) одержують за допомогою реакції сполуки формули (X) зі сполукою формули (XI) при умовах відновного амінування, як описано на стадії A. Сполуку формули (XIV) одержують за допомогою реакції сполуки формули (XII) з реагентом, який здатний видалити захисну групу M^1 при умовах зняття захисту з азоту, як описано на стадії B. Сполуку формули (XIII) одержують за допомогою реакції сполуки формули (XIV) з альдегідом або кетоном при умовах відновного амінування, як описано на стадії A. Сполуки за даним винаходом також легко можуть бути одержані, використовуючи різні інші хімічні проміжні сполуки. Наприклад, варіанти альдегіду (VIII) або амідів (IX) могли б бути доступні від відповідного арил галіду, такого як арил бромід, за допомогою паладію, що є проміжною ланкою, сполучаючи форміл, карбоніл, або нітрильний еквівалент.

D. Виготовлення, введення та терапія

Описані сполуки, самі по собі або в комбінації (з, наприклад, антагоністом H_1 рецептора гістаміну), корисні для лікування або попередження неврологічних розладів.

включаючи розлади сон-неспаання та активність-безсоння (наприклад, безсоння та порушення добового ритму організму), гіперактивні розлади дефіциту уваги (ADHD), розлади навчання та пам'яті, когнитивну дисфункцію, мігрень, нейрогенне запалення, слабоумство, легке когнитивне погіршення (предслабоумство), хворобу Альцгеймера, епілепсію, нарколепсію, харчові розлади, ожиріння, захитування, запаморочення, шизофренію, зловживання алкоголем або наркотиками, біполярні розлади, маніакальні розлади та депресію, а також й інші розлади, опосередковані H_3 рецептором гістаміну, такі як алергічна реакція верхніх дихальних шляхів, астма, свербіж, закупорка носового каналу та алергічний риніт у суб'єкта, що цього потребує.

1. Виготовлення та введення

Сполуки або композиції за даним винаходом можуть бути виготовлені та введені суб'єкту будь-

яким традиційним шляхом введення, включаючи, але не обмежуючись, внутрішньовенне, оральне, підшкірне, внутрішньом'язове, інтрадермальне та парентеральне введення. Кількість сполуки, яка є ефективною для лікування кожного стану, може змінюватися, та може бути визначена фахівцем в даній галузі техніки.

Для використання в медицині, солі сполук за даним винаходом відносяться до нетоксичних "фармацевтично прийнятних солей". Інші солі можуть, проте, бути корисними при одержанні сполук за даним винаходом або їх фармацевтично прийнятних солей. Відповідні фармацевтично прийнятні солі сполук включають адитивні солі кислот, які можуть, наприклад, бути одержані за допомогою змішування розчину сполуки з розчином фармацевтично прийнятної кислоти, такої як соляна кислота, сірчана кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, бурштинова кислота, оцтова кислота, бензойна кислота, лимонна кислота, винна кислота, вугільна кислота або фосфорна кислота. До того ж, якщо сполуки за винаходом містять кислотний компонент, їх відповідні фармацевтично прийнятні солі можуть включати солі лужних металів, наприклад, солі натрію або калію; солі лужноземельних металів, наприклад, солі кальцію або магнію; та солі, утворені прийнятними органічними лігандами, наприклад, солі четвертинного амонію.

Таким чином, характерні фармацевтично прийнятні солі включають наступні: ацетат, бензенсульфонат, бензоат, бікарбонат, бісульфат, бітарtrat, борат, бромід, етилендіамінтетраацетат кальцію, камсилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигідрохлорид, етилендіамінтетраацетат, едисилат, естолат, езилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гліколіларсанілат, гексилрезорцинат, гідрабамін, гідробромід, гідрохлорид, гідроксинафтоат, йодид, ізотіонат, лактат, лактобіонат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромід, метилнітрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нітрат, N-метилглукамінова сіль амонію, олеат, памоат (ембонат), пальмітат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полігалактуронат, саліцилат, стеарат, сульфат, субацетат, сукцинат, танат, тарtrat, теоклат, тозилат, триетіодід та валерат.

Даний винахід включає в свої межі проліки сполук за даним винаходом. Взагалі, такі проліки будуть функціональними похідними сполук, які легко перетворюються *in vivo* в потрібну сполуку. Таким чином, в способах лікування за даним винаходом термін "введення" включає лікування різних описаних розладів конкретно розкритою сполукою або сполукою, яка не розкрита конкретно, але яка перетворюється у вказану сполуку *in vivo* після введення людині. Традиційні процедури перетворення для виділення та приготування прийнятих похідних проліків [описані, наприклад, в "Design of Prodrugs", під редакцією Н. Bundgaard, Elsevier, 1985]. На додаток до солей, винахід забезпечує ефіри, амідри та інші захищені або похідні форми описаних сполук.

Якщо сполуки за даним винаходом мають, принаймні, один хіральний центр, то вони відповідно можуть існувати у формі енантіомерів. Якщо сполуки мають два або більше хіральних центрів, то вони додатково можуть існувати у формі діастереомерів. Слід розуміти, що всі такі ізомери та їх суміші включені в межі даного винаходу. До того ж, деякі з кристалічних форм сполук можуть існувати як поліморфи, і як такі, мається на увазі, включені в даний винахід. Крім того, деякі зі сполук можуть утворювати сольвати з водою (тобто, гідрати) або зі звичайними органічними розчинниками, та такі сольвати, також мається на увазі, входять в межі даного винаходу.

Даний винахід також включає фармацевтичні композиції, які містять одну або більше сполук за даним винаходом у сполученні з фармацевтично прийнятним носієм та необов'язково додатковими фармацевтичними агентами, такими як Ні антагоністи або SSRIs. Переважно ці композиції знаходяться у формах одиничного дозування, таких як пілюлі, таблетки, таблетки у вигляді капсули (кожна включає композиції негайного вивільнення, розрахованого вивільнення та тривалого вивільнення), порошки, гранули, стерильні парентеральні розчини або суспензії (включаючи сиропи та емульсії), дозований аерозоль або рідкі спреї, краплі, ампули, автоінжекторні пристрої або супозиторії; для орального, парентерального, інтраназального, під'язикового або ректального введення, або для введення шляхом інгаляції або вдихання. Альтернативно, композиція може бути представлена у формі, прийнятній для введення один раз на тиждень або один раз на місяць; наприклад, нерозчинна сіль активної сполуки, така як сіль деканової кислоти, може бути пристосована, щоб забезпечити запасну підготовку для внутрішньом'язової ін'єкції. Для одержання твердих композицій, таких як таблетки, основний активний інгредієнт змішують з фармацевтичним носієм, наприклад традиційними таблетковими інгредієнтами, такими як кукурудзяний крохмаль, лактоза, сахароза, сорбіт, тальк, стеаринова кислота, стеарат магнію, фосфат дикальцію або камідь, та іншими фармацевтичними розріджувачами, наприклад водою, щоб отримати тверду попередню композицію, яка містить однорідну суміш сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. Посилання на ці попередні композиції як на однорідні, означає, що активний інгредієнт рівномірно розподілений в усій композиції для того, щоб композиція могла бути розділена на однаково ефективні форми дозування, такі як таблетки, пілюлі та капсули. Потім цю тверду попередню композицію розділяють на види форм одиничної дози, які описані вище, що містять від 5 до приблизно 1000мг активного інгредієнту за даним винаходом. Приклади включають 5мг, 7мг, 10мг, 15мг, 20мг, 35мг, 50мг, 75мг, 100мг, 120мг, 150мг і так далі. Таблетки або пілюлі розкритих композицій можуть бути покриті або комбіновані іншим шляхом, щоб забезпечити форму дозування, віддаючи перевагу

пролонгованій дії. Наприклад, таблетка або пілюля може містити внутрішнє дозування та зовнішній компонент дозування, останній буде у формі оболонки над першим. Два компоненти можуть бути відділені за допомогою кишкового прошарку, що підходить, щоб не піддаватися дезинтеграції в шлунку та дозволити внутрішньому компоненту пройти непошкодженим в дванадцятипалу кишку або бути затриманим при вивільненні. Для таких кишкових прошарків або покриттів можуть бути використані різноманітні речовини, такі речовини включають цілий ряд полімерних кислот з такими речовинами як шелак, ацетиловий спирт та ацетат целюлози.

Рідкі форми, в яких сполуки та композиції за даним винаходом можуть бути поєднані для введення орально або за допомогою ін'єкції, включають водні розчини, прийнятні ароматизовані сиропи, водні або маслянисті суспензії та ароматизовані емульсії з харчовими маслами, такими як бавовняне масло, масло сезаму, кокосове масло або арахісове масло, а також еліксири та подібні фармацевтичні наповнювачі. Прийнятні диспергуючі або суспензуючі агенти для водних суспензій включають синтетичні та природні смоли, такі як трагакант, гуміарабік, альгінат, декстран, натрієва карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, полівінілпіролідон або желатин.

Якщо способи одержання сполук за даним винаходом дають суміш стереоізомерів, ці ізомери можуть бути розділені традиційними способами, такими як препаративна хроматографія. Сполуки можуть бути одержані у рацемічній формі або індивідуальні енантіомери можуть бути одержані за допомогою або стереоіндивідуальних синтезів, або розділенням. 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-1-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.

Переважно, сполуки за даним винаходом можуть бути введені в одиничній денній дозі, або кількість денного дозування може бути введена розділеними дозами два, три або чотири рази на день. До того ж, сполуки за даним винаходом можуть бути введені в інтраназальній формі за допомогою місцевого використання прийнятних інтраназальних засобів або за допомогою трансдермальних пластирів, які добре відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі техніки. При введенні у формі трансдермальної системи доставки дозування введення, звичайно, буде переважно безперервним, ніж переривчастим, протягом усього режиму дозування.

Для орального введення у формі таблетки або капсули активний лікарський компонент може бути поєднаний з оральним, нетоксичним фармацевтично прийнятним інертним носієм, таким як етанол, гліцерин, вода та їм подібні. Крім того, коли бажано або необхідно, прийнятні зв'язуючі речовини; змашуючі речовини, агенти дезинтеграції та барвники також можуть бути поєднані в суміш. Прийнятні зв'язуючі речовини включають, без обмеження, крохмаль, желатин, природні сахара, такі як глюкоза або бета-лактоза, кукурудзяні підсолоджувачі, природні та синтетичні смоли, такі як гуміарабік, трагакант або олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію та їм подібні. Дезінтегратори включають, без обмеження, крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову смолу та їм подібні.

Сполука за даним винаходом може також бути введена у формі ліпосомної системи доставки, такої як малі одношарові везикули, великі одношарові везикули та багатошарові везикули. Ліпосоми можуть бути утворені з різноманітності фосфоліпідів, таких як холестерин, стеариламін або фосфатидилхоліні.

Сполуки за даним винаходом також можуть бути доставлені, використовуючи моноклональні антитіла, як індивідуальні носії, з якими зв'язані молекули сполук. Сполуки за даним винаходом також можуть бути приєднані до розчинних полімерів, як цільових лікарських носіїв. Такі полімери можуть включати полівінілпіролідон, кополімер пірану, полігідроксипропілметакриламідифенол, полігідроксietиласпартамідифенол або поліетиленоксидеполілізин, заміщений залишком палмітоїлу. До того ж, сполуки за даним винаходом можуть бути приєднані до класу біодеградуючих полімерів, що корисні при досягненні контрольованого вивільнення ліків, наприклад, полімолочна кислота, поліепсилон капролактон, полігідроксимасляна кислота, поліестери, поліацеталі, полідігідропірани, поліціаноакрілати та зшиті або амфіпатичні блок кополімери гідрогелів.

Сполуки за даним винаходом можуть бути введені в будь-якій з вищезгаданих композицій та згідно до режимів дозування, встановлених з рівня техніки, кожного разу, коли необхідне лікування.

Щоденне дозування продуктів може змінюватися в широкому діапазоні з 1 до 1000мг на дорослу людину на день. Для орального введення композиції переважно готують у формі таблеток, що містять 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 250 та 500 міліграмів активного інгредієнта для симптоматичного коректування дозування хворому, якого лікують. Ефективна кількість ліків звичайно поставляється в дозуванні з приблизно 0,01мг/кг до приблизно 20мг/кг ваги тіла на день. Переважно, діапазон є з приблизно 0,02мг/кг до приблизно 10мг/кг ваги тіла на день, та особливо з приблизно 0,05мг/кг до приблизно 10мг/кг ваги тіла на день. Сполуки можуть бути введені в режимі від 1 до 4 разів на день.

Оптимальні дозування для введення можуть бути легко визначені кваліфікованими фахівцями в даній галузі техніки та будуть змінюватися в залежності від сполуки, що використовують, способу призначення, концентрації одержання, способу введення та розвитку хворобливого стану. Крім того, чинники, пов'язані з індивідуальним пацієнтом, якого лікують, включаючи вік пацієнта, вагу, режим харчування та час введення, призведуть до необхідності пристосувати дозування.

2. Комбінаційна Терапія

Розкриті суміші корисні в комбінації з іншими терапевтичними агентами, включаючи антагоністи H_1 рецептора, антагоністи H_2 рецептора та нейротрансмітерні модулятори, такі як SSRIs та неселективні ре-поглинаючі інгібітори серотоніну (NSSRIs).

З рівня техніки відомі способи визначення ефективних доз для терапевтичних та профілактичних цілей як розкритих фармацевтичних композицій або розкритих лікарських комбінацій, так і не розроблених в тій же композиції. Для терапевтичних цілей термін "спільно ефективна кількість", як використовується в даній заявці, означає, що кількість кожної активної сполуки або фармацевтичного агента, самого по собі або в комбінації, яка викликає біологічну або лікарську реакцію в тканинній системі, тварини або людині, що шукає дослідник, ветеринар, медичний доктор або інший клінічний лікар, яка включає полегшення симптомів хвороби або розладу, що лікують. Для профілактичних цілей (тобто, інгібування початку або розвитку розладу) термін "спільно ефективна кількість" відноситься до тієї кількості кожної активної сполуки або фармацевтичного агента, самого по собі або в комбінації, яка інгібує у суб'єкта початок або розвиток розладу, що шукає дослідник, ветеринар, медичний лікар або інший клінічний лікар, затримка такого розладу опосередкована, принаймні, модуляцією одного або більше рецепторів гістаміну. Таким чином, даний винахід забезпечує комбінації двох або більше лікарських засобів, де, наприклад, (а) кожний лікарський засіб вводять в незалежно терапевтично або профілактично ефективній кількості; (b) принаймні, один лікарський засіб в комбінації вводять в кількості, яка є суб-терапевтичною або суб-профілактичною, якщо вводять лише його, але є терапевтичною або профілактичною, коли його вводять в комбінації з другим або додатковим лікарським засобом відповідно до винаходу; або (с) обидва лікарські засоби вводять в кількості, яка є суб-терапевтичною або суб-профілактичною, якщо їх вводять по-одному, але є терапевтичною або профілактичною, коли їх вводять разом. Комбінації трьох або більше лікарських засобів є аналогічно можливими. Способи комбінаційної терапії включають спільне введення однієї композиції, що містить всі активні агенти; по суті одночасне введення більше, ніж однієї композиції; та введення двох або більше активних агентів, одержаних окремо.

Е. Приклади

Для того, щоб ілюструвати винахід, включено наступні приклади. Ці приклади не обмежують винахід. Мається на увазі, що вони тільки пропонують практично здійснений спосіб винаходу. Фахівці в даній галузі техніки можуть знайти інші практично здійснені способи винаходу, що будуть їм очевидні. Проте, вважається, що ці способи будуть в межах цього винаходу.

Протокол для препаративної обернено-фазової ВЕРХ

Gilson®

Колонка: YMC-Pack ODS-A, 5мкм, 75×30мм

Швидкість потоку: 25мл/хв.

Виявлення $\lambda=220$ & 254нм

Градiєнт:

1) 0,0хв. 15% ацетонітрил /85% вода

2) 20,0хв. 99% ацетонітрил /1% вода

Протокол для ВЕРХ (обернено-фазова)

Hewlett Packard Серія 1100

Колонка: Agilent ZORBAX® Bonus RP, 5мкм, 4,6×250мм

Швидкість потоку: 1мл/хв.

Виявлення $\lambda=220$ & 254нм

Градiєнт (ацетонітрил/вода, 0,05% трифтороцтова кислота)

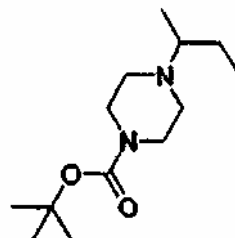
1) 0,0хв. 1% ацетонітрил /99% вода

2) 20,0хв. 99% ацетонітрил /1% вода

Мас-спектри були отримані на Agilent серії 1100 MSD, використовуючи електророзпилювальну іонізацію (ESI) або в позитивному, або в негативному стані, як вказано. Тонко-шарову хроматографію виконували, використовуючи Merck silica gel 60F254 2,5см×7,5см 250мкм або 5,0см×10,0см 250мкм пластинки, попередньо вкриті силікагелем. Препаративну тонко-шарову хроматографію виконували, використовуючи Science silica gel 60 F₂₅₄ 20с×20см 0,5мм пластинки, попередньо вкриті силікагелем, з 20с×4см концентруючою зоною.

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

Приклад 1

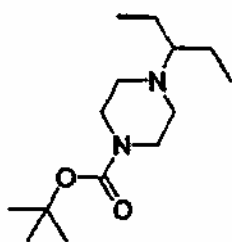


трет-Бутиловий ефір 4-втор-бутил-піперазин-1-карбонової кислоти Суміш трет-бутилового ефіру піперазин-1-карбонової кислоти (7,00г), 3-пентанону (3,89г), льодяної оцтової кислоти (2,22мл) та триацетоксиборогiдиду натрію (11,95г) в дихлорметані (DCM, 200мл) перемішували протягом 18 годин при кімнатній

температурі. Реакційну суміш гасили 1N водним NaOH (80мл) та перемішували протягом 2,5 годин при кімнатній температурі. Додавали додаткову воду (100мл) та утворену суміш екстрагували DCM (3×100мл). Екстракти об'єднували та промивали водою (2×100мл), сушили (Na₂SO₄) та концентрували при зниженому тиску, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (6,28г).

Сполуки з Прикладу 2 до Прикладу 5 були одержані аналогічно до методики Прикладу 1, використовуючи вказану карбонільну сполуку та амін.

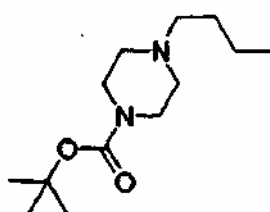
Приклад 2



трет-Бутиловий ефір 4-(1-етил-пропіл)-піперазин-1-карбонової кислоти

Одержували з 3-пентанону та трет-бутилового ефіру піперазин-1-карбонової кислоти.

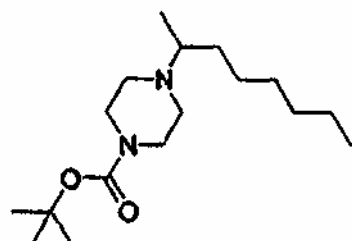
Приклад 3



трет-Бутиловий ефір 4-бутил-піперазин-1-карбонової кислоти

Одержували з бутаналу та трет-бутилового ефіру піперазин-1-карбонової кислоти.

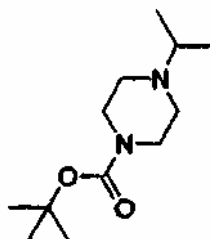
Приклад 4



трет-Бутиловий ефір 4-(1-метил-гептил)-піперазин-1-карбонової кислоти

Одержували з 2-октанону та трет-бутилового ефіру піперазин-1-карбонової кислоти.

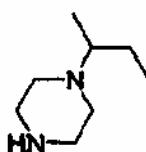
Приклад 5



трет-Бутиловий ефір 4-ізопропіл-піперазин-1-карбонової кислоти

Одержували з ацетону та трет-бутилового ефіру піперазин-1-карбонової кислоти.

Приклад 6

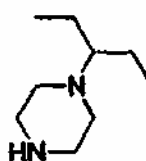


1-втор-Бутил-піперазин дигідрохлорид

До розчину сполуки Прикладу 1 (6,28г) в метанолі (120мл) при 5°C додавали 4M HCl в діоксані (100мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 24 години розчинник упарювали під вакуумом. Додавали етиловий ефір та упарювали насухо під вакуумом (2×100мл). Одержану білу тверду фазу сушили під вакуумом протягом 24 годин, одержуючи зазначену у заголовку сполуку, як її дигідрохлоридну сіль, (4,93г) у вигляді білої твердої речовини.

Сполуки з Прикладу 7 до Прикладу 10 були одержані аналогічно до методики Прикладу 6 з вказаного трет-бутилкарбамату.

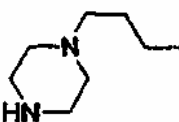
Приклад 7



1-(1-Етил-пропіл)-піперазин дигідрохлорид

Одержували зі сполуки Прикладу 2.

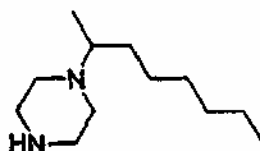
Приклад 8



1-Бутил-піперазин дигідрохлорид

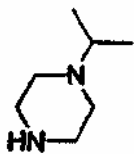
Одержували зі сполуки Прикладу 3.

Приклад 9



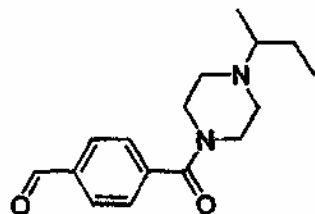
1-(1-Метил-гептил)-піперазин дигідрохлорид
Одержували зі сполуки Прикладу 4.

Приклад 10



1-Ізопропіл-піперазин дигідрохлорид
Одержували зі сполуки Прикладу 5.

Приклад 11

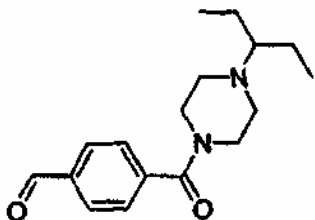


4-(4-втор-Бутил-піперазин-1-карбоніл)-
бензальдегід

Сполуку Прикладу 6 (3,2г) та 4-формілбензойну кислоту (2,102г) суспендували в DCM (130мл) під азотом. 1-{3-(Диметиламіно)пропіл}-3-етилкарбодііміду гідрохлорид (3,96г), 1-гідроксибензотриазолу гідрат (3,06г) та N-метилморфолін (9,432г) додавали один за іншим до згаданої вище суспензії. Реакційну суміш перемішували під азотом протягом 24 годин. Додавали DCM (100мл), одержану суміш промивали 10% водним розчином NaOH (2×50мл) та водою (2×100мл), та відокремлену органічну фазу сушили безводним MgSO₄, та концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений продукт (3,75г). Хроматографією осаду на силікагелі (2-5% 2М метанольний амоній/DCM) одержували зазначену у заголовку сполуку (2,75г).

Сполуки з Прикладу 12 до Прикладу 18 були одержані аналогічно до методики Прикладу 11, використовуючи вказані похідні піперазину та карбонові кислоти.

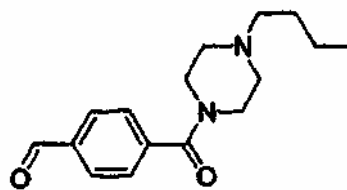
Приклад 12



4-{4-(1-Етил-пропіл)-піперазин-1-карбоніл}-
бензальдегід

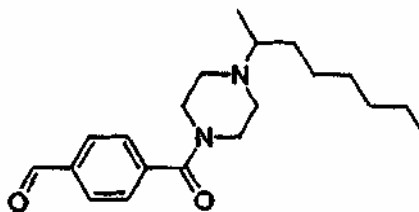
Одержували зі сполуки Прикладу 7 та 4-формілбензойної кислоти.

Приклад 13



4-(4-Бутил-піперазин-1-карбоніл)-бензальдегід
Одержували зі сполуки Прикладу 8 та 4-формілбензойної кислоти.

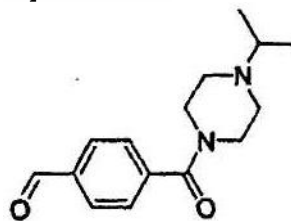
Приклад 14



4-{4-(1-Метил-гептил)-піперазин-1-карбоніл}-
бензальдегід

Одержували зі сполуки Прикладу 9 та 4-формілбензойної кислоти.

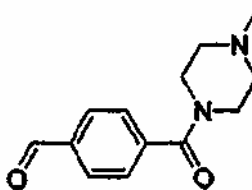
Приклад 15



4-(4-Ізопропіл-піперазин-1-карбоніл)-
бензальдегід

Одержували зі сполуки Прикладу 10 та 4-формілбензойної кислоти.

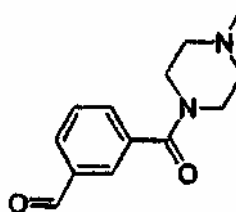
Приклад 16



4-(4-Метил-піперазин-1-карбоніл)-бензальдегід

Одержували з N-метилпіперазину та 4-формілбензойної кислоти.

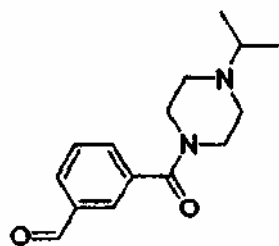
Приклад 17



3-(4-Метил-піперазин-1-карбоніл)-бензальдегід

Одержували з N-метилпіперазину та 4-формілбензойної кислоти.

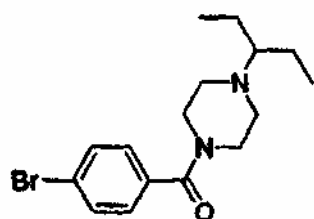
Приклад 18



3-(4-Ізопропіл-піперазин-1-карбоніл)-бензальдегід

Одержували зі сполуки Прикладу 10 та 3-формілбензойної кислоти.

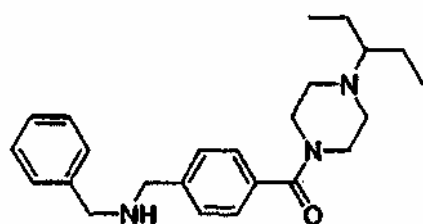
Приклад 19



(4-Бром-феніл)-(4-(1-етил-пропіл)-піперазин-1-іл)-метанон

До розчину 4-бромбензойної кислоти (500 мг) та сполуки Прикладу 7 (710мг) в DCM (20мл) додавали 1-{3-(диметиламіно)пропіл}-3-етилкарбодіімід гідрохлорид (713мг), 1-гідроксибензотриазолу гідрат (570мг) та N-метилморфолін (1,64мл). Через 16 годин реакційну суміш обробляли 1N NaOH (25мл) та екстрагували DCM (3×75мл). Органічні шари сушили (Na_2SO_4), концентрували та хроматографували на силікагелі (1-3% 2М метанольний амоній/DCM) одержували зазначену у заголовку сполуку у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

Приклад 20



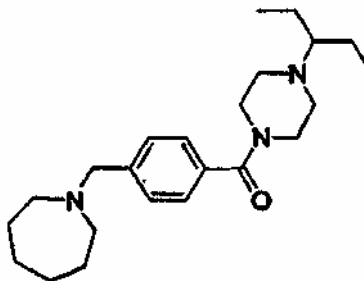
(4-(Бензиламіно-метил)-феніл)-(4-(1-етил-пропіл)-піперазин-1-іл)-метанон

До розчину сполуки Прикладу 12 (150мг) та бензиламіну (0,062мл) в DCM (5мл) додавали оцтову кислоту (0,03мл) та триацетоксиборогідрид натрію (165мг). Через 16 годин реакцію обробляли 1N NaOH (20мл) та екстрагували DCM (3×20мл). Органічні шари сушили (Na_2SO_4), концентрували, та хроматографією (2-3% 2М метанольний амоній/DCM) одержували зазначену у заголовку сполуку у вигляді масла (150мг).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 7,40-7,34 (m, 8H), 7,29-7,26 (m, 1H), 3,85 (d, $J=9,1\text{Гц}$, 4H), 3,75 (ушир, s, 2H), 3,40 (ушир, s, 2H), 2,5 9-2,45 (m, 4H), 2,21-2,18 (m, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,50-1,43 (m, 2H), 1,35-1,28 (m, 2H), 0,92-0,89 (m, 6H).

Сполуки з Прикладу 21 до Прикладу 42 були одержані аналогічно до методики Прикладу 20, використовуючи вказані карбонільні сполуки та аміни.

Приклад 21

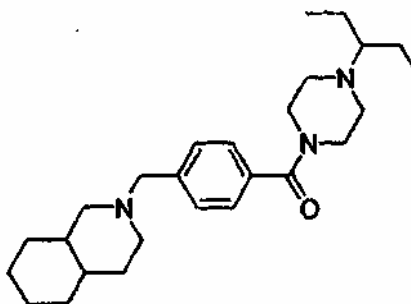


(4-Азепан-1-ілметил-феніл)-(4-(1-етил-пропіл)-піперазин-1-іл)-метанон

Одержували зі сполуки Прикладу 12 та азепіну.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 7,39-7,33 (m, 4H), 3,74 (ушир, s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,40 (ушир, s, 2H), 2,62-2,46 (m, 8H), 2,21-2,17 (m, 1H), 1,62 (ушир, s, 8H), 1,50-1,43 (m, 2H), 1,34-1,27 (m, 2H), 0,92-0,89 (m, 6H).

Приклад 22

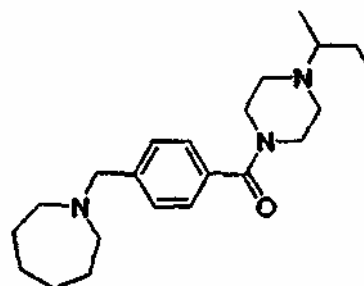


{4-(1-Етил-пропіл)-піперазин-1-іл}-(4-(декагідро-ізохінолін-2-ілметил)-феніл)-метанон

Одержували зі сполуки Прикладу 12 та декагідроізохіноліну.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 7,39-7,33 (m, 4H), 3,73 (ушир, s, 2H), 3,52-3,39 (m, 4H), 2,59-2,45 (m, 6H), 2,20-2,17 (m, 2H), 1,70-1,29 (m, 17H), 0,92-0,88 (m, 6H).

Приклад 23



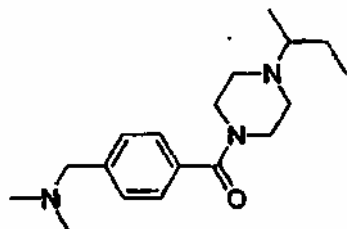
(4-Азепан-1-ілметил-феніл)-(4-втор-бутил-піперазин-1-іл)-метанон

Одержували зі сполуки Прикладу 11 та азепіну.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 7,35 (dd, $J=9,1$, 8,1Гц, 4H), 3,76 (ушир, s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,42

(ушир, s, 2H), 2,68-2,32 (m, 9H), 1,69-1,47 (m, 9H), 1,36-1,20 (m, 1H), 0,96 (d, J=6,6, 3H), 0,89 (t, J=7,3, 3H).

Приклад 24



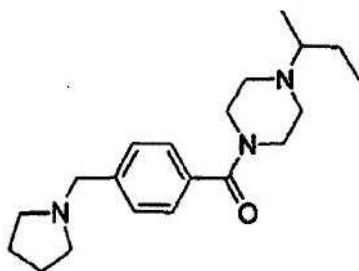
(4-втор-Бутил-піперазин-1-іл)-(4-диметиламінометил-феніл)-метанон

Одержували зі сполуки Прикладу 11 та диметиламін гідрохлориду.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 7,38-7,29 (m, 4H), 3,75 (ушир, s, 2H), 3,42 (ушир, s, 4H),

2,66-2,30 (m, 5H), 2,22 (s, 6H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,34-1,20 (m, 1H), 0,95 (d, J=6,57Гц, 3H), 0,92-0,88 (m, 3H).

Приклад 25

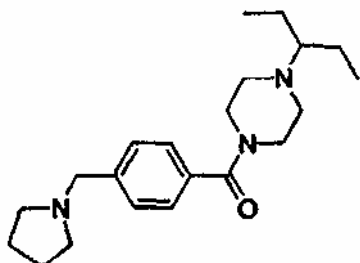


(4-втор-Бутил-піперазин-1-іл)-(4-піролідін-1-ілметил-феніл)-метанон

Одержували зі сполуки Прикладу 11 та піролідину.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 7,38-7,29 (m, 4H), 3,74 (ушир, s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,40 (ушир, s, 2H), 2,64-2,34 (m, 9H), 1,81-1,70 (m, 4H), 1,59-1,45 (m, 1H), 1,33-1,19 (m, 1H), 0,94 (d, J=6,57Гц, 3H), 0,91-0,88 (m, 3H).

Приклад 26

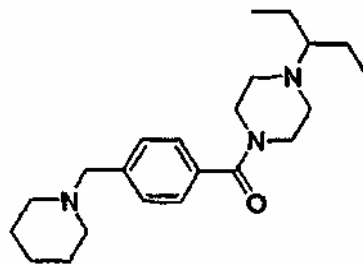


{4-(1-Етил-пропіл)-піперазин-1-іл}-(4-піролідін-1-ілметил-феніл)-метанон

Одержували зі сполуки Прикладу 12 та піролідину.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 7,41-7,35 (m, 4H), 3,73-3,70 (m, 4H), 3,38 (ушир, s, 2H), 2,59-2,45 (m, 8H), 2,20-2,17 (m, 1H), 1,83 (ушир, s, 4H), 1,49-1,27 (m, 4H), 0,92-0,88 (m, 6H).

Приклад 27

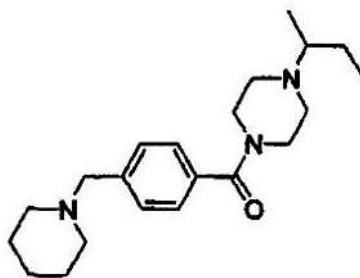


{4-(1-Етил-пропіл)-піперазин-1-іл}-(4-піперадин-1-ілметил-феніл)-метанон

Одержували зі сполуки Прикладу 12 та піперадину.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 7,40-7,34 (m, 4H), 3,74 (ушир, s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,39 (ушир, s, 2H), 2,59-2,42 (m, 8H), 2,20-2,17 (m, 1H), 1,62-1,60 (m, 4H), 1,50-1,41 (m, 4H), 1,43-1,27 (m, 2H), 0,92-0,88 (m, 6H).

Приклад 28

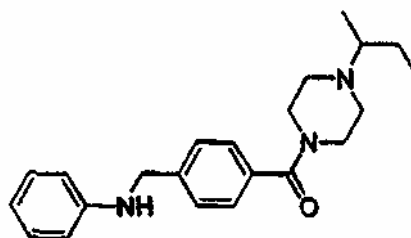


(4-втор-Бутил-піперазин-1-іл)-(4-піперадин-1-ілметил-феніл)-метанон

Одержували зі сполуки Прикладу 11 та піперадину.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 7,36-7,30 (m, 4H), 3,75 (ушир, s, 2H), 3,50-3,32 (m, 4H), 2,55-2,24 (m, 9H), 1,60-1,48 (m, 5H), 1,46-1,36 (m, 2H), 1,34-1,20 (m, 1H), 0,95 (d, J=6,6Гц, 3H), 0,92-0,88 (m, 3H).

Приклад 29

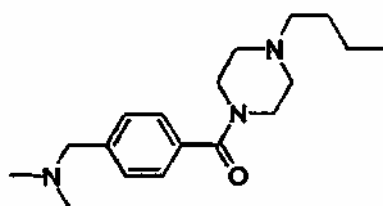


(4-втор-Бутил-піперазин-1-іл)-(4-феніламінометил-феніл)-метанон

Одержували зі сполуки Прикладу 11 та аніліну.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 7,43-7,32 (m, 4H), 7,15 (tt, J=7,4, 5,4Гц, 2H), 6,74-6,66 (m, 1H), 6,59 (dd, J=7,6, 1,0Гц, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,2 (ушир, s, 1H), 3,76 (ушир, s, 2H), 3,41 (ушир, s, 2H), 2,66-2,27 (m, 5H), 1,62-1,45 (m, 1H), 1,36-1,20 (m, 1H), 0,96 (d, J=6,6Гц, 3H), 0,90 (t, J=7,4Гц, 3H).

Приклад 30

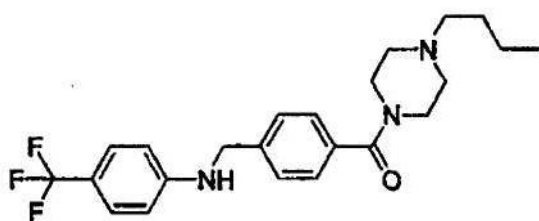


(4-Бутил-піперазин-1-іл)-(4-диметиламінометил-феніл)-метанон

Одержували зі сполуки Прикладу 13 та диметиламін гідрохлориду.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 7,41-7,31 (m, 4H), 3,79 (ушир, s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,5 (ушир, s, 2H), 2,37-2,34 (m, 3H), 2,24 (ушир, s, 4H), 1,65 (ушир, s, 4H), 1,52-1,40 (m, 2H), 1,39-1,26 (m, 2H), 0,91 (t, $J=7,3\text{Гц}$, 3H).

Приклад 31

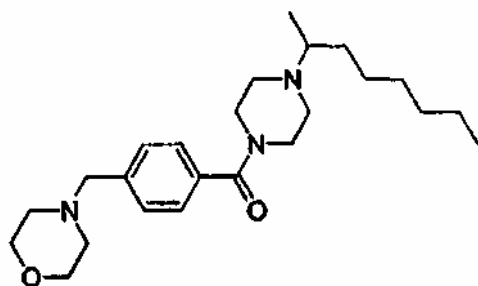


(4-Бутил-піперазин-1-іл)-4-((4-трифторметил-феніламіно)-метил)-феніл-метанон

Одержували зі сполуки Прикладу 13 та 4-трифторметил-феніламіну.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 7,45-7,32 (m, 6H), 6,60 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 4,59 (t, $J=5,6\text{Гц}$, 1H), 4,39 (d, $J=5,8\text{Гц}$, 2H), 3,79 (ушир, s, 2H), 3,43 (ушир, s, 2H), 2,60-2,30 (m, 6H), 1,55-1,43 (m, 2H), 1,40-1,25 (m, 2H), 0,92 (t, $J=7,3\text{Гц}$, 3H).

Приклад 32

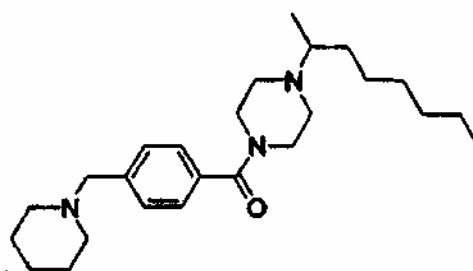


{4-(1-Метил-гептил)-піперазин-1-іл}-(4-морфолін-4-ілметил-феніл)-метанон

Одержували зі сполуки Прикладу 14 та морфоліну.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 7,39-7,35 (m, 4H), 3,76 (ушир, s, 2H), 3,68-3,66 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,46 (ушир, s, 2H), 2,64-2,45 (m, 10H), 1,51-1,47 (m, 1H), 1,30-1,26 (m, 10H), 1,02 (m, 3H), 0,90-0,87 (m, 3H).

Приклад 33

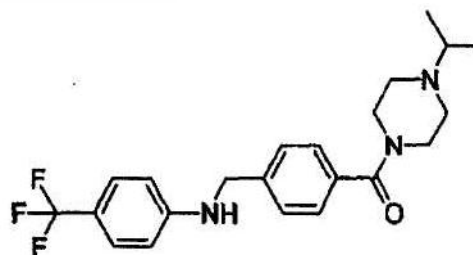


{4-(1-Метил-гептил)-піперазин-1-іл}-(4-піперидин-1-ілметил-феніл)-метанон

Одержували зі сполуки Прикладу 14 та піперидину.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 7,42-7,35 (m, 4H), 3,77 (ушир, s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,42 (ушир, s, 2H), 2,60-2,47 (m, 10H), 1,65 (ушир, s, 4H), 1,50-1,46 (m, 1H), 1,33-1,28 (m, 10H), 0,97 (d, $J=6,5\text{Гц}$, 3H), 0,90-0,87 (m, 3H).

Приклад 34

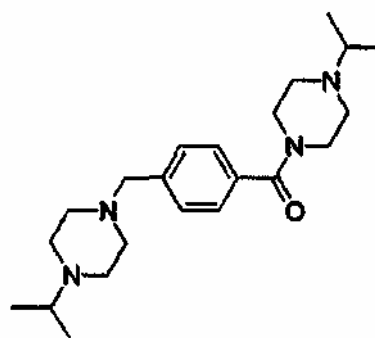


(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-4-((4-трифторметил-феніламіно)-метил)-феніл-метанон

Одержували зі сполуки Прикладу 15 та 4-трифторметиланіліну.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 7,41-7,36 (m, 6H), 6,62 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 4,56-4,54 (m, 1H), 4,40 (d, $J=5,8\text{Гц}$, 2H), 3,83 (ушир, s, 2H), 3,48 (ушир, s, 2H), 2,80-2,77 (m, 1H), 2,63-2,50 (m, 4H), 1,08 (d, $J=6,6\text{Гц}$, 6H).

Приклад 35

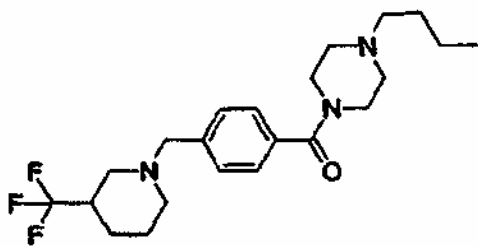


(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-4-(4-ізопропіл-піперазин-1-ілметил-феніл)-метанон

Одержували зі сполуки Прикладу 15 та сполуки Прикладу 10.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 7,37 (m, 4H), 3,78 (ушир, s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,44 (ушир, s, 2H), 2,76-2,45 (m, 14H), 1,11 (d, $J=6,6\text{Гц}$, 6H), 1,05 (d, $J=6,6\text{Гц}$, 6H).

Приклад 36

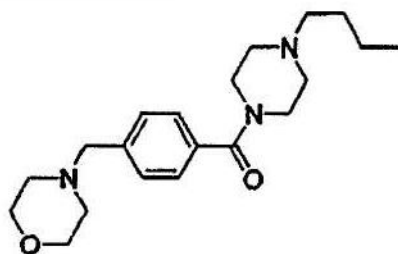


(4-Бутил-піперазин-1-іл)-(4-(3-трифторметил-піперидин-1-ілметил)-феніл)-метанон

Одержували зі сполуки Прикладу 13 та 3-трифторметилпіперидину.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 7,74-7,47 (m, 4H), 4,96-4,74 (m, 5H), 4,46-4,26 (m, 2H), 4,00-3,38 (m, 5H), 2,97-2,69 (m, 6H), 2,04-1,58 (m, 4H), 1,16-0,9 (m, 6H).

Приклад 37

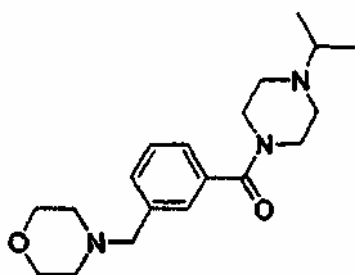


(4-Бутил-піперазин-1-іл)-(4-морфолін-4-ілметил-феніл)-метанон

Одержували зі сполуки Прикладу 13 та морфоліну.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 7,35-7,31 (m, 4H), 3,79 (ушир, s, 2H), 3,68 (t, $J=4,5\text{Гц}$, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,41 (ушир, s, 2H), 2,48 (ушир, s, 2H), 2,44-2,40 (m, 4H), 2,33 (t, $J=7,6\text{Гц}$, 4H), 1,48-1,41 (m, 2H), 1,35-1,26 (m, 2H), 0,89 (t, $J=7,3\text{Гц}$, 3H).

Приклад 38

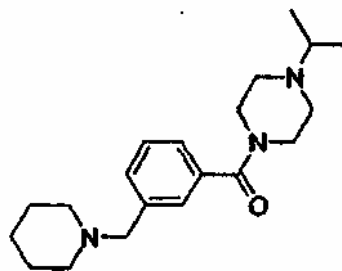


(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-(3-морфолін-4-ілметил-феніл)-метанон

Одержували зі сполуки Прикладу 18 та морфоліну.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 7,39-7,28 (m, 4H), 3,79 (ушир, s, 2H), 3,71 (t, $J=4,6\text{Гц}$, 4H), 3,52 (s, 2H), 3,42 (ушир, s, 2H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,60 (ушир, s, 2H), 2,46-2,44 (m, 6H), 1,05(d, $j=6,5\text{Гц}$, 6H).

Приклад 39

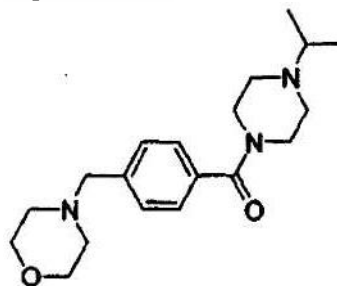


(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-(3-піперидин-1-ілметил-феніл)-метанон

Одержували зі сполуки Прикладу 18 та піперидину.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 7,37 (m, 3H), 7,28 (d, $J=1,7\text{Гц}$, 1H), 3,79 (ушир, s, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,42 (ушир, s, 2H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,69 (ушир, s, 2H), 2,45 (ушир, s, 2H), 2,37 (ушир, s, 2H), 1,59-1,54 (m, 4H), 1,44-1,42 (m, 2H), 1,05 (d, $J=6,5\text{Гц}$, 6H).

Приклад 40

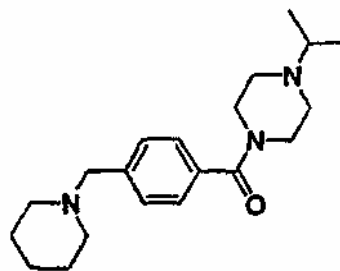


(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-(4-морфолін-4-ілметил-феніл)-метанон

Одержували зі сполуки Прикладу 15 та морфоліну.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 7,36 (s, 4H), 3,79 (ушир, s, 2H), 3,71 (t, $J=4,7\text{Гц}$, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,44 (ушир, s, 2H), 2,76-1,69 (m, 1H), 2,59 (ушир, s, 2H), 2,44 (t, $J=4,4\text{Гц}$, 6H), 1,05 (d, $J=6,5\text{Гц}$, 6H).

Приклад 41

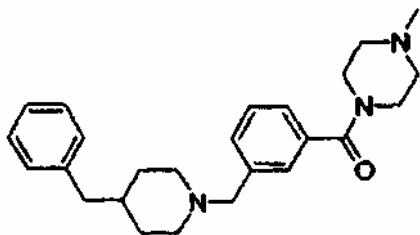


(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-(4-піперидин-1-ілметил-феніл)-метанон

Одержували зі сполуки Прикладу 15 та піперидину.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 7,35 (s, 4H), 3,79 (ушир, s, 2H), 3,48 (ушир, s, 2H), 3,45 (ушир, s, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,59 (ушир, s, 2H), 2,45 (ушир, s, 2H), 2,38 (ушир, s, 4H), 1,60-1,55 (m, 4H), 1,48-1,40 (m, 2H), 1,06 (d, $J=6,3\text{Гц}$, 6H).

Приклад 42

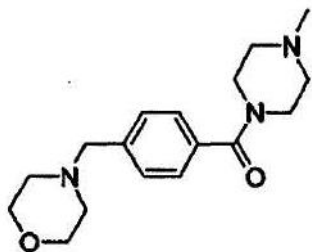


{3-(4-Бензил-піперидин-1-ілметил)-феніл}-1-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон

Одержували зі сполуки Прикладу 17 та 4-бензилпіперидину.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 7,37-7,10 (m, 9H), 3,80 (ушир, s, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,41 (ушир, s, 2H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,53 (d, J=7,0Гц, 2H), 2,47 (ушир, s, 2H), 2,33 (ушир, s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,90 (ddd, J=11,7,1,1,7,2,2Гц, 2H), 1,63-1,45 (m, 3H), 1,35-1,23 (m, 2H).

Приклад 43



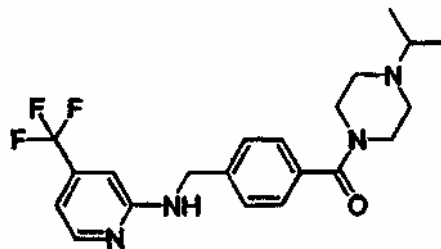
(4-Метил-піперазин-1-іл)-(4-морфолін-4-ілметил-феніл)-метанон дигідрохлорид

До розчину сполуки Прикладу 16 (60мг) та морфоліну (0,025мл) в DCM (5мл) додавали оцтову кислоту (0,015мл) та триацетоксиборогідрид натрію (83мг). Через 16 годин реакцію обробляли 1N NaOH (10мл) та екстрагували DCM (3×20мл). Органічні шари сушили (Na₂SO₄), концентрували при зниженому тиску, та хроматографією на силікагелі (4% 2М метанольний амоній/DCM) одержували вільний основний продукт. Цей продукт перетворювали на дигідрохлорид, використовуючи метанол та 2М HCl в ефірі, одержуючи білу тверду речовину (35мг).

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): 7,71 (d, J=7,8Гц, 2H), 7,62 (d, J=8,1Гц, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,07-4,03 (m, 2H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,80 (t, J=11,6Гц, 2H), 3,62-3,39 (m, 6H), 3,27-3,17 (m, 5H), 2,96 (s, 3H).

Сполуки з Прикладу 44 до Прикладу 62 були одержані аналогічно до методики Прикладу 43, використовуючи вказані карбонільні сполуки та аміни.

Приклад 44

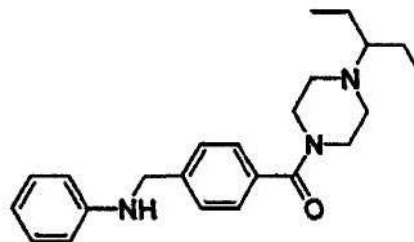


(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-(4-((4-трифторметил-піридин-2-іламіно)-метил)-феніл)-метанон дигідрохлорид

Одержували зі сполуки Прикладу 15 та 4-трифторметил-піридин-2-іламін.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): 8,08-8,06 (m, 1H), 7,58-7,45 (m, 4H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 4,76-4,70 (m, 2H), 3,58 (ушир, s, 6H), 3,25-3,23 (m, 2H), 1,41-1,30 (m, 7H).

Приклад 45

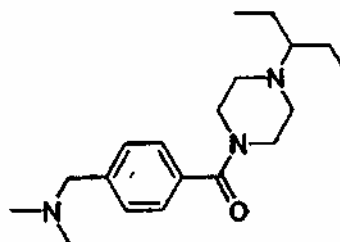


{4-(1-Етил-пропіл)-піперазин-1-іл}-(4-феніламінометил-феніл)-метанон дигідрохлорид

Одержували зі сполуки Прикладу 12 та аніліну.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃SODCD₃): 7,76-7,63 (m, 4H), 7,53-7,41 (tt, J=7,3, 6,6Гц, 2H), 7,03 (t, J=7,2Гц, 1H), 6,92 (dd, J=7,6, 1,1Гц, 2H), 5,60 (s, 1H), 4,66 (ушир, s, 2H), 4,47 (ушир, s, 1H), 4,05 (ушир, s, 2H), 3,70 (ушир, s, 2H), 2,90 (ушир, s, 2H), 2,76 (ушир, s, 2H), 1,84-1,70 (m, 2H), 1,68-1,55 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 6H).

Приклад 46

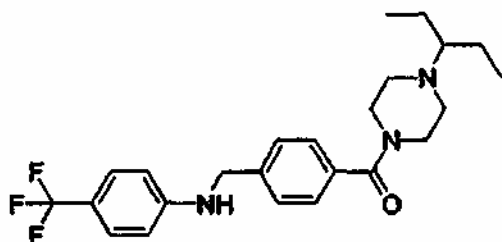


(4-Диметиламінометил-феніл)-(4-(1-етил-пропіл)-піперазин-1-іл)-метанон дигідрохлорид

Одержували зі сполуки Прикладу 12 та диметиламін гідрохлориду.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): 7,78-7,44 (m, 4H), 4,52 (ушир, s, 1H), 4,32-4,25 (m, 2H), 3,83-3,58 (m, 2H), 3,23-2,93 (m, 4H), 2,78-2,55 (m, 6H), 2,54-2,35 (m, 2H), 2,00-1,71 (m, 2H), 1,70-1,47 (m, 2H), 1,05-0,77 (m, 6H).

Приклад 47

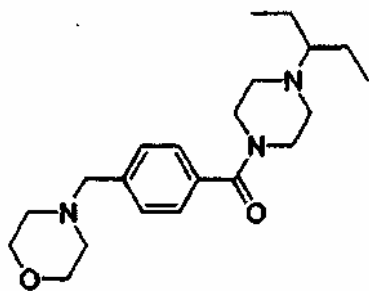


(4-(1-Етил-пропіл)-піперазин-1-іл)-{4-((4-трифторметил-феніламіно)-метил)-феніл}-метанон дигідрохлорид

Одержували зі сполуки Прикладу 12 та 4-трифторметиланіліну.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): 7,56-7,12 (m, 6H), 6,69-6,49 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,47-4,28 (m, 2H), 3,37-3,03 (m, 8H), 1,97-1,56 (m, 4H), 1,13-0,89 (m, 6H).

Приклад 48

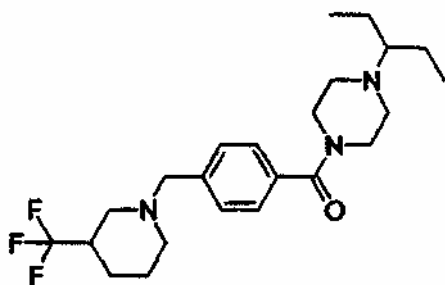


{4-(1-Етил-пропіл)-піперазин-1-іл}-(4-морфолін-4-ілметил-феніл)-метанон дигідрохлорид

Одержували зі сполуки Прикладу 12 та морфоліну.

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): 7,74 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,1Гц, 2H), 4,36 (d, J=4,8Гц, 2H), 4,00-3,67 (m, 10H), 3,52-3,41 (m, 2H), 3,25-3,18 (m, 2H), 3,11-2,99 (m, 3H), 1,97-1,80 (m, 2H), 1,69-1,52 (m, 2H), 0,96 (t, J=7,58Гц, 6H).

Приклад 49

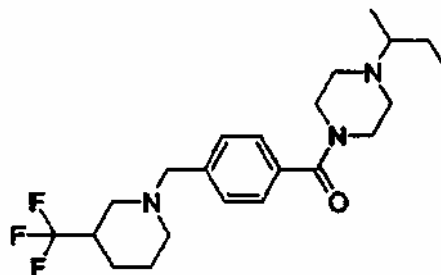


(4-(1-Етил-пропіл)-піперазин-1-іл)-{4-(3-трифторметил-піперидин-1-ілметил)-феніліметанон дигідрохлорид

Одержували зі сполуки Прикладу 12 та 3-трифторметилпіперидину.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): 7,72 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,64 (d, J=7,8, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,50-4,40 (m, 2H), 3,75-3,41 (m, 8H), 3,20-2,84 (m, 4H), 2,09 (m, 2H), 2,00-1,50 (m, 6H), 1,12- 1,02 (m, 6H).

Приклад 50

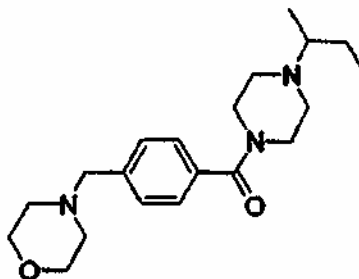


(4-втор-Бутил-піперазин-1-іл)-{4-(3-трифторметил-піперидин-1-ілметил)-феніл}-метанон дигідрохлорид

Одержували зі сполуки Прикладу 11 та 3-трифторметилпіперидину.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): 7,71 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,63 (d, J=8,1Гц, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,52-4,40 (m, 2H), 3,75-3,45 (m, 8H), 3,23-2,96 (m, 5H), 2,17-2,00 (ушир, m, 2H), 1,97-1,54 (m, 4H), 1,50-1,25 (m, 2H), 1,10- 0,98 (m, 3H).

Приклад 51

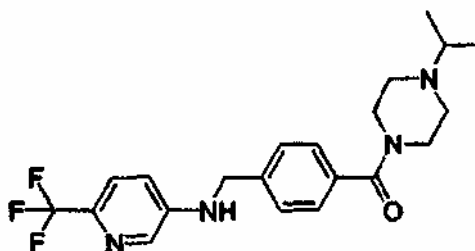


(4-втор-Бутил-піперазин-1-іл)-(4-морфолін-4-ілметил-феніл)-метанон дигідрохлорид

Одержували зі сполуки Прикладу 11 та морфоліну.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): 7,71-7,62 (m, 4H), 4,43 (s, 2H), 4,14-3,59 (m, 7H), 3,52-3,11 (m, ЮН), 2,02-1,88 (m, 1H), 1,68-1,49 (m, 1H), 1,38 (d, J=6,6Гц, 3H), 1,04 (t, J=7,3Гц, 3H).

Приклад 52

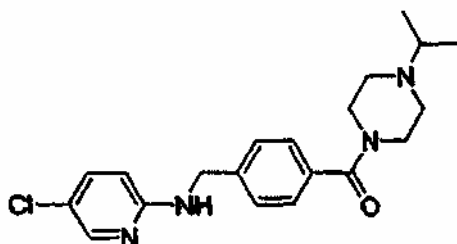


(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-{4-((6-трифторметил-піридин-3-іламіно)-метил)-феніл}-метанон дигідрохлорид

Одержували зі сполуки Прикладу 15 та 6-трифторметил-піридин-3-іламіну.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): 8,18-8,11 (m, 1H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,53-7,46 (m, 5H), 4,92-4,89 (m, 2H), 4,58-4,51 (m, 2H), 3,56-3,52 (m, 4H), 3,28-3,21 (m, 2H), 1,40-1,46 (m, 7H).

Приклад 53

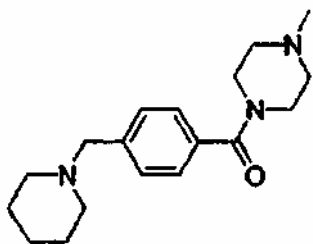


{4-((5-Хлор-піридин-2-іламіно)-метил)-феніл}-
(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)-метанон
дигідрохлорид

Одержували зі сполуки Прикладу 15 та 5-хлор-піридин-2-іламіну.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): 8,04 (d, J=2,5Гц, 1H), 7,38-7,33 (m, 5H), 6,32 (d, J=8,8Гц, 1H), 5,05 (t, J=5,6Гц, 1H), 4,52 (d, J=6,1Гц, 2H), 3,78 (ушир, s, 2H), 3,43. (ушир, s, 2H), 2,72 (m, 1 H), 2,58-2,44 (m, 4H), 1,04 (d, J=6,6Гц, 6H).

Приклад 54

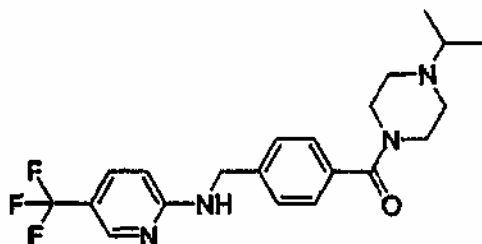


(4-Метил-піперазин-1-іл)-(4-піперидин-1-ілметил-феніл)-метанон дигідрохлорид

Одержували зі сполуки Прикладу 16 та піперидину.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): 7,68-7,60 (m, 4H), 4,36 (s, 2H), 3,73 (ушир, s, 2H), 3,52-3,46 (m, 4H), 3,25 (ушир, s, 4H), 3,00 (ушир, s, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,94-1,82 (m, 5H), 1,53 (ушир. s, 1H).

Приклад 55

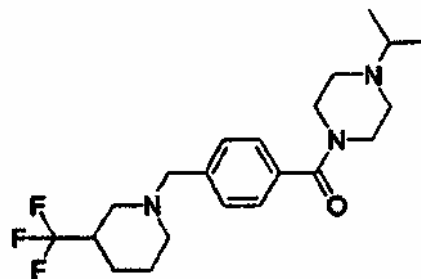


(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-(4-((5-трифторметил-піридин-2-іламіно)-метил)-феніл)-метанон дигідрохлорид

Одержували зі сполуки Прикладу 15 та 5-трифторметил-піридин-2-іламіну.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): 8,31 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,3Гц, 1H), 7,57 (s, 4H), 7,24 (d, J=9,6Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,60-3,46 (m, 6H), 3,24-3,21 (m, 2H), 1,41-1,40 (m, 7H).

Приклад 56

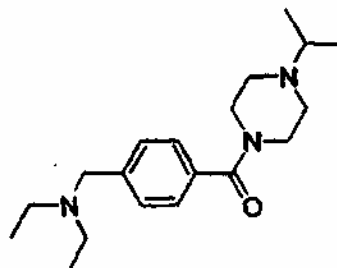


(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-(4-(3-трифторметил-піперидин-1-ілметил)-феніл)-метанон дигідрохлорид

Одержували зі сполуки Прикладу 15 та 3-трифторметил-піперидину.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): 7,74-7,64 (m, 4H), 4,88 (s, 2H), 4,52-4,41 (m, 2H), 3,70-3,50 (m, 6H), 3,26-3,13 (m, 4H), 3,07-2,92 (m, 2H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 1 H), 1,42-1,39 (m, 6H).

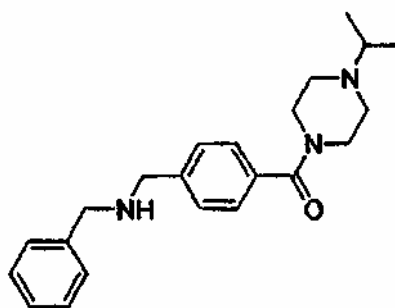
Приклад 57



(4-Діетиламінометил-феніл)-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)-метанон дигідрохлорид
Одержували зі сполуки Прикладу 15 та діетиламіну.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): 7,70-7,64 (m, 4H), 4,42 (s, 2H), 3,61-3,57 (m, 6H), 3,25-3,22 (m, 6H), 1,42-1,30 (m, 13H).

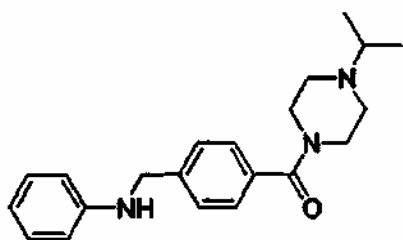
Приклад 58



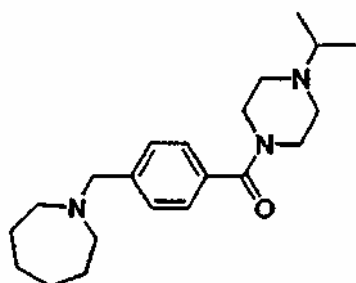
{4-(Бензиламіно-метил)-феніл}-
(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)-метанон дигідрохлорид

Одержували зі сполуки Прикладу 15 та бензиламіну.

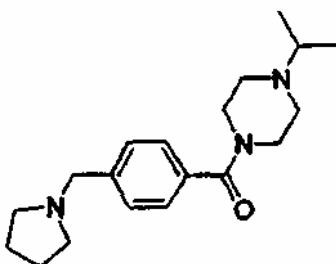
¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): 7,67-7,43 (m, 9H), 4,33 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,61-3,56 (m, 6H), 3,26-3,22 (m, 2H), 1,42-1,41 (d, J=6,6Гц, 7H).

Приклад 59

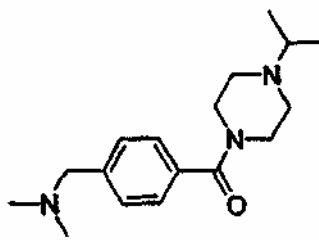
(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-(4-феніламінометил-феніл)-метанон дигідрохлорид
Одержували зі сполуки Прикладу 15 та аніліну.
¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): 7,57-7,54 (m, 7H), 7,47-7,44 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,62-3,52 (m, 6H), 3,25-3,19 (m, 2H), 1,42-1,41 (d, J=6,6Гц, 7H).

Приклад 60

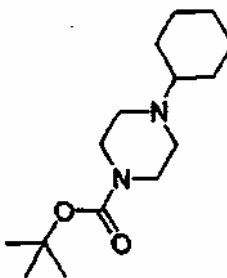
(4-Азепан-1-ілметил-феніл)-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)-метанон дигідрохлорид
Одержували зі сполуки Прикладу 15 та азепану.
¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): 7,69 (d, J=8,2Гц, 2H), 7,63 (d, J=8,1Гц, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,60-3,43 (m, 8H), 3,23-3,20 (m, 4H), 1,97-1,90 (m, 4H), 1,79-1,73 (m, 4H), 1,42-1,46 (d, J=6,6Гц, 7H).

Приклад 61

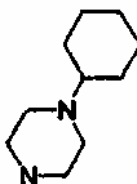
(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-(4-піролідин-1-ілметил-феніл)-метанон дигідрохлорид
Одержували зі сполуки Прикладу 15 та піролідину.
¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): 7,69 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,63 (d, J=8,2Гц, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,61-3,51 (m, 8H), 3,25-3,20 (m, 4H), 2,22-2,18 (m, 2H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,42 (d, J=6,6Гц, 7H).

Приклад 62

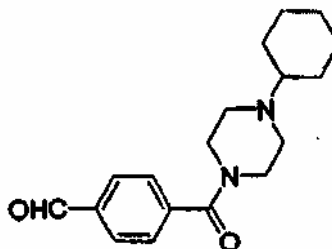
(4-Диметиламінометил-феніл)-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)-метанон дигідрохлорид
Одержували зі сполуки Прикладу 15 та диметиламін гідрохлориду.
¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): 7,66 (ушир, s, 4H), 4,40 (s, 2H), 3,65-3,54 (m, 4H), 3,26-3,20 (m, 4H), 2,89 (ушир, s, 6H), 1,41 (d, J=6,6Гц, 7H).

Приклад 63

трет-Бутиловий ефір 4-циклогексил-піперазин-1-карбоної кислоти
Одержували аналогічно Прикладу 1 з трет-бутилового ефіру піперазин-1-карбоної кислоти та циклогексанону.

Приклад 64

1-Циклогексил-піперазин дигідрохлорид
Одержували аналогічно Прикладу 6 зі сполуки Прикладу 63.

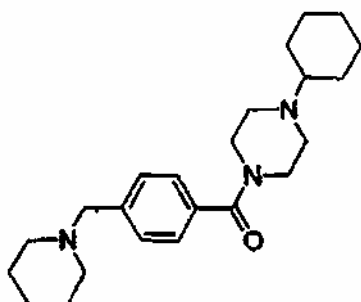
Приклад 65

4-(4-Циклогексил-піперазин-1-карбоніл)-бензальдегід
Одержували аналогічно Прикладу 11 зі сполуки Прикладу 64.

Сполуки з Прикладу 66 до Прикладу 72 були одержані аналогічно до методики Прикладу 20,

використовуючи вказані карбонільні сполуки та аміни.

Приклад 66

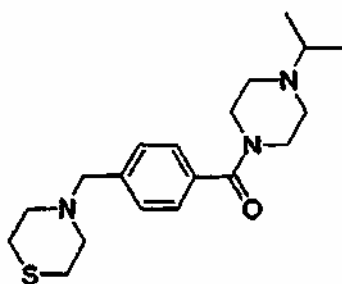


(4-Циклогексил-піперазин-1-іл)-(4-піперидин-1-ілметил-феніл)-метанон

Одержували зі сполуки Прикладу 65 та піперидину.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 7,35 (s, 4H), 3,78 (ушир, s, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,44 (ушир, s, 2H), 2,64-2,51 (m, 4H), 2,37 (ушир, s, 2H), 2,30-2,29 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 4H), 1,65-1,55 (m, 7H), 1,45-1,44 (m, 2H), 1,24-1,19 (m, 4H).

Приклад 67

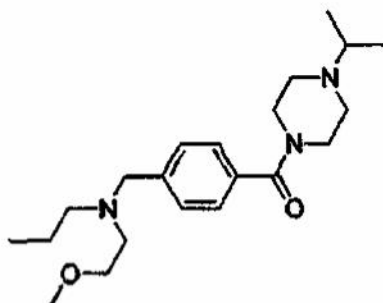


(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-(4-тіоморфолін-4-ілметил-феніл)-метанон

Одержували зі сполуки Прикладу 15 та тіоморфоліну.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 7,40-7,30 (m, 4H), 3,90-3,68 (ушир, m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,49-3,37 (ушир, m, 2H), 2,81-2,63 (m, 9H), 2,63-2,52 (ушир, m, 2H), 2,51-2,35 (ушир, m, 2H), 1,05 (d, J=6,5Гц, 6H).

Приклад 68



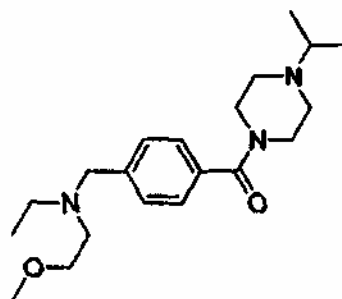
(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-(4-[(2-метокси-етил)-пропіл-аміно]-метил)-феніл)-метанон

Одержували зі сполуки Прикладу 15 та (2-метокси-етил)-пропіл-аміну.

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 7,41-7,34 (m, 4H), 3,79 (ушир, s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,51-3,46 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 2,76-2,71 (m, 1H), 2,69-2,65 (m, 2H),

2,53 (ушир, s, 2H), 2,46-2,43 (m, 4H), 1,67 (ушир, s, 1H), 1,53-1,46 (m, 2H), 1,06 (d, J=6,5Гц, 6H), 0,868 (t, J=7,3Гц, 3H).

Приклад 69



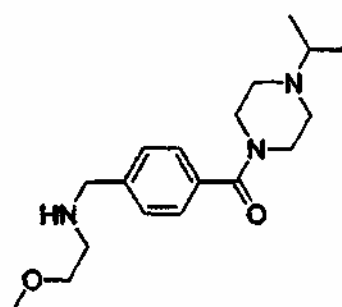
A

(4-[[Етил-(2-метокси-етил)-аміно]-метил]-феніл)-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)-метанон

Одержували зі сполуки Прикладу 15 та (2-метокси-етил)-етил-аміну.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 7,42-7,31 (m, 4H), 3,79 (ушир, s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,53-3,45 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 2,76-2,71 (m, 1H), 2,69-2,67 (m, 2H), 2,60-2,56 (m, 4H), 2,46 (s, 2H), 1,62 (ушир, s, 1H), 1,11-1,01 (m, 8H).

Приклад 70

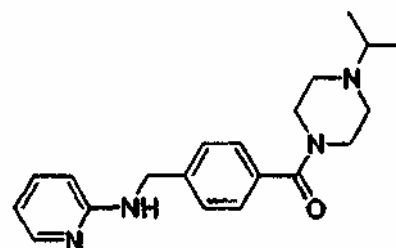


(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-(4-[(2-метокси-етиламіно)-метил1-феніл]-метанон

Одержували зі сполуки Прикладу 15 та (2-метокси-етил)-аміну.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 7,36 (m, 4H), 3,84 (s, 2H), 3,75 (ушир, s, 2H), 3,53-3,51 (m, 2H), 3,42 (ушир, s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,81-2,79 (m, 2H), 2,77-2,74 (m, 1H), 2,62 (ушир, s, 2H), 2,42 (ушир, s, 2H), 1,70 (ушир, s, 1H), 1,05 (d, J=6,5Гц, 6H).

Приклад 71



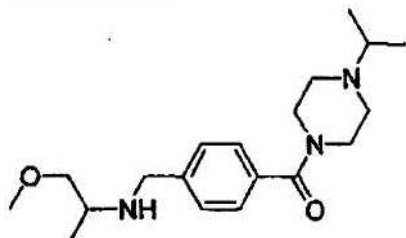
(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-[4-(піридин-2-іламінометил)-феніл]-метанон

Одержували зі сполуки Прикладу 15 та 2-амінопіридину.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 8,16-8,10 (m, 1H), 7,46-7,36 (m, 5H), 6,65-6,59 (m, 1H), 6,42-6,36 (m,

1H), 5,04 (t, J=6,1Гц, 1 H), 4,57 (d, J=5,9Гц, 2H), 3,91-3,68 (ушир, m, 2H), 3,56-3,36 (ушир, m, 2H), 2,80-2,67 (m, 1H, 2,69-2,54 (ушир, m, 2H), 2,53-2,34 (ушир, m, 2H), 1,07(d,J=6,6Гц, 6H).

Приклад 72



(4-Ізопропіл-піперазин-1-іл)-(4-[(2-метокси-1-метил-етиламіно)-метил]-феніл)-метанон

Одержували зі сполуки прикладу 15 та 2-метокси-1-метил-етиламіну.

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 7,35-7,38 (m, 4H), 3,89 (d, J=13,3,1H), 3,82-3,75 (m, 3H), 3,45 (ушир, s, 2H), 3,43-3,32 (m, 4H), 3,28-3,25 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,75-2,58 (m, 1H), 2,65-2,20 (m, 5H), 1,06-1,04 (m, 9H).

біологічні способи

In vitro

Трансфекція клітин з людським рецептором гістаміну

10см чашках для культивування клітин тканини з моношаром, що зливається, SK-N-MC клітини розщеплювали протягом двох днів до трансфекції. Використовуючи стерильну методику, середовище видаляли та клітини відокремлювали з чашки додаванням трипсину. П'яту частину клітин потім розміщували на нову 10см чашку. Клітини вирощували в 37°C інкубаторі з 5% CO₂ в мінімальному основному середовищі Eagle з 10% ембріональної бичачої сироватки. Через два дні зливалось приблизно 80% клітин. Їх видаляли з чашки з трипсином та гранулювали в клінічній центрифугі. Потім пілюлю ресуспендували в 400мкл в повному середовищі та переміщали в електропораційну кювету з інтервалом 0,4см між електродами. До клітин додавали один мікрограм надспірального H₃ рецептора cDNA та перемішували. Напруга для електропорації була встановлена 0,25кВ, ємність була встановлена 960мкФ. Після електропорації клітини розбавляли в 10мл повного середовища та наносили на чотири 10см чашки. Через мінливість в ефективності електропорації, наносили чотири різні концентрації клітин. Були використані співвідношення: 1:20, 1:10, 1:5, із залишком клітин, що були додані до четвертої чашки. Клітинам дозволяли відновитися протягом 24 годин перед додаванням селективного середовища (повне середовище з 600мкг/мл G418). Через 10 днів чашки проаналізували для колоній клітин, що вижили. Використовували чашки з ямко-ізолюваними колоніями. Клітини з індивідуальних колоній були ізолювані та досліджені. Використовували SK-N-MC клітини, оскільки вони дають ефективне зв'язування для інгібування аденілатциклази. Клони, які надали найміцніше інгібування аденілатциклази у відповідь на

гістамін, були використані для подальшого вивчення.

³H}-N-метилгістамін зв'язування

Клітинний осад після центрифугування SK-N-MC клітин, експресуючих H₃ рецептор гістаміну, гомогенізували в 20мМ TrisHCl/0,5мМ EDTA. Надосадову рідину з 800г спіну збирали, рецентрифугували в 30000g протягом 30 хвилин. Осад після центрифугування повторно гомогенізували в 50мМ Tris/5мМ EDTA (pH7,4). Мембрани інкубували з 0,8нМ ³H}-N-метилгістаміном плюс/мінус тестовими сполуками протягом 45 хвилин при 25°C та збирали клітини швидким фільтруванням через GF/C скляні волокнисті фільтри (попередньо оброблені 0,3% поліетиленіміну), потім чотири рази промивали крижаним буфером. Фільтри сушили, додавали до 4 мл коктейлю для сцинтиляції, та потім визначали на рідинному сцинтиляційному лічильнику. Неспецифічне зв'язування визначали з 10мкМ гістаміну. Значення рK_i були розраховані, базуючись на K_d 800рМ та концентрації лігандів ({L}) 800рМ, за формулою:

$$K_i = (IC_{50}) / (1 + ({L}) / (K_d))$$

Значення K_i прикладів сполук за даним винаходом наведено в таблиці нижче:

Приклад	K _i (нМ)	Приклад	K _i (нМ)
20	2,0	45	54
21	2,0	46	2,0
22	2,0	47	81
23	0,9	48	1
24	1,5	49	4
25	1,0	50	30
26	0,9	51	2
27	0,4	52	14
28	0,9	53	30
29	38	54	24
30	18	55	49
31	630	56	1,0
32	130	57	6,0
33	52	58	3,0
34	68	59	23
35	18	60	1,0
36	12	61	1,0
37	9	62	5,0
38	180	66	1
39	35	67	2
40	3,0	68	2
41	0,7	69	3
42	800	70	2
43	22	71	4
44	85	72	3

F. Інші Втілення

Особливості та переваги винаходу будуть очевидні фахівцю в даній галузі техніки, зважаючи на обговорення, приклади, втілення та формулу, що відносяться до даного винаходу. Винахід також пропонує варіанти та адаптації, що базуються на розкритті в даній заявці та відносяться до основних характеристик та переваг винаходу, та знаходяться в межах здібностей фахівця в даній галузі техніки.