



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 83187

(13) C2

(51) МПК (2006) C07D 241/26 (2006.01)  
C07D 295/02 (2006.01) C07D 241/44 (2006.01)  
A61K 31/495 C07D 295/03 (2006.01)  
A61K 31/496 C07D 295/033 (2006.01)  
A61K 31/498 C07D 295/06 (2006.01)  
A61K 31/4985 C07D 295/073 (2006.01)  
A61K 31/501 C07D 295/08 (2006.01)  
A61P 1/04 (2006.01) C07D 295/092 (2006.01)  
A61P 3/04 (2006.01) C07D 295/096 (2006.01)  
A61P 3/10 (2006.01) C07D 295/10 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01) C07D 295/112 (2006.01)  
A61P 27/16 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)  
A61P 37/08 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)  
A61P 43/00 C07D 491/04 (2006.01)  
C07D 213/74 (2006.01) C07D 491/056 (2006.01)  
C07D 213/82 (2006.01)  
C07D 215/38 (2006.01)  
C07D 215/46 (2006.01)  
C07D 237/20 (2006.01)

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

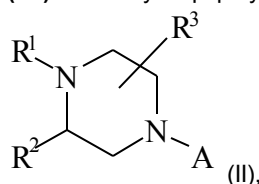
(54) АРИЛ- ТА ГЕТЕРОАРИЛПІПЕРАЗИНИ

1

2

(21) 20040705946  
(22) 05.02.2003  
(86) PCT/DK03/00071, 05.02.2003  
(31) 60/356,630  
(32) 08.02.2002  
(33) US  
(31) 60/399,304  
(32) 26.07.2002  
(33) US  
(31) PA 2002 00168  
(32) 05.02.2002  
(33) DK  
(31) PA 2002 01142  
(32) 26.07.2002  
(33) DK  
(46) 25.06.2008, Бюл.№ 12, 2008 р.  
(72) ХОЛЬВЕГ РОЛЬФ, DE/DK, ДЬОРВАЛЬД ФЛО-  
РЕНЦІО ЗАРАГОЗА, DE/DK, СТЕФЕНСЕН ХЕНРІК,  
ПЕТТЕРССОН ІНГРІД, SE/DK, ПЕШКЕ БЕРНД,  
DE/DK  
(73) НОВО НОРДІСК А/С  
(56) Database Zcalpus, STN. accession  
No.1999:729780  
Database Zcalpus, STN. accession No. 1969:20015  
Database Zcalpus, STN. accession No. 1969:106472  
Database Zcalpus, STN. accession No. 1990:552359  
Database Zcalpus, STN. accession No. 1994:191665  
Database Zcalpus, STN. accession No. 1991:400232  
WO 0164645; 07-09-2001

WO 0144201; 21-06-2001  
WO 0066578; 09-11-2000  
WO 9827081; 25-06-1998  
WO 9702245; 23-01-1997  
AU 639529; 29-07-1993  
EP 0385237; 05-09-1990  
EP 0236140; 09-09-1987  
EP 0177392; 04-09-1986  
DE 2609746; 14-10-1976  
DE 3803860; 17-08-1989  
US 3309370; 14-03-1967  
GB 753166; 18-07-1956  
US 2993899; 25-07-1961  
EP 1020445; 19-07-2000  
Database Zcalpus, STN. accession No. 1999:729780  
Database Zcalpus, STN. accession No. 1994:191665  
Database Zcalpus, STN. accession No. 1991:400232  
Database Zcalpus, STN. accession No. 1990:552359  
Database Zcalpus, STN. accession No. 1969:106472  
Database Zcalpus, STN. accession No. 1969:20015  
(57) 1. Сполука формули (II):

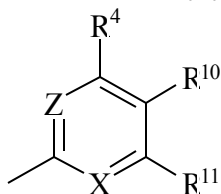


де  
R<sup>2</sup> є воднем або C<sub>1-4</sub>-алкілом,

(19) UA (11) 83187 (13) C2

$R^1$  представляє

- розгалужений  $C_{4-6}$ -алкіл, розгалужений  $C_{4-6}$ -алкеніл або розгалужений  $C_{4-6}$ -алкініл за умови, що  $R^1$  не є ізобутилом,
  - $C_{3-5}$ -циклоалкіл,  $C_{3-7}$ -циклоалкеніл або  $C_{3-6}$ -циклоалкеніл- $C_{1-3}$ -алкіл,
- А представляє групу формули:



$R^3$  є воднем, галогеном, гідрокси, трифторометиллом, трифторометоксис,  $C_{1-10}$ -алкілом,  $C_{2-10}$ -алкенілом,  $C_{3-8}$ -циклоалкілом,  $C_{1-6}$ -алкокси, арилом, арил- $C_{1-6}$ -алкілом, аміно,  $C_{1-6}$ -алкіламіно, ді- $C_{1-6}$ -алкіламіно,  $C_{3-8}$ -циклоалкілом,  $C_{3-8}$ -циклоалкілокси, ціано, нітро,  $C_{1-6}$ -алкілсульфанілом або  $C_{1-6}$ -алкілсульфонілом, Z та X незалежно представляють  $-N=$ ,  $-C(H)=$ ,  $-C(F)=$ ,  $-C(Cl)=$ ,  $-C(CN)=$  або  $-C(CF_3)=$ , за умови, що один з Z та X являє собою  $-N=$ ,  $R^4$ ,  $R^{10}$  та  $R^{11}$  незалежно представляють

- водень, галоген, гідрокси, трифторометил, трифторометоксис,  $-SCF_3$ , аміно, ціано, нітро або  $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ ,
- $C_{1-10}$ -алкіл,  $C_{2-10}$ -алкеніл,  $C_{3-8}$ -циклоалкіл,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{3-8}$ -циклоалкіл- $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{1-6}$ -алкіламіно, ді- $C_{1-6}$ -алкіламіно,  $C_{3-8}$ -циклоалкілокси,  $C_{1-6}$ -алкілсульфаніл,  $C_{1-6}$ -алкілсульфоніл,  $C_{2-10}$ -алканойл,  $C_{4-9}$ -циклоалканойл або  $C_{4-9}$ -гетероциклоалканойл, кожен з яких необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж  $R^{16}$ ,
- арил, арил- $C_{1-6}$ -алкіл, арил- $C_{1-6}$ -алкокси, кожен з яких необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж  $R^{17}$ ,
- аройл, арилокси або ариламіно, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж  $R^{18}$ ,
- за умови, що  $R^4$ ,  $R^{10}$  та  $R^{11}$  є відмінними від імідазолілу,  $R^{14}$  та  $R^{15}$  незалежно є воднем,  $C_{1-6}$ -алкілом, арил- $C_{1-6}$ -алкілом, або  $R^{14}$  та  $R^{15}$  разом можуть утворювати  $C_{3-6}$ -алкіленовий місток,  $R^{16}$  є незалежно вибраним з-поміж арилу,  $C_{3-8}$ -циклоалкілу, галогену, трифторометилу, трифторометоксис,  $NR^{19}R^{20}$  та  $C_{1-6}$ -алкокси,  $R^{17}$  є незалежно вибраним з-поміж галогену, гідрокси, трифторометилу, трифторометоксис,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{1-6}$ -алкілу, аміно,  $C_{1-6}$ -алкілсульфонілу,  $C_{1-6}$ -алкіламіно, ді- $C_{1-6}$ -алкіламіно, ціано, арилу та  $C_{3-8}$ -циклоалкілу,  $R^{18}$  є незалежно вибраним з-поміж арилу,  $C_{1-10}$ -алкілу,  $C_{3-8}$ -циклоалкілу, галогену, трифторометилу, трифторометоксис,  $C_{1-6}$ -алкокси, ціано, аміно,  $C_{1-6}$ -алкіламіно, ді- $C_{1-6}$ -алкіламіно та гідрокси,  $R^{19}$  та  $R^{20}$  незалежно є воднем або  $C_{1-6}$ -алкілом,  $R^{19}$  та  $R^{20}$  разом можуть утворювати  $C_{3-6}$ -алкіленовий місток,

а також будь-яка її діастереомерна, енантіомерна або таутомерна форма, включаючи їх суміші, або її фармацевтично прийнятна сіль.

- Сполука за п. 1, у якій  $R^1$  є розгалуженим  $C_{4-6}$ -алкілом або  $C_{3-5}$ -циклоалкілом.
- Сполука за п. 2, у якій  $R^1$  є 1,1-(диметил)пропілом, 1-етилпропілом, циклопропілом, циклобутилом або циклопентилом.
- Сполука за п. 0, у якій  $R^1$  є 1-етилпропілом, циклопропілом або циклопентилом.
- Сполука за п. 1, у якій  $R^1$  є розгалуженим  $C_{4-6}$ -алкілом або  $C_{3-5}$ -циклоалкілом.
- Сполука за п. 0, у якій  $R^1$  є 1-етилпропілом, циклопропілом або циклопентилом.
- Сполука за будь-яким з пп. 1-0, у якій Z є  $-C(H)=$ ,  $-N=$  або  $-C(F)=$ .
- Сполука за п. 0, у якій Z є  $-C(H)=$  або  $-N=$ .
- Сполука за п. 0, у якій Z є  $-C(H)=$ .
- Сполука за п. 0, у якій Z є  $-N=$ .
- Сполука за будь-яким з пп. 1-0, у якій X є  $-C(H)=$ ,  $-N=$ , або  $-C(F)=$ .
- Сполука за п. 0, у якій Z є  $-C(H)=$  або  $-N=$ .
- Сполука за п. 0, у якій Z є  $-C(H)=$ .
- Сполука за п. 0, у якій Z є  $-N=$ .
- Сполука за будь-яким з пп. 1-0, у якій  $R^2$  є воднем.
- Сполука за будь-яким з пп. 1-0, у якій  $R^2$  є  $C_{1-4}$ -алкілом.
- Сполука за п. 0, у якій  $R^2$  є метилом або етилом.
- Сполука за будь-яким з пп. 1-0, у якій  $R^3$  є воднем, галогеном, гідрокси, трифторометиллом, трифторометоксис,  $C_{1-10}$ -алкілом,  $C_{1-6}$ -алкокси, арилом, арил- $C_{1-6}$ -алкілом, аміно,  $C_{3-8}$ -циклоалкілом,  $C_{3-8}$ -циклоалкілокси, ціано або нітро.
- Сполука за п. 0, у якій  $R^3$  є воднем, галогеном, гідрокси, трифторометиллом,  $C_{1-10}$ -алкілом,  $C_{1-6}$ -алкокси, ціано або нітро.
- Сполука за п. 0, у якій  $R^3$  є воднем, галогеном, гідрокси, трифторометиллом,  $C_{1-6}$ -алкілом або ціано.
- Сполука за п. 0, у якій  $R^3$  є воднем, галогеном або  $C_{1-6}$ -алкілом.
- Сполука за п. 0, у якій  $R^3$  є воднем або метилом.
- Сполука за будь-яким з пп. 1-0, у якій  $R^{14}$  та  $R^{15}$  незалежно є метилом, етилом або бензилом.
- Сполука за будь-яким з пп. 1-0, у якій  $R^{16}$  є галогеном, трифторометиллом, трифторометоксис та  $C_{1-6}$ -алкокси.
- Сполука за будь-яким з пп. 1-0, у якій  $R^{17}$  є галогеном, гідрокси, трифторометиллом,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{1-6}$ -алкілом,  $C_{1-6}$ -алкілсульфонілом або ціано.
- Сполука за п. 0, у якій  $R^{17}$  є галогеном, трифторометиллом,  $C_{1-6}$ -алкокси або  $C_{1-6}$ -алкілсульфонілом.
- Сполука за будь-яким з пп. 1-0, у якій  $R^{18}$  є  $C_{1-10}$ -алкілом, галогеном, трифторометиллом,  $C_{1-6}$ -алкокси, ціано, аміно та гідрокси.
- Сполука за п. 0, у якій  $R^{18}$  є галогеном,  $C_{1-6}$ -алкокси та гідрокси.
- Фармацевтична композиція, яка містить як активний інгредієнт принаймні одну сполуку за будь-яким з пп. 1 по 0 разом з одним або кількома фар-

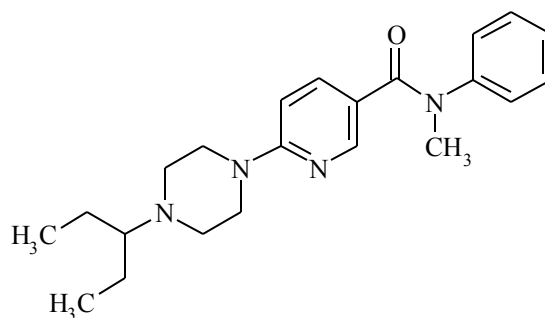
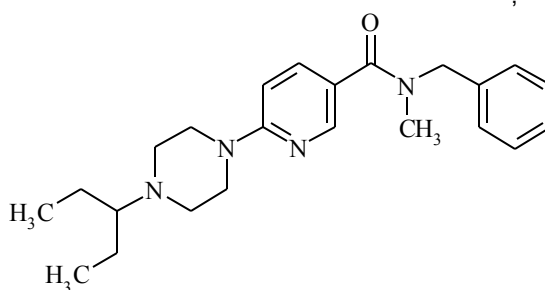
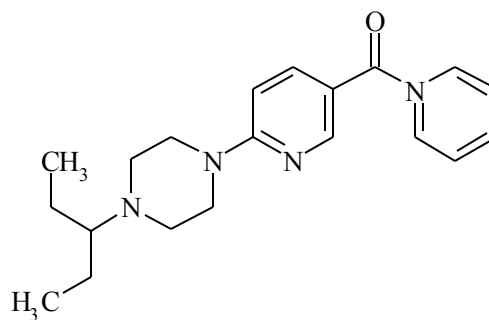
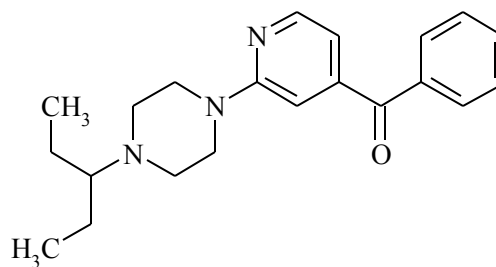
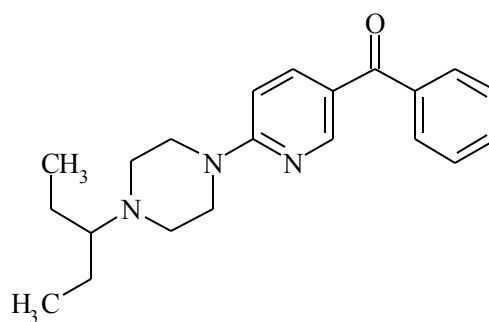
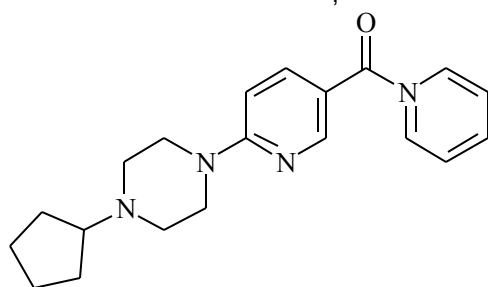
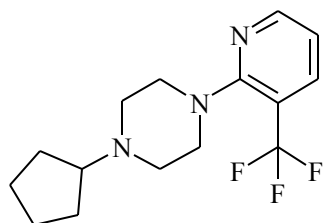
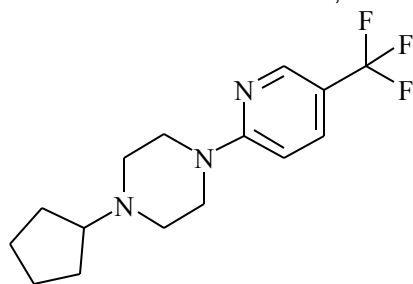
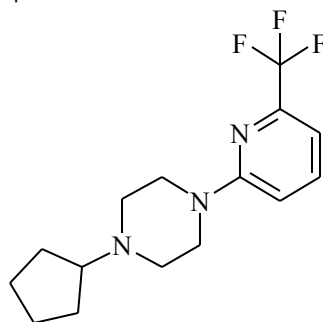
мацевтично прийнятними носіями або наповнювачами.

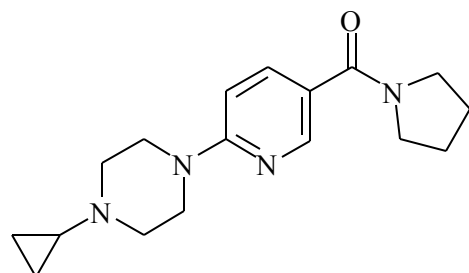
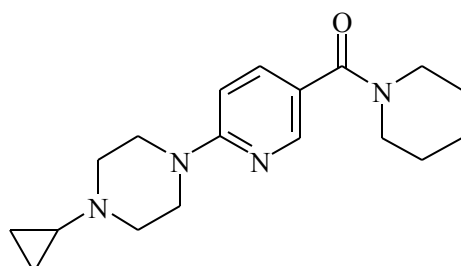
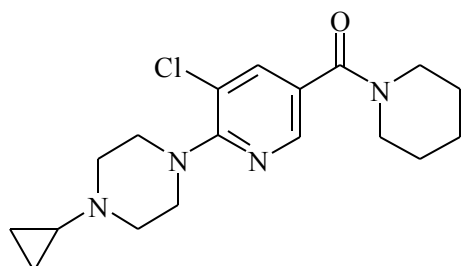
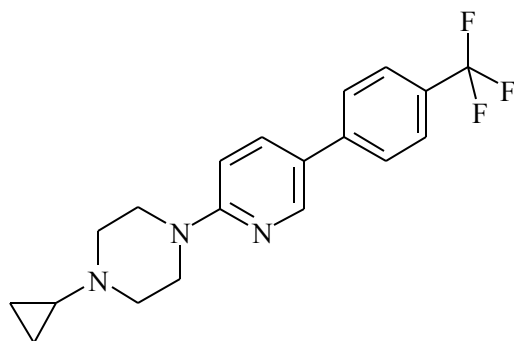
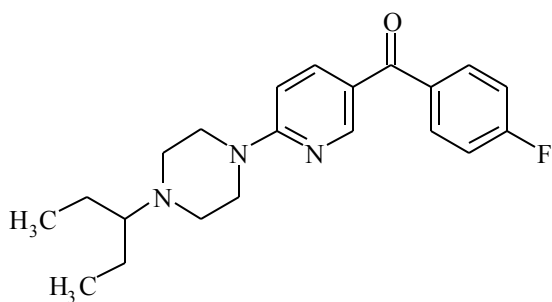
30. Фармацевтична композиція за п. 29, представлена у одиничній дозованій формі, яка містить від приблизно 0,05 мг до приблизно 1000 мг сполуки.

31. Фармацевтична композиція за п. 30, що містить від приблизно 0,1 мг до приблизно 500 мг сполуки.

32. Фармацевтична композиція за п. 31, що містить від приблизно 0,5 мг до приблизно 200 мг сполуки.

33. Сполука за п. 1, де сполука вибрана з групи, що включає:





а також будь-яка її діастереомерна, енантіомерна або таутомерна форма, включаючи їх суміші, або її фармацевтично прийнятна сіль.

34. Фармацевтична композиція, яка містить як активний інгредієнт принаймні одну сполуку за п. 33 разом з одним або кількома фармацевтично прийнятними носіями або наповнювачами.

35. Фармацевтична композиція за п. 34, представлена у одиничній дозованій формі, яка містить від приблизно 0,05 мг до приблизно 1000 мг сполуки.

36. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-0, 33 для одержання фармацевтичної композиції для лікування хвороб та порушень, при яких інгібування гістамінового H3-рецептора має сприятливий вплив.

37. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-0, 33 для одержання фармацевтичної композиції, яка має антагоністичну активність у відношенні гістаміну H3 або зворотно-агоністичну активність у відношенні гістаміну H3.

38. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-0, 33 для одержання фармацевтичної композиції для зниження ваги.

39. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-0, 33 для одержання фармацевтичної композиції для лікування надмірної ваги або ожиріння.

40. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-0, 33 для одержання фармацевтичної композиції для зниження апетиту або для викликання відчуття насичення.

41. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-0, 33 для одержання фармацевтичної композиції для профілактики та/або лікування порушень та хвороб, пов'язаних з надмірною вагою або ожирінням.

42. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 0-0, 33 для одержання фармацевтичної композиції для профілактики та/або лікування порушень харчування, таких як булімія та надмірне споживання їжі.

43. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-0, 33 для одержання фармацевтичної композиції для лікування порушення толерантності до глюкози (IGT).

44. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-0, 33 для одержання фармацевтичної композиції для лікування діабету 2-го типу.

45. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-0, 33 для одержання фармацевтичної композиції для затримки або запобігання прогресуванню від IGT до діабету 2-го типу.

46. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-0, 33 для одержання фармацевтичної композиції для затримки або запобігання прогресуванню інсуліно-незалежного діабету 2-го типу до інсулінозалежного діабету 2-го типу.

47. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-0, 33 для одержання фармацевтичної композиції для лікування хвороб та порушень, при яких стимуляція гістамінового H3-рецептора має сприятливий вплив.

48. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-0, 33 для одержання фармацевтичної композиції, яка має агоністичну активність у відношенні гістаміну H3.

49. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-0, 33 для одержання фармацевтичної композиції для лікування алергічних ринітів, виразки або анорексії.

50. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-0, 33 для одержання фармацевтичної композиції для лікування хвороби Альцгеймера, нарколепсії або порушень, пов'язаних з дефіцитом уваги.

51. Спосіб лікування порушень або хвороб, пов'язаних з гістаміновим H3-рецептором, де спосіб включає введення суб'єктові, який цього по-

требує, ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-0, 33 або фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 29-32, 34, 35.

52. Спосіб за п. 0, у якому ефективна кількість сполуки становить від приблизно 0,05 мг до приблизно 2000 мг на день.

53. Спосіб за п. 52, у якому ефективна кількість сполуки становить від приблизно 0,1 мг до приблизно 1000 мг на день.

54. Спосіб за п. 53, у якому ефективна кількість сполуки становить від приблизно 0,5 мг до приблизно 500 мг на день.

Даний винахід стосується нових арил- та гетероарилпіперазинів, застосування цих сполук як фармацевтичних композицій, фармацевтичних композицій, які включають ці сполуки, та способу лікування з застосуванням цих сполук та композицій. Дані сполуки виявляють високу і селективну спорідненість зв'язування з гістаміновим H<sub>3</sub>-рецептором, вказуючи на антагоністичну, зворотно-агоністичну або агоністичну активність стосовно гістамінового H<sub>3</sub>-рецептора. З результатів сполуки є корисними для лікування хвороб та порушень, пов'язаних з гістаміновим H<sub>3</sub>-рецептором.

Про існування гістамінового H<sub>3</sub>-рецептора відомо кілька років, і цей рецептор нині викликає інтерес у зв'язку з розробкою нових медикаментів. Нещодавно було клоновано гістаміновий H<sub>3</sub>-рецептор людини. Гістаміновий H<sub>3</sub>-рецептор є пресинаптичним ауто рецептором, який міститься і в центральній, і в периферичній нервовій системі, шкірі та органах, таких як легені, кишечник, можливо, селезінка та шлунково-кишковий тракт. Нещодавно отримані дані свідчать, що H<sub>3</sub>-рецептор виявляє характерну конститутивну активність *in vitro*, а також *in vivo* (наприклад, він є активним за відсутності агоніста. Сполуки, які діють як зворотні агоністи, можуть інгібувати цю активність. Було виявлено, що гістаміновий H<sub>3</sub>-рецептор регулює вивільнення гістаміну, а також інших нейротрансмітерів, таких як серотонін та ацетилхолін. Таким чином, можливо, що антагоніст або зворотний агоніст гістамінового H<sub>3</sub>-рецептора посилює вивільнення цих нейротрансмітерів у мозку. Агоніст гістамінового H<sub>3</sub>-рецептора, навпаки, веде до інгібування біосинтезу гістаміну та інгібування вивільнення гістаміну, а також інших нейротрансмітерів, таких як серотонін та ацетилхолін. Ці дані вказують на те, що агоністи, зворотні агоністи та антагоністи гістамінового H<sub>3</sub>-рецептора можуть бути важливими посередниками неврональної активності. Відповідним чином, гістаміновий H<sub>3</sub>-рецептор є важливим об'єктом для нових терапевтичних засобів.

Сполуки, подібні до сполук даного винаходу, раніше вже описувалися. Пор. J. Med. Chem. 1999, 42, 336, J. Med. Chem. 1992, 35, 2369, DE 2804096, J. Org. Chem. 1996, 61, 3849, Bull. Soc. Chim. Fr. 1969, 319, WO 00/66578, WO 99/21845, та J. Med. Chem. 1968, 11(6), 1144-1150. Однак, у цих джерелах не описується і не вказується на те, що ці сполуки можуть мати антагоністичну або агоністичну активність стосовно гістамінового H<sub>3</sub>-рецептора.

У деяких публікаціях описано одержання та застосування агоністів та антагоністів гістаміну H<sub>3</sub>. Більшість із них є похідними імідазолу. Однак, не-

щодавно було описано деякі ліганди гістамінового H<sub>3</sub>-рецептора без імідазолу [Див., наприклад, Linney et al., J. Med. Chem. 2000, 43, 2362-2370; US 6,316,475, WO 01/66534 та WO 01/74810]. Щоправда, за структурою ці сполуки відрізняються від даних сполук.

Враховуючи інтерес серед спеціалістів до агоністів, зворотних агоністів та антагоністів гістамінового H<sub>3</sub>-рецептора, нові сполуки, які взаємодіють з гістаміновим H<sub>3</sub>-рецептором, могли б зробити дуже потрібний внесок у розвиток даної галузі. Даний винахід забезпечує такий внесок у розвиток даної галузі на основі виявлення того факту, що новий клас арил- та гетероарилпіперазинів має високу і специфічну спорідненість з гістаміновим H<sub>3</sub>-рецептором.

Завдяки їхній взаємодії з гістаміновим H<sub>3</sub>-рецептором, дані сполуки є корисними у лікуванні багатьох станів та порушень, при яких сприятливою є взаємодія з гістаміновим H<sub>3</sub>-рецептором. Таким чином, ці сполуки можуть знайти застосування, наприклад, у лікуванні від хвороб центральної нервової системи, периферичної нервової системи, серцево-судинної системи, легеневої системи, шлунково-кишкової системи та ендокринної системи.

У представлених авторами структурних формулах і в усьому даному описі нижче зазначені терміни мають такі значення:

Термін "галоген" означає F, Cl, Br або I.

Вжитий авторами термін "алкіл" представляє насичену, розгалужену або лінійну вуглеводневу групу, яка має вказану кількість атомів вуглецю. Таким чином, вжиті авторами терміни "C<sub>1-3</sub>-алкіл", "C<sub>1-8</sub>-алкіл" та "C<sub>1-10</sub>-алкіл" представляють насичені, розгалужені або лінійні вуглеводневі групи, які мають від 1 до 3 атомів вуглецю, від 1 до 8 атомів вуглецю від 1 до 10 атомів вуглецю, відповідно. До типових алкільних груп належать, крім інших, метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, гексил і т.ін.

Вжитий авторами термін "алкеніл" представляє розгалужену або лінійну вуглеводневу групу, які мають вказану кількість атомів вуглецю та принаймні один подвійний зв'язок. Таким чином, вжиті авторами терміни "C<sub>1-8</sub>-алкеніл" та "C<sub>2-10</sub>-алкеніл" представляють розгалужену або лінійну вуглеводневу групу, яка має від 2 до 8 атомів вуглецю та від 2 до 10 атомів вуглецю, відповідно, і принаймні один подвійний зв'язок. Прикладами таких груп є, крім інших, етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, аліл, ізопропеніл, 1,3-бутадієніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 1-пентеніл, 2-пентеніл, 1-гексеніл, 2-гексеніл, 1-

гептеніл, 2-гептеніл, 1-октеніл, 2-октеніл, 2-ноненіл, 2-деценіл і т.ін.

Вжитий авторами термін "алкініл" представляє розгалужену або лінійну вуглеводневу групу, яка має вказану кількість атомів вуглецю та принаймні один потрібний зв'язок. Таким чином, вжитий авторами термін "C<sub>1-8</sub>-алкініл" представляє розгалужену або лінійну вуглеводневу групу, яка має від 2 до 8 атомів вуглецю та принаймні один потрібний зв'язок. Прикладами таких груп є, крім інших, етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 1-пентиніл, 2-пентиніл, 1-гексиніл, 2-гексиніл, 2-гептиніл, 1-октиніл, 2-октиніл і т.ін.

Вжитий авторами термін "розгалужений C<sub>4-6</sub>-алкіл" представляє насичену, розгалужену вуглеводневу групу, яка має від 4 до 6 атомів вуглецю. До типових розгалужених C<sub>4-6</sub>-алкільних груп належать, крім інших, 1-метилпропіл, трет-бутил, 1-етилпропіл, 1,1-(диметил)пропіл, ізопентил 1-етилбутил, 1,1-(диметил)бутил, 1,1-(диметил)пентил, 1-етилпентил, 1,1-(диметил)гексил, 1-етилгексил і т.ін.

Вжитий авторами термін "розгалужений C<sub>4-9</sub>-алкент" представляє розгалужену вуглеводневу групу, яка має від 4 до 6 атомів вуглецю та принаймні один подвійний зв'язок. До типових розгалужених C<sub>4-6</sub>-алкентильних груп належать, крім інших, 1-етилпроп-2-еніл, 1,1-(диметил)проп-2-еніл, 1-етилбут-3-еніл, 1,1-(диметил)бут-2-еніл, 1,1-(диметил)пент-3-еніл, 1-етилпент-2-еніл, 1,1-(диметил)пент-3-еніл, 1,1-(диметил)гекс-3-еніл, 1-етилгекс-4-еніл і т.ін.

Вжитий авторами термін "розгалужений C<sub>4-6</sub>-алкініл" представляє розгалужену вуглеводневу групу, яка має від 4 до 6 атомів вуглецю та принаймні один потрібний зв'язок. До типових розгалужених C<sub>4-6</sub>-алкінільних груп належать, крім інших, 1-етилпроп-2-ініл, 1,1-(диметил)проп-2-ініл, 1-етилбут-3-ініл, 1,1-(диметил)бут-2-ініл, 1,1-(диметил)пент-3-ініл, 1-етилпент-2-ініл, 1,1-(диметил)пент-3-ініл, 1,1-(диметил)гекс-3-ініл, 1-етилгекс-4-ініл і т.ін.

Вжитий авторами термін "C<sub>1-6</sub>-алкокси" стосується радикала -O-C<sub>1-6</sub>-алкілу, де C<sub>1-6</sub>-алкіл є таким, як визначено вище. Типовими прикладами є метокси, етокси, n-пропокси, ізопропокси, бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси, ізопентокси, гексокси, ізогексокси і т.ін.

Вжитий авторами термін "C<sub>2-10</sub>-алканоїл" стосується радикала -C(=O)C<sub>1-9</sub>-алкілу, де C<sub>1-9</sub>-алкіл представляє насичені, розгалужені або лінійні вуглеводневі групи, які мають від 1 до 9 атомів вуглецю. Типовими прикладами є ацетил, пропіоніл, бутаноїл, пентаноїл, гексаноїл, гептаноїл, октаноїл, нонаноїл, деканоїл і т.ін.

Вжитий авторами термін "C<sub>1-6</sub>-алкіламіно" стосується радикала -NH-C<sub>1-6</sub>-алкілу, де C<sub>1-6</sub>-алкіл є таким, як визначено вище. Типовими прикладами є метиламіно, етиламіно, ізопропіламіно, n-пропіламіно, бутиламіно, пентиламіно, гексиламіно і т.ін.

Вжитий авторами термін "ді-C<sub>1-6</sub>-алкіламіно" стосується радикала -N(C<sub>1-6</sub>-алкілу)<sub>2</sub> де C<sub>1-6</sub>-алкіл є таким, як визначено вище. Слід розуміти, що C<sub>1-6</sub>-алкільні групи можуть бути однаковими або

різними. Типовими прикладами є диметиламіно, метилетиламіно, діетиламіно, діізопропіламіно, ди-n-пропіламіно, дибутиламіно, дипентиламіно, ди-гексиламіно і т.ін.

Вжитий авторами термін "C<sub>3-5</sub>-циклоалкіл" представляє моноциклічну карбоциклічну групу, яка має від 3 до 8 атомів вуглецю. Типовими прикладами є циклопропіл, циклобутил, циклопентил і т.ін.

Так само, вжиті авторами терміни "C<sub>3-6</sub>-циклоалкіл" та "C<sub>3-8</sub>-циклоалкіл" представляють моноциклічні, карбоциклічні групи які мають від 3 до 6 атомів вуглецю і від 3 до 8 атомів вуглецю, відповідно.

Вжитий авторами термін "C<sub>3-7</sub>-циклоалкеніл" представляє моноциклічну, карбоциклічну, неароматичну групу, яка має від 3 до 7 атомів вуглецю та принаймні один подвійний зв'язок. Типовими прикладами є циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл і т.ін.

Так само, термін "C<sub>3-6</sub>-циклоалкеніл" представляє моноциклічну, карбоциклічну, неароматичну групу, яка має від 3 до 6 атомів вуглецю та принаймні один подвійний зв'язок.

Вжитий авторами термін "C<sub>3-6</sub>-циклоалкіл-C<sub>1-3</sub>-алкіл" стосується радикала -C<sub>1-3</sub>-алкіл-C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, де C<sub>3-6</sub>-циклоалкіл та C<sub>1-3</sub>-алкіл є такими, як визначено вище.

Вжитий авторами термін "C<sub>3-6</sub>-циклоалкеніл-C<sub>1-3</sub>-алкіл" стосується радикала -C<sub>1-3</sub>-алкіл-C<sub>3-6</sub>-циклоалкенілу, де C<sub>3-6</sub>-циклоалкеніл та C<sub>1-3</sub>-алкіл є такими, як визначено вище.

Вжитий авторами термін "C<sub>3-8</sub>-циклоалкілокси" стосується радикала -O-C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу, де C<sub>3-8</sub>-циклоалкіл є таким, як визначено вище. Типовими прикладами є циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси, циклооктилокси і т.ін.

Вжитий авторами термін "C<sub>4-9</sub>-циклоалканоїл" стосується радикала -C(=O)-C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу, де C<sub>3-8</sub>-циклоалкіл є таким, як визначено вище. Типовими прикладами є циклопропілкарбоніл, циклобутилкарбоніл, циклопентилкарбоніл, циклогексилкарбоніл, циклогептилкарбоніл, циклооктилкарбоніл і т.ін.

Вжитий авторами термін "C<sub>1-6</sub>-алкілсульфоніл" стосується радикала -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-алкіл, де C<sub>1-6</sub>-алкіл є таким, як визначено вище. Типовими прикладами є метилсульфоніл, етилсульфоніл, ізопропілсульфоніл, n-пропілсульфоніл, бутилсульфоніл, пентилсульфоніл і т.ін.

Вжитий авторами термін "C<sub>1-6</sub>-алкілсульфаніл" стосується радикала -S-C<sub>1-6</sub>-алкіл, де C<sub>1-6</sub>-алкіл є таким, як визначено вище. Типовими прикладами є метилсульфаніл, етилсульфаніл, ізопропілсульфаніл, n-пропілсульфаніл, бутилсульфаніл, пентилсульфаніл і т.ін.

Вжитий авторами термін "C<sub>3-8</sub>-гетероцикліл" стосується насиченого 3-8-членного моно циклічного кільця, яке містить один або кілька гетеро атомів, вибраних з-поміж азоту, кисню та сірки. Типовими прикладами є азиридиніл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, піперазиніл, тетрагідрофураніл і т.ін.

Вжитий авторами термін "C<sub>4-9</sub>-гетероциклоалканол" стосується радикала -C(=O)-C<sub>3-8</sub>-гетероциклілу, де C<sub>3-8</sub>-гетероцикліл є таким, як визначено вище. Типовими прикладами є азиридинілкарбоніл, піролідинілкарбоніл, піперидинілкарбоніл, морфолінілкарбоніл, піперазинілкарбоніл, тетрагідрофуранілкарбоніл і т. ін.

Вжитий авторами термін "арил" охоплює карбоциклічні ароматичні кільцеві системи, такі як феніл, біфеніл, нафтил, антраценіл, фенантреніл, флуореніл, інденіл, пенталеніл, азуленіл і т. ін. Арил також охоплює частково гідрогенізовані похідні зіщеперелічених карбоциклічних систем. Необмежувальними прикладами таких частково гідрогенізованих похідних є 1,2,3,4-тетрагідронафтил, 1,4-дигідронафтил і т. ін.

Вжитий авторами термін "арилокси" стосується радикала -O-арилу, де арил є таким, як визначено вище, необмежувальними прикладами є фенокси, нафтокси, антраценілокси, фенантренілокси, флуоренілокси, інденілокси і т. ін.

Зжитий авторами термін "арол" стосується радикала -C(=O)-арилу, де арил є таким, як визначено вище. Необмежувальними прикладами є бензоіл, нафтоіл, антраценілкарбоніл, фенантренілкарбоніл, флуоренілкарбоніл, інденілкарбоніл і т. ін.

Вжитий авторами термін "ариламіно" стосується радикала -NH-арилу, де арил є таким, як визначено вище. Необмежувальними прикладами є феніламіно, нафтиламіно, антраценіламіно, фенантреніламіно, флуореніламіно, інденіламіно і т. ін.

Вжитий авторами термін "гетероарил" охоплює гетероциклічні ароматичні кільцеві системи, які містять один або кілька гетеро атомів, вибраних з-поміж азоту, кисню та сірки, такі як фурил, тіоніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, піраніл, піридил, ліридазиніл, шримідиніл, піразиніл, 1,2,3-триазиніл, 1,2,4-триазиніл, 1,3,5-триазиніл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, тетразоліл, тіадіазиніл, індоліл, ізоіндоліл, бензофурил, бензотієніл, індазоліл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, бензоізотіазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, пуриніл, хіназолініл, хінолізиніл, хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл, птеридиніл, карбазоліл, азепаїніл, діазепініл, акридиніл і т. ін. Гетероарил також охоплює частково гідрогенізовані похідні зіщеперелічених гетероциклічних систем. Необмежувальними прикладами таких частково гідрогенізованих похідних є 2,3-дигідробензофураніл, піролініл, піразолініл, інданіл, індолініл, оксазолініл, оксазолініл, оксазепініл і т. ін.

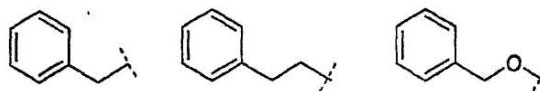
Зжитий авторами термін "гетероарилокси" стосується радикала -O-гетероарилу, де гетероарил є таким, як визначено вище.

Зжитий авторами термін "гетероарол" стосується радикала -C(=O)-гетероарилу, де гетероарил є таким, як визначено вище.

Вжитий авторами термін "гетероариламіно" стосується радикала -NH-гетероарилу, де гетероарил є таким, як визначено вище.

Деякі з визначених вище термінів можуть траплятися більше одного разу у структурних формулах, і в таких випадках кожен термін визначається незалежно від інших.

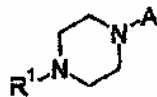
"Арил-C<sub>1-6</sub>-алкіл", "арил-C<sub>1-6</sub>-алкокси" та ін. означають C<sub>1-6</sub>-алкіл або C<sub>1-6</sub>-алкокси, як визначено вище, заміщений арилом, як визначено вище, наприклад:



Вжитий авторами термін "необов'язково заміщений" означає, що дані групи є або незаміщеними, або заміщеними одним або кількома з зазначених замісників. Якщо дані групи є заміщеними більш ніж одним замісником, замісники можуть бути однаковими або різними.

Вжитий авторами термін "лікування" означає терапію та догляд за пацієнтом з метою боротьби з хворобою, порушенням або станом. Термін охоплює затримку прогресування хвороби, порушення або стану, зменшення або послаблення симптомів та ускладнень та/або виліковування або усунення хвороби, порушення або стану. Пацієнт, який підлягає лікуванню, з оптимальному варіанті є свавцем, зокрема, людиною.

Даний винахід стосується сполуки загальної формули (I):



(I)

де

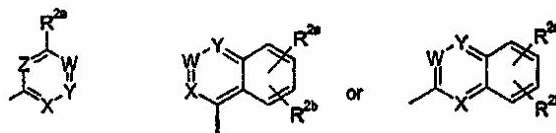
(i) R<sup>1</sup> представляє

- розгалужений C<sub>4-8</sub>-алкіл, розгалужений C<sub>4-8</sub>-алкеніл або розгалужений C<sub>4-8</sub>-алкініл, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома галогеновими замісниками,

- C<sub>3-5</sub>-циклоалкіл, C<sub>3-7</sub>-циклоалкеніл, C<sub>3-6</sub>-циклоалкіл-C<sub>1-3</sub>-алкіл або C<sub>3-6</sub>-циклоалкеніл-C<sub>1-3</sub>-алкіл,

який необов'язково може бути заміщеним у будь-якій позиції одним або кількома галогеновими замісниками, і

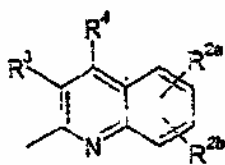
A представляє



або

(ii) R<sup>1</sup> представляє етил, n-пропіл або ізопропіл, і

A представляє



Z та X незалежно представляють -N=, -CH=, -CF= або -C(CF<sub>3</sub>)=,

W представляє -N= або -CR<sup>3</sup>=,

Y представляє -N= або -CR<sup>4</sup>=,

R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> незалежно представляють

- водень, галоген, т'шкрокал, трифторометил, трифторометокси, C<sub>1-10</sub>-алкіл, C<sub>2-10</sub>-алкеніл, C<sub>3-8</sub>-циклоалкіл, C<sub>1-6</sub>-алкокси, арил-C<sub>1-6</sub>-алкіл, зміню, C<sub>1-6</sub>-алкіламіно, ді-C<sub>1-6</sub>-алкіламіно, C<sub>3-8</sub>-циклоалкілокси, ціано, нітро, C<sub>1-6</sub>-алкілсульфаніл, C<sub>1-6</sub>-алкілсульфніл або -C(=O)NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, де R<sup>4a</sup> та R<sup>4b</sup> незалежно є зоднем, C<sub>1-6</sub>-алкілом або арил-C<sub>1-6</sub>-алкілом,

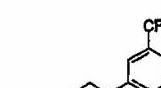
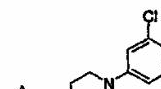
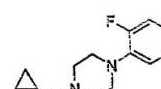
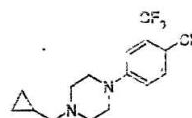
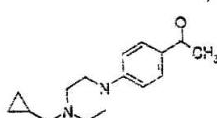
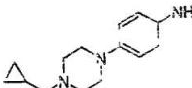
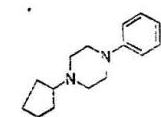
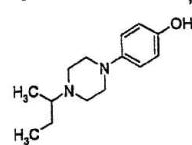
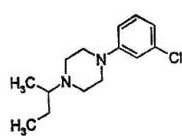
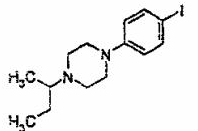
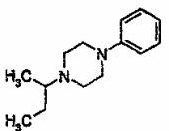
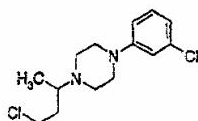
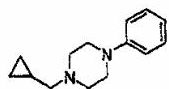
- C<sub>2-10</sub>-алканоїл, C<sub>4-9</sub>-циклоалканоїл, C<sub>3-8</sub>-гетероцикліл або C<sub>4-9</sub>-гетероциклоалканоїл, який необов'язково може бути заміщеним у будь-якій позиції одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж арилу, гетероарилу, C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу, галогену, трифторометилу, трифторометокси та C<sub>1-6</sub>-алкокси,

арил, арил-C<sub>1-6</sub>-алкіл, арил-C<sub>1-6</sub>-алкокси або гетероарил, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж галогену, гідрокси, трифторометилу, трифторометокси, C<sub>1-6</sub>-алкокси, C<sub>1-6</sub>-алкілу, аміно, C<sub>1-6</sub>-алкіламіно, ді-C<sub>1-6</sub>-алкіламіно, ціано, арилу, гетероарилу та C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу,

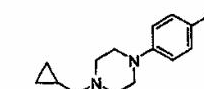
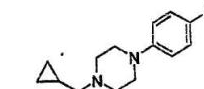
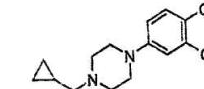
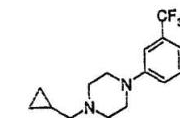
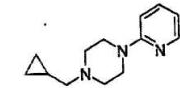
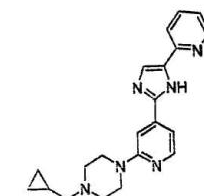
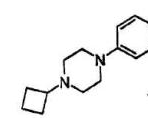
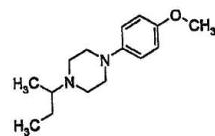
- ароїл, гетероароїл, арилокси, гетероарилокси, ариламіно або гетероариламіно,

який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж арилу, гетероарилу, C<sub>1-10</sub>-алкілу, C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу, галогену, трифторометилу, трифторометокси, C<sub>1-6</sub>-алкокси, ціано, аміно, C<sub>1-6</sub>-алкіламіно, ді-C<sub>1-6</sub>-алкіламіно та гідрокси,

- або два з R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> у сусідніх позиціях разом утворюють C<sub>1-6</sub>-алкіленовий місток, за умови, що сполука не повинна бути



or



а також будь-якої її діастереомерної, енантіомерної або таутомерії форми, включаючи їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі.

В одному варіанті втілення R<sup>1</sup> є розгалуженим C<sub>4-8</sub>-алкілом, C<sub>3-5</sub>-циклоалкілом або C<sub>3-6</sub>-циклоалкіл-C<sub>1-3</sub>-алкілом, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома галогеновими замісниками.

В іншому варіанті втілення R<sup>1</sup> є розгалуженим C<sub>4-8</sub>-алкілом, C<sub>3-5</sub>-циклоалкілом або C<sub>3-6</sub>-циклоалкіл-C<sub>1-3</sub>-алкілом.

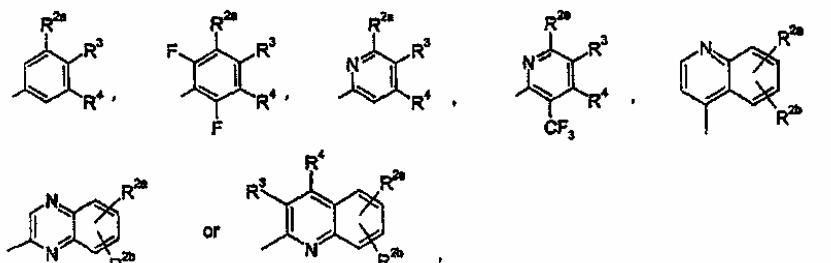
В іншому варіанті втілення R<sup>1</sup> є 1,1-(диметил)пропілом, 1-етилпропілом, циклопропілметилом, циклопропілом, циклобутилом, циклопентилом або 1-циклопропіл-1-метилетилом.

В іншому варіанті втілення R<sup>1</sup> є 1-етилпропілом, циклопропілметилом, циклопропілом або циклопентилом.



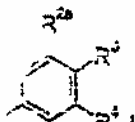
В іншому варіанті втілення  $R^1$  є розгалуженим  $C_{4-8}$ -алкілом або  $C_{3-5}$ -циклоалкілом, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома галогеновими замісниками.

В іншому варіанті втілення  $R^1$  є розгалуженим  $C_{4-8}$ -алкілом або  $C_{3-5}$ -циклоалкілом.



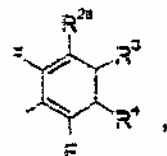
де  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$  та  $R^4$  є такими, як визначено для формули (I).

В іншому варіанті втілення А є



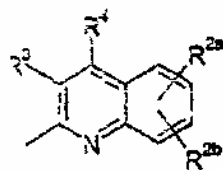
де  $R^{2a}$ ,  $R^3$  та  $R^4$  є такими, як визначено для формули (I).

В іншому варіанті втілення А є



де  $R^{2a}$ ,  $R^3$  та  $R^4$  є такими, як визначено для формули (I).

В іншому варіанті втілення А є



де  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$  та  $R^4$  є такими, як визначено для формули (I).

В іншому варіанті втілення  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$  та  $R^4$  незалежно є вибраними з-поміж

- водню, гідрокси, галогену, трифторометилу, трифторометокси,  $C_{2-10}$ -алканолу,  $C_{4-9}$ -циклоалканолу або  $C_{4-9}$ -гетероциклоалканолу, або

- арил- $C_{1-6}$ -алкілу, арил- $C_{1-6}$ -алкокси або ароїлу,

який необов'язково може бути заміщеним, як визначено для формули (I).

В іншому варіанті втілення  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$  та  $R^4$  незалежно є вибраними з-поміж

- водню, гідрокси, галогену, трифторометилу, трифторометокси,  $C_{2-10}$ -алканолу,  $C_{4-9}$ -циклоалканолу або  $C_{4-9}$ -гетероциклоалканолу,

В іншому варіанті втілення  $R^1$  є 1-етилпропілом, циклопропілом або цикlopентилом.

В іншому варіанті втілення  $R^1$  є ізопропілом.

В іншому варіанті втілення А є

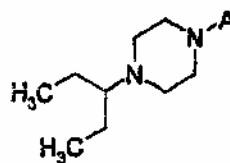
- феніл- $C_{1-6}$ -алкілу, феніл- $C_{1-6}$ -алкокси або бензоїну,

який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж галогену та  $C_{1-6}$ -алкокси.

В іншому варіанті втілення  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$  та  $R^4$  є воднем, і  $R^3$  не є воднем.

В іншому варіанті втілення  $R^3$  є галогеном, трифторометиллом або трифторометоксис.

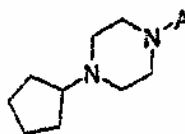
В іншому варіанті втілення винахід стосується сполуки загальної формули (I<sub>1</sub>):



(I<sub>1</sub>)

де А є таким, як визначено для формули (I) або у будь-якому з попередніх варіантів втілення.

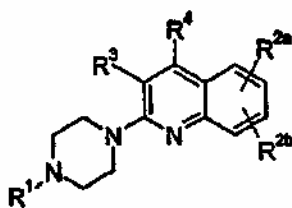
В іншому варіанті втілення винахід стосується сполуки загальної формули (I<sub>2</sub>):



(I<sub>2</sub>)

де А є таким, як визначено для формули (I) або у будь-якому з попередніх варіантів втілення.

В іншому варіанті втілення винахід стосується загальної формули (I<sub>3</sub>):

(I<sub>3</sub>)де R<sup>1</sup> є

• розгалуженим C<sub>4-8</sub>-алкілом, розгалуженим C<sub>4-8</sub>-алкенілом або розгалуженим C<sub>4-8</sub>-алкінілом, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома галогеновими замісниками,

• C<sub>3-6</sub>-циклоалкілом, C<sub>3-7</sub>-циклоалкенілом, C<sub>3-6</sub>-циклоалкіл-С<sub>1-3</sub>-алкілом або C<sub>3-6</sub>-циклоалкеніл-С<sub>1-3</sub>-алюлом,

який необов'язково може бути заміщеним у будь-якій позиції одним або кількома галогеновими замісниками,

• етилом, n-пропілом або ізопропілом,

R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> є такими, як визначено для формули (I).

В іншому варіанті втілення даний винахід стосується сполуки, зибомані з-поміж

4-(4-циклопентилпіперазин-1-іл)фенолу,

1-циклопентил-4-[4-(4-

фторобензилокси)феніл]піперазину,

1-(3-хлорофеніл)-4-циклопентилпіперазину,

1-[4-(4-циклопентилпіперазин-1-

іл)феніл]етанону,

1-(3,4-дихлорофеніл)-4-(1-

етилпропіл)піперазину,

{4-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-

іл]феніл}фенілметанону,

1-(4-бензилфеніл)-4-(1-етилпропіл)піперазину,

циклопропіл-{4-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-

іл]феніл}метанону,

(2-хлорофеніл)-{4-[4-(1-етилпропіл)піперазин-

1-іл]феніл}метанону,

{4-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]феніл}-(4-

фторофеніл)метанону,

1-циклопентил-4-(6-трифторометилпіридин-2-

іл)піперазину,

1-циклопентил-4-(5-трифторометилпіридин-2-

іл)піперазину,

1-циклопентил-4-(3-трифторометилпіридин-2-

іл)піперазину,

2-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]хіноліну,

7-хлоро-4-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-

іл]хіноліну,

[4-(4-циклопентилпіперазин-1-іл)феніл]-(3,4-

диметоксифеніл)метанону,

[4-(4-циклопентилпіперазин-1-іл)-3,5-

дифторофеніл]фенілметанону,

2-(4-циклопентилпіперазин-1-іл)хіноксаліну,

2-(4-циклопропілметилпіперазин-1-

іл)хіноксаліну,

[6-(4-циклопентилпіперазин-1-іл)піридин-3-

іл]піридин-1-ілметанону,

2-(4-циклопентилпіперазин-1-іл)хіноліну,

2-(4-циклопентилпіперазин-1-іл)-7-метокси-3-

(4-метоксифеніл)хіноліну,

{6-[4-(1-циклопропіл-1-метилетил)піперазин-1-іл]піридин-3-іл}фенілметанону,

{4-[4-(1-циклопропіл-1-метилетил)піперазин-1-

іл]-3,5-дифторофеніл}фенілметанону,

{4-[4-(1-циклопропіл-1-метилетил)піперазин-1-

іл]-3,5-дифторофеніл}фенілметанолу,

[4-(4-циклопропілметилпіперазин-1-іл)-3,5-

дифторофеніл]-(4-фторофеніл)метанону,

{4-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]-3,5-

дифторофеніл]-(4-фторофеніл)метанону,

2-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]-6,7-

диметоксифеніліну,

2-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]-4-

трифторометилхіноліну,

2-(4-циклопропілметилпіперазин-1-іл)-6-

метокси-4-трифторометилхіноліну,

[4-(4-циклопропілметилпіперазин-1-іл)-3,5-

дифторофеніл]фенілметанону,

[4-(4-циклопропілметилпіперазин-1-іл)-3,5-

дифторофеніл]-(3-фторо-4-метоксифеніл)-

метанону,

{6-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]піридин-3-

іл}фенілметанону,

{2-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]піридин-4-

іл}фенілметанону,

{4-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]феніл}-(4-

гідроксифеніл)метанону,

{6-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]піридин-3-

іл]піридин-1-іл-метанону,

N-бензил-6-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]-N-

метиломнікотинамід,

2-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]-6-

метоксифеніліну,

6-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]-N-метил-N-

фенілнікотинамід,

{6-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]піридин-3-

іл}-{4-фторофеніл}метанону,

2-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]-4-

метиломхіноліну,

2-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]-5,6,7,8-

тетрагідрохіноліну,

2-(4-циклопропілметилпіперазин-1-іл)-6-

метоксифеніліну,

2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-6-

метоксифеніліну,

2-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]-8-фторо-4-

метиломхіноліну,

2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-6-

трифторометилхіноліну,

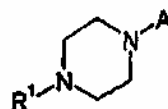
2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-6-

пропілхіноліну,

2-(4-етилпіперазин-1-іл)хіноліну,

а також будь-якої її діастереомерної, енантіомерної або таутомерної форми включаючи їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі.

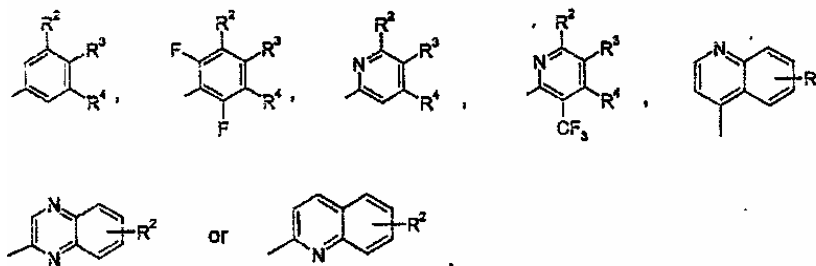
В іншому аспекті даний винахід стосується сполуки загальної формули (I''):



(I'')

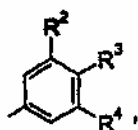


кома галогенезами замісниками, такими як розгалужений C<sub>4-8</sub>-алкіл або C<sub>3-5</sub>-циклоалкіл, наприклад,



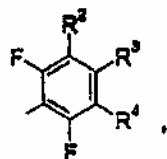
де R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> є такими, як визначено для формули (I').

В іншому варіанті втілення A є



де R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> є такими, як визначено для формули (I').

У ще одному варіанті втілення A є



де R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> є такими, як визначено для формули (I').

В одному варіанті втілення R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> незалежно є вибраними з-поміж

- водню, гідрокси, галогену, трифторометилу, C<sub>2-10</sub>-алканолу або C<sub>4-9</sub>-циклоалканолу, або
- арил-C<sub>1-6</sub>-алкілу, арил-C<sub>1-6</sub>-алкокси або ароїлу,

який необов'язково може бути заміщеним, як визначено для формули (I').

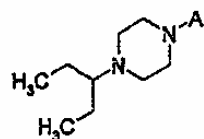
В іншому варіанті втілення R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> незалежно є вибраними з-поміж

- водню, гідрокси, галогену, трифторометилу, C<sub>2-10</sub>-алканолу або C<sub>4-9</sub>-циклоалканолу,
- феніл-C<sub>1-6</sub>-алкілу, феніл-C<sub>1-6</sub>-алкокси або сензілу,

який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж галогену та C<sub>1-6</sub>-алкокси.

У ще одному варіанті втілення R<sup>2</sup> та R<sup>4</sup> обидва є воднем, і R<sup>3</sup> не є воднем.

У ще одному варіанті втілення винахід стосується сполуки загальної формули (I<sub>1</sub>):



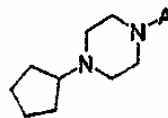
(I<sub>1</sub>)

1-етилпропіл або циклопентил.

У ще одному варіанті втілення A є

де A є таким, як визначено для формули (I') або у будь-якому з попередніх варіантів втілення.

У ще одному варіанті втілення винахід стосується сполуки загальної формули (I<sub>2</sub>):



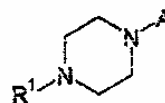
(I<sub>2</sub>)

де A є таким, як визначено для формули (I') або у будь-якому з попередніх варіантів втілення.

Відповідним чином, з іншого аспекту даний винахід стосується сполуки загальної формули (I), а також будь-якої її діастереомерної, энантиомерної або таутомерної форми, включаючи їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі для застосування як фармацевтичної композиції.

Винахід також стосується фармацевтичних композицій, які включають як активний інгредієнт принаймні одну сполуку формули (I) або будь-яку її діастереомерну, энантиомерну або таутомерну форму, включаючи їх суміші, або її фармацевтично прийнятну сіль разом з одним або кількома фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами.

Крім того, винахід стосується застосування сполуки загальної формули (I')



(I')

де

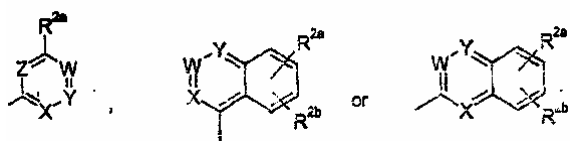
R<sup>1</sup> представляє

- C<sub>1-8</sub>-алкіл, C<sub>2-8</sub>-алкеніл або C<sub>2-8</sub>-алкініл, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома галогеновими замісниками,

- C<sub>3-5</sub>-циклоалкіл, C<sub>3-7</sub>-циклоалкеніл, C<sub>3-6</sub>-циклоалкіл-C<sub>1-3</sub>-алкіл або C<sub>3-6</sub>-циклоалкеніл-C<sub>1-3</sub>-алкіл,

який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома галогеновими замісниками,

A представляє



Z та X незалежно представляють -N=, -CH=, -CF= або -C(CF<sub>3</sub>)=,

W представляє -N= або -CR<sup>3</sup>=,

Y представляє -N= або -CR<sup>4</sup>=,

R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> незалежно представляють

- водень, галоген, гідрокси, трифторометил, трифторометокс, C<sub>1-10</sub>-алкіл, C<sub>2-10</sub>-алкеніл, C<sub>3-8</sub>-циклоалкіл, C<sub>1-6</sub>-алкокси, арил-C<sub>1-6</sub>-алкіл, аміно, C<sub>1-6</sub>-алкіламіно, ді-C<sub>1-6</sub>-алкіламіно, C<sub>3-8</sub>-циклоалкілокси, ціано, нітро, C<sub>1-6</sub>-алкілсульфаніл, C<sub>1-6</sub>-алкілсульфоніл або -C(=O)NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup> де R<sup>4a</sup> та R<sup>4b</sup> незалежно є воднем, C<sub>1-6</sub>-алкілом або арил-C<sub>1-6</sub>-алкілом, або

- C<sub>2-10</sub>-алканойл, C<sub>4-9</sub>-циклоалканойл, C<sub>3-8</sub>-гетероцикліл або C<sub>4-9</sub>-гетероциклоалканойл, який необов'язково може бути заміщеним у будь-якій позиції одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж арилу, гетероарилу, C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу, галогену, трифторометилу, трифторометокс та C<sub>1-6</sub>-алкокси,

арил, арил-C<sub>1-6</sub>-алкіл, арил-C<sub>1-6</sub>-алкокси або гетероарил,

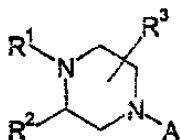
який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж галогену, гідрокси, трифторометилу, трифторометокс, C<sub>1-6</sub>-алкокси, C<sub>1-6</sub>-алкілу, аміно, C<sub>1-6</sub>-алкіламіно, ді-C<sub>1-6</sub>-алкіламіно, ціано, арилу, гетероарилу та C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу, або

- ароїл, гетероароїл, арилокси, гетероарилокси, ариламіно або гетероариламіно, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж арилу, гетероарилу, C<sub>1-10</sub>-алкілу, C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу, галогену, трифторометилу, трифторометокс, C<sub>1-6</sub>-алкокси, ціано, аміно, C<sub>1-6</sub>-алкіламіно, ді-C<sub>1-6</sub>-алкіламіно та гідрокси,

- або двоє з R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> у сусідніх позиціях разом утворюють C<sub>1-6</sub>-алкіленовий місток,

а також будь-якої її діастереомерної, енантіомерної або таутомерної форми, включаючи їх суміші, або її фармацевтично поійнятої солі для одержання фармацевтичної композиції для лікування від чоушень та хвороб, пов'язаних з гістаміновим H<sub>3</sub>-рецептором.

В іншому аспекті винахід забезпечує сполуку загальної Формули (II):



(II)

де

R<sup>2</sup> є воднем або C<sub>1-4</sub>-алкілом,

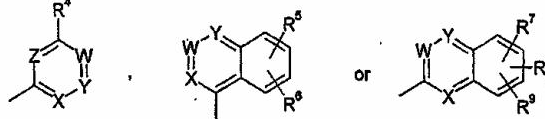
(i) R<sup>1</sup> представляє

- розгалужений C<sub>4-6</sub>-алкіл, розгалужений C<sub>4-6</sub>-алкеніл або розгалужений C<sub>4-6</sub>-алкініл за умови, що R<sup>1</sup> не є ізобутилом,

- C<sub>3-5</sub>-циклоалкіл, C<sub>3-7</sub>-циклоалкеніл, C<sub>3-6</sub>-циклоалкіл-C<sub>1-3</sub>-алкіл або C<sub>3-6</sub>-циклоалкеніл-C<sub>1-6</sub>-алкіл,

- R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> разом утворюють C<sub>3-6</sub>-алкіленовий місток, і

A представляє



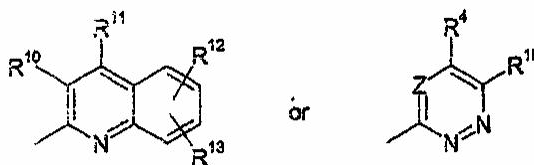
або

(ii) R<sup>1</sup> представляє

- етил, n-пропіл або ізопропіл,

- R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> разом утворюють C<sub>3-6</sub>-алкіленовий місток, і

A представляє



R<sup>3</sup> є воднем, галогеном, гідрокси, трифторометилу, трифторометокс, C<sub>1-10</sub>-алкілом, C<sub>2-10</sub>-алкенілом, C<sub>3-8</sub>-циклоалкілом, C<sub>1-6</sub>-алкокси, арилом, арил-C<sub>1-6</sub>-алкілом, аміно, C<sub>1-6</sub>-алкіламіно, ді-C<sub>1-6</sub>-алкіламіно, C<sub>3-8</sub>-циклоалкілом, C<sub>3-8</sub>-циклоалкілокси, ціано, нітро, C<sub>1-6</sub>-алкілсульфанілом або C<sub>1-6</sub>-алкілсульфонілом,

Z та X незалежно представляють -N=, -C(H)=, -C(F)=, -C(Cl)=, -C(CN)= або -C(CF<sub>3</sub>)=

W представляє -N= або -C(R<sup>10</sup>)=,

Y представляє -N= або -C(R<sup>11</sup>)=,

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> та R<sup>13</sup> незалежно представляють

- водень, галоген, гідрокси, трифторометил, трифторометокс, -SCF<sub>3</sub>, аміно, ціано, нітро, або -C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>

- C<sub>1-10</sub>-алкіл, C<sub>2-10</sub>-алкеніл, C<sub>3-8</sub>-циклоалкіл, C<sub>1-6</sub>-алкокси, C<sub>3-8</sub>-циклоалкіл-C<sub>1-6</sub>-алкокси, C<sub>1-6</sub>-алкіламіно, ді-C<sub>1-6</sub>-алкіламіно, C<sub>3-8</sub>-циклоалкілокси, C<sub>1-6</sub>-алкілсульфаніл, C<sub>1-6</sub>-алкілсульфоніл, C<sub>2-10</sub>-алканот, C<sub>4-9</sub>-циклоалканойл, C<sub>3-8</sub>-гетероцикліл або C<sub>4-9</sub>-гетероциклоалканойл, C<sub>4-9</sub>-гетероциклоалкокси, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж R<sup>16</sup>

- арил, арил-C<sub>1-6</sub>-алкіл, арил-C<sub>1-6</sub>-алкокси або гетероарил, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж R<sup>17</sup>,

- ароїл, гетероароїл, арилокси, гетероарилокси, ариламіно або гетероариламіно,

який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж R<sup>18</sup>,

- або двоє з R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> та R<sup>13</sup> у сусідніх позиціях разом утворюють C<sub>1-6</sub>-алкіленовий місток або -O-C<sub>1-6</sub>-алкілен-O-місток,

$R^{14}$  та  $R^{15}$  незалежно є воднем,  $C_{1-6}$ -алкілом, арил- $C_{1-6}$ -алкілом, або  $R^{14}$  та  $R^{15}$  разом можуть утворювати  $C_{3-6}$ -алкіленовий місток,

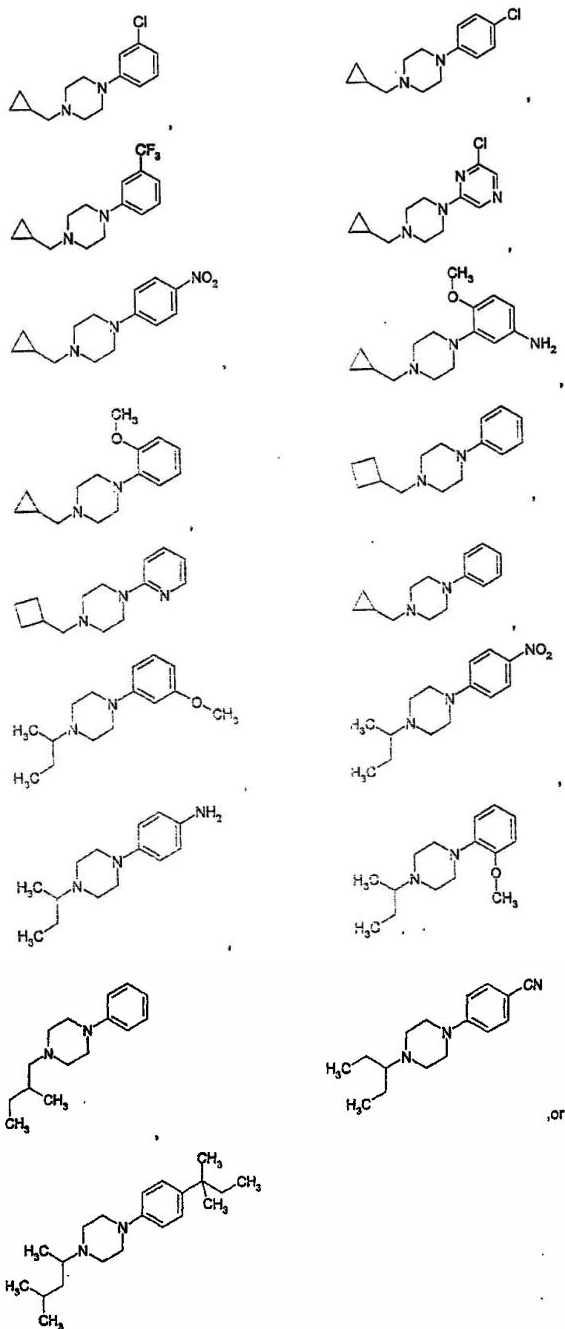
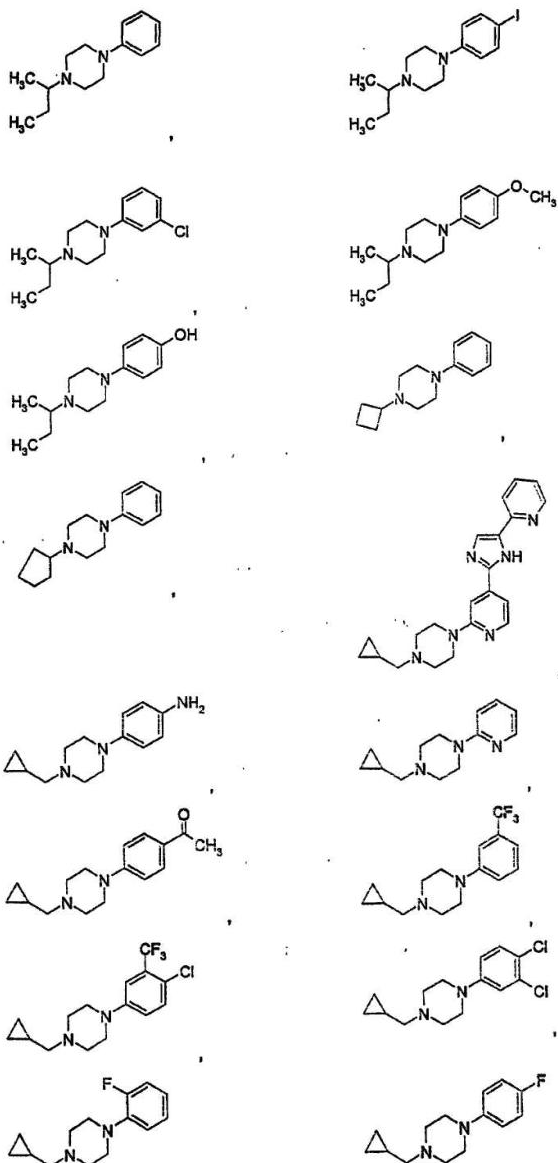
$R^{16}$  є незалежно вибраним з-поміж арилу, гетероарилу,  $C_{3-8}$ -циклоалкілу, галогену, трифторометилу, трифторометокси,  $NR^{19}R^{20}$  та  $C_{1-6}$ -алкокси,

$R^{17}$  є незалежно вибраним з-поміж галогену, гідрокси, трифторометилу, трифторометокси,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{1-6}$ -алкілу, аміно,  $C_{1-6}$ -алкілсульфоніл,  $C_{1-6}$ -алкіламіно, ді- $C_{1-6}$ -алкіламіно, ціано, арилу, гетероарилу та  $C_{3-8}$ -циклоалкіну.

$R^{18}$  є незалежно вибраним з-поміж арилу, гетероарилу,  $C_{1-10}$ -алкілу,  $C_{3-8}$ -циклоалкілу, галогену, трифторометилу, трифторометокси,  $C_{1-6}$ -алкокси, піано, аміно,  $C_{1-6}$ -алкіламіно, ді- $C_{1-6}$ -алкіламіно та гідрокси,

$R^{19}$  та  $R^{20}$  незалежно є воднем або  $C_{1-6}$ -алкілом,  $R^{19}$  та  $R^{20}$  разом можуть утворювати  $C_{3-6}$ -алкіленовий місток

за умови, що сполука не повинна бути



а також будь-яку її діастересмерну, енантіомерну або таутомерну форму, включаючи їх суміші, або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому аспекті винаходу  $R^1$  є розгалуженим  $C_{4-6}$ -алкілом,  $C_{3-5}$ -циклоалкілом або  $C_{3-6}$ -циклоалкіл- $C_{1-3}$ -алкілом, за умови, що  $R^1$  не є ізобутилом.

В іншому аспекті винаходу  $R^1$  є 1,1-(диметил)пропілом, 1-етилпропілом, циклопропілметилом, циклопропілом, циклобутилом, циклопентилом або 1-циклопропіл-1-метилетилом.

В іншому аспекті винаходу  $R^1$  є 1-етилпропілом, циклопропілметилом, циклопропілом або циклопентилом.

В іншому аспекті знаходу  $R^1$  є розгалуженим  $C_{4-6}$ -алкілом або  $C_{3-5}$ -циклоалкілом за умови, що  $R^1$  не є ізобутилом.

В іншому аспекті винаходу  $R^1$  є 1-етилпропілом, циклопропілом або цикlopентилом.

В іншому аспекті винаходу  $Z$  є  $-C(H)=$ ,  $-N=$  або  $-C(F)=$ .

В іншому аспекті винаходу  $Z$  є  $-C(H)=$  або  $-N=$ .

В іншому аспекті винаходу  $Z$  є  $-C(H)=$ .

В іншому аспекті винаходу  $Z$  є  $-N=$ .

В іншому аспекті винаходу  $X$  є  $-C(H)=$ ,  $-N=$  або  $-C(F)=$ .

В іншому аспекті винаходу  $Z$  є  $-C(H)=$  або  $-N=$ .

В іншому аспекті винаходу  $Z$  є  $-C(H)=$ .

В іншому аспекті винаходу  $Z$  є  $-N=$ .

В іншому аспекті винаходу  $W$  є  $-N=$ .

В іншому аспекті винаходу  $W$  є  $-C(R^{10})=$ .

В іншому аспекті винаходу  $Y$  є  $-N=$ .

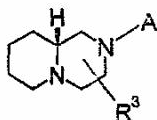
В іншому аспекті винаходу  $Y$  є  $-C(R^{11})=$ .

В іншому аспекті винаходу  $R^2$  є воднем.

В іншому аспекті винаходу  $R^2$  є  $C_{1-4}$ -алкілом.

В іншому аспекті винаходу  $R^2$  є метилом або етилом.

В іншому аспекті винахід забезпечує сполуки загальної формули (III)



(III)

де  $A$  та  $R^3$  є такими, як визначено для сполук загальної Формули (II)

В іншому аспекті винаходу  $R^3$  є воднем, галогеном, гідрокси, трифторометилом, трифторометокси,  $C_{1-10}$ -алкілом,  $C_{1-6}$ -алкокси, арилом, арил- $C_{1-6}$ -алкілом, аміно,  $C_{3-8}$ -циклоалкілом,  $C_{3-8}$ -циклоалкілокси, ціано або нітро.

В іншому аспекті винаходу  $R^3$  є воднем, галогеном, гідрокси, трифторометилом,  $C_{1-10}$ -алкілом,  $C_{1-6}$ -алкокси, ціано або нітро.

В іншому аспекті винаходу  $R^3$  є воднем, галогеном, гідрокси, трифторометилом,  $C_{1-6}$ -алкілом або ціано.

В іншому аспекті винаходу  $R^3$  є воднем, галогеном або  $C_{1-6}$ -алкілом.

В іншому аспекті винаходу  $R^3$  є воднем або метилом.

В іншому аспекті винаходу  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  та  $R^9$  незалежно представляють

- водень, галоген, гідрокси, трифторометил, трифторометокси,  $-SCF_3$  або ціано,

- $C_{1-10}$ -алкіл,  $C_{3-8}$ -циклоалкіл,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{3-8}$ -циклоалкілокси,  $C_{2-10}$ -алканоїл,  $C_{4-9}$ -циклоалканоїл,  $C_{3-8}$ -гетероцикліл або  $C_{4-9}$ -гетероциклоалканоїл, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж  $R^{16}$

- арил, арил- $C_{1-6}$ -алкіл, арил- $C_{1-6}$ -алкокси або гетероарил, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж  $R^{17}$ ,

- ароїл, гетероароїл, арилокси, гетероарилокси, який необов'язково може бути заміщеним од-

ним або кількома замісниками, вибраними з-поміж  $R^{18}$ ,

або двоє з  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^3$ ,  $R^9$  у сусідніх позиціях разом утворюють  $C_{1-6}$ -алкіленовий місток або  $-O-C_{1-6}$ -алкілен- $O$ -місток.

В іншому аспекті винаходу  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  та  $R^9$  незалежно представляють

- ведень, галоген, гідрокси, тристереметил, трифторометокси,  $-SCF_3$  або ціано,

- $C_{1-10}$ -алкіл,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{3-8}$ -циклоалкілокси, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж  $R^{16}$

- арил або арил- $C_{1-6}$ -алкіл, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж  $R^{17}$ ,

- ароїл або арилокси, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж  $R^{18}$ ,

або двоє з  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^3$ ,  $R^9$  у сусідніх позиціях разом утворюють  $C_{1-6}$ -алкіленовий місток або  $-O-C_{1-6}$ -алкілен- $O$ -місток.

В іншому аспекті винаходу  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  та  $R^9$  незалежно представляють

- водень, галоген або ціано,

- $C_{1-10}$ -алкіл або  $C_{1-6}$ -алкокси, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж  $R^{16}$ ,

- арил, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж  $R^{17}$ ,

- ароїл або арилокси, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж  $R^{18}$ ,

або двоє з  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^3$ ,  $R^9$  у сусідніх позиціях разом утворюють  $C_{1-6}$ -алкіленовий місток або  $-O-C_{1-6}$ -алкілен- $O$ -місток.

В іншому аспекті винаходу  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  та  $R^9$  незалежно представляють

- водень, галоген або ціано,

- метил, етил, пропіл, ізопропіл або  $C_{1-6}$ -алкокси, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж  $R^{16}$

- арил, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж  $R^{17}$ ,

- ароїл або арилокси, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж  $R^{18}$ ,

або двоє з  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  у сусідніх позиціях разом утворюють  $C_{1-6}$ -алкіленовий місток або  $-O-C_{1-6}$ -алкілен- $O$ -місток.

В іншому аспекті винаходу  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  та  $R^9$  незалежно представляють

- водень, галоген або ціано,

- $C_{1-10}$ -алкіл, метокси, етокси або пропокси, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж  $R^{16}$

- арил, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж  $R^{17}$ ,

- ароїл або арилокси, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж  $R^{18}$ ,

або двоє з  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  у сусідніх позиціях разом утворюють  $C_{1-6}$ -алкіленовий місток або  $-O-C_{1-6}$ -алкілен- $O$ -місток.

В іншому аспекті винаходу  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  та  $R^{13}$  незалежно представляють



• водень, галоген, трифторометил, або -  $C(=O)NR^{14}R^{15}$

• метил, етил, пропіл або  $C_{4-9}$ -гетероциклоалканол, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж  $R^{16}$

• арил, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж  $R^{17}$ ,

• ароїл, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж  $R^{18}$ , або двоє з  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  та  $R^{13}$  у сусідніх позиціях разом утворюють  $C_{1-6}$ -алкіленовий місток.

В іншому аспекті винаходу  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  та  $R^{13}$  незалежно представляють

• водень, галоген, трифторометил або -  $C(=O)NR^{14}R^{15}$

•  $C_{1-10}$ -алкіл, піперидиналканол або піролідиналканол, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж  $R^{16}$ ,

• арил, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж  $R^{17}$ ,

• ароїл, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж  $R^{18}$ , або двоє з  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  та  $R^{13}$  у сусідніх позиціях разом утворюють  $C_{1-6}$ -алкіленовий місток.

В іншому аспекті винаходу  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  та  $R^{13}$  незалежно представляють

• водень, галоген, трифторометил, або -  $C(=O)NR^{14}R^{15}$

•  $C_{1-10}$ -алкіл або  $C_{4-9}$ -гетероциклоалканол, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж  $R^{16}$ ,

• феніл, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж  $R^{17}$ ,

• ароїл, необов'язково заміщений одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж  $R^{18}$ , або двоє з  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  та  $R^{13}$  у сусідніх позиціях разом утворюють  $C_{1-6}$ -алкіленовий місток.

В іншому аспекті винаходу  $R^{14}$  та  $R^{15}$  незалежно є метилом, етилом або бензилом.

В іншому аспекті винаходу  $R^{16}$  є галогеном, трифторометилом, трифторометокси та  $C_{1-6}$ -алкокси.

В іншому аспекті винаходу  $R^{17}$  є галогеном, гідрокси, трифторометилом,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{1-6}$ -алкілом,  $C_{1-6}$ -алкілсульфонілом або ціано.

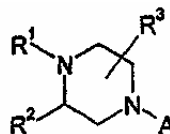
В іншому аспекті винаходу  $R^{17}$  є галогеном, трифторометилом,  $C_{1-6}$ -алкокси або  $C_{1-6}$ -алкілсульфонілом.

В іншому аспекті винаходу  $R^{18}$  є  $C_{1-6}$ -алкілом, галогеном, трифторометилом,  $C_{1-6}$ -алкокси, ціано, аміно та гідрокси.

В іншому аспекті винаходу  $R^{18}$  є галогеном,  $C_{1-6}$ -алкокси та гідрокси.

В іншому аспекті винахід пропонує застосування сполуки згідно з Формулою (II) або (III) як фармацевтичної композиції. Фармацевтична композиція в іншому аспекті винаходу може включати як активний інгредієнт принаймні одну сполуку згідно з Формулою (II) або (III) разом з одним або кількома фармацевтично прийнятними носіями або наповнювачами. В іншому аспекті винахід забезпечує таку фармацевтичну композицію у формі одниничної дози, яка включає від приблизно 0,05мг

до приблизно 1000мг, в оптимальному варіанті - від приблизно 0,1мг до приблизно 500мг, у найкращому варіанті — від приблизно 0,5мг до приблизно 200мг сполуки згідно з Формулою (II) або (III) В іншому аспекті винахід пропонує застосування сполуки загальної формули (II'):



(II')

де

$R^2$  є воднем або  $C_{1-4}$ -алкілом,

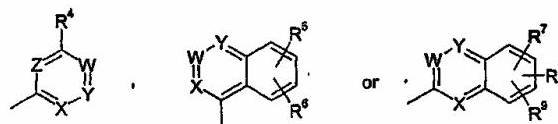
$R^1$  представляє

•  $C_{1-8}$ -алкіл,  $C_{2-8}$ -алкеніл або  $C_{2-8}$ -алкініл, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома галогеновими замісниками,

•  $C_{3-5}$ -циклоалкіл,  $C_{3-7}$ -циклоалкеніл,  $C_{3-6}$ -циклоалкіл- $C_{1-3}$ -алкіл або  $C_{3-6}$ -циклоалкіл- $C_{1-3}$ -алкіл, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома галогеновими замісниками,

•  $R^1$  та  $R^2$  разом утворюють  $C_{3-6}$ -алкіленовий місток

A представляє



$R^3$  є воднем, галогеном, гідрокси, трифторометилом, трифторометокси,  $C_{1-10}$ -алкілом,  $C_{2-10}$ -алкенілом,  $C_{3-8}$ -циклоалкілом,  $C_{1-6}$ -алкокси, арилом, арил- $C_{1-6}$ -алкілом, аміно,  $C_{1-6}$ -алкіламіно, ді- $C_{1-6}$ -алкіламіно,  $C_{3-8}$ -циклоалкілом,  $C_{3-8}$ -циклоалкілокси, ціано, нітро,  $C_{1-6}$ -алкілсульфанілом або  $C_{1-6}$ -алкілсульфонілом,

Z та X незалежно представляють -N=, -C(H)=, -C(F)=, -C(Cl)=, -C(CN)= або -C(CP<sub>3</sub>)=,

W представляє -N= або -C( $R^{10}$ )=,

Y представляє -N= або -C( $R^{11}$ )=,

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  та  $R^{13}$  незалежно представляють

• водень, галоген, гідрокси, трифторометил, трифторометокси, -SCF<sub>3</sub>, аміно, ціано, нітро або -  $C(=O)NR^{14}R^{15}$

•  $C_{1-10}$ -алкіл,  $C_{2-10}$ -алкеніл,  $C_{3-8}$ -циклоалкіл,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{3-8}$ -циклоалкіл-  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{1-6}$ -алкіламіно, ді- $C_{1-6}$ -алкіламіно,  $C_{3-8}$ -циклоалкілокси,  $C_{1-6}$ -алкілсульфаніл,  $C_{1-6}$ -алкілсульфоніл,  $C_{2-10}$ -алканол,  $C_{4-9}$ -циклоалканол,  $C_{3-8}$ -гетероцикліл або  $C_{4-9}$ -гетероциклоалканол,  $C_{4-9}$ -гетероциклоалкокси, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж  $R^{16}$ ,

• арил, арил- $C_{1-6}$ -алкіл, арил- $C_{1-6}$ -алкокси або гетероарил, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж  $R^{17}$ ,

• ароїл, гетероароїл, арилокси, гетероарилокси, арил аміно або гетероариламіно,

який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними з-поміж  $R^{18}$ ,

• або двоє з  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  та  $R^{13}$  у сусідніх позиціях разом утворюють  $C_{1-6}$ -алкіленовий місток або -O- $C_{1-6}$ -алкілен-O-місток,

$R^{14}$  та  $R^{15}$  незалежно є воднем,  $C_{1-6}$ -алкілом, арил- $C_{1-6}$ -алкілом або  $R^{14}$ , і  $R^{15}$  разом можуть утворювати  $C_{3-6}$ -алкіленовий місток

$R^{16}$  є незалежно вибраним з-поміж арилу, гетероарилу,  $C_{3-8}$ -циклоалкілу, галогену, трифторометилу, трифторометокси,  $NR^{19}R^{20}$  та  $C_{1-6}$ -алкокси,

$R^{17}$  є незалежно вибраним з-поміж галогену, гідрокси, трифторометилу, трифторометокси,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{1-6}$ -алкілу, аміно,  $C_{1-6}$ -алкілсульфонілу,  $C_{1-6}$ -алкіламіно, ді- $C_{1-6}$ -алкіламіно, ціано, арилу, гетероарилу та  $C_{3-8}$ -циклоалкілу,

$R^{18}$  є незалежно вибраним з-поміж арилу, гетероарилу,  $C_{1-10}$ -алкілу,  $C_{3-8}$ -циклоалкілу, галогену, трифторометилу, трифторометокси,  $C_{1-6}$ -алкокси, ціано, аміно,  $C_{1-6}$ -алкіламіно, ді- $C_{1-6}$ -алкіламіно та гідрокси,

$R^{19}$  та  $R^{20}$  незалежно є воднем або  $C_{1-6}$ -алкілом,  $R^{19}$  та  $R^{20}$  разом можуть утворювати  $C_{3-6}$ -алкіленовий місток,

а також будь-якої її діастереомерної, енантіомерної або таутомерної форми, включаючи їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі для одержання фармацевтичної композиції для лікування від порушень та хвороб, пов'язаних з гістаміновим H3-рецептором.

В іншому аспекті винахід пропонує застосування сполуки загальної формули (II'), як визначено вище, для одержання фармацевтичної композиції для лікування хвороб та порушень, при яких інгібування гістамінового H3-рецептора має сприятливий вплив.

В іншому аспекті винахід пропонує застосування сполуки загальної формули (II'), як визначено вище, для одержання фармацевтичної композиції, що має антагоністичну активність стосовно гістаміну H3 або зворотно-агоністичну активність стосовно гістаміну H3.

В іншому аспекті винахід пропонує застосування сполуки загальної формули (II'), як визначено вище, для одержання фармацевтичної композиції для зниження ваги.

В іншому аспекті винахід пропонує застосування сполуки загальної формули (II'), як визначено вище, для одержання фармацевтичної композиції для лікування надмірної ваги або ожиріння.

В іншому аспекті винахід пропонує застосування сполуки загальної формули (II'), як визначено вище, для одержання фармацевтичної композиції для зниження апетиту або для викликання відчуття насичення.

В іншому аспекті винахід пропонує застосування сполуки загальної формули (II'), як визначено вище, для одержання фармацевтичної композиції для профілактики та/або лікування від порушень та хвороб, пов'язаних з надмірною вагою або ожирінням.

В іншому аспекті винахід пропонує застосування сполуки загальної формули (II'), як визначено вище, для одержання фармацевтичної композиції для профілактики та/або лікування від порушень харчування, таких як булімія та надмірне споживання їжі.

В іншому аспекті винахід пропонує застосування сполуки загальної формули (II'), як визначено вище, для одержання фармацевтичної композиції для лікування порушення толерантності до глюкози (IGT).

В іншому аспекті винахід пропонує застосування сполуки загальної формули (II'), як визначено вище, для одержання фармацевтичної композиції для лікування діабету 2-го типу.

В іншому аспекті винахід пропонує застосування сполуки загальної формули (II'), як визначено вище, для одержання фармацевтичної композиції для затримки або запобігання прогресуванню від IGT до діабету 2-го типу.

В іншому аспекті винахід пропонує застосування сполуки загальної формули (II'), як визначено вище, для одержання фармацевтичної композиції для затримки або запобігання прогресуванню від інсулінонезалежного діабету 2-го типу до інсулінозалежного діабету 2-го типу.

В іншому аспекті винахід пропонує застосування сполуки загальної формули (II'), як визначено вище, для одержання фармацевтичної композиції для лікування від хвороб та порушень, при яких стимуляція гістамінового H3-рецептора має сприятливий вплив.

В іншому аспекті винахід пропонує застосування сполуки загальної формули (II'), як визначено вище, для одержання фармацевтичної композиції, яка має агоністичну активність стосовно гістаміну H3.

В іншому аспекті винахід пропонує застосування сполуки загальної формули (II'), як визначено вище, для одержання фармацевтичної композиції для лікування від алергічних ринітів, виразки або анорексії.

В іншому аспекті винахід пропонує застосування сполуки загальної формули (II'), як визначено вище, для одержання фармацевтичної композиції для лікування від хвороби Альцгеймера, нарколепсії або порушень, пов'язаних з дефіцитом уваги.

В іншому аспекті винахід забезпечує спосіб лікування від порушень або хвороб, пов'язаних з гістаміновим H3-рецептором, спосіб, що включає введення суб'єктові, який цього потребує, ефективної кількості сполуки загальної формули (II'), як визначено вище, або фармацевтичної композиції, яка включає таку сполуку.

В іншому аспекті винахід забезпечує спосіб лікування від порушень або хвороб, пов'язаних з гістаміновим H3-рецептором, згідно з яким ефективна кількість сполуки загальної формули (II'), як визначено вище, становить від приблизно 0,05мг до приблизно 2000мг, в оптимальному варіанті - від приблизно 0,1мг до приблизно 1000мг, у найкращому варіанті - від приблизно 0,5мг до приблизно 500мг на день.

У ще одному аспекті винахід стосується способу лікування від хвороб та порушень, пов'язаних з гістаміновим H3-рецептором, способу, що включає введення суб'єктові, який цього потребує, ефективної кількості сполуки формули (I) або будь-якої її діастереомерної, енантіомерної або таутомерії форми, включаючи їх суміші, або її фа-

рмацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції, яка їх включає.

В одному аспекті винахід стосується сполук з антагоністичною активністю або зворотно-агоністичною активністю стосовно гістамінового H3-рецептора, які відповідно можуть бути корисними у лікуванні багатьох станів та порушень, при яких сприятливою є блокада гістамінового H3-рецептора. В іншому аспекті винахід стосується сполук з агоністичною активністю стосовно гістамінового H3-рецептора, які, відповідним чином, можуть бути корисними у лікуванні багатьох станів та порушень при яких сприятливою є активація гістамінового H3-рецептора.

В оптимальному варіанті втілення винаходу дані сполуки застосовують для одержання фармацевтичної композиції для зниження ваги.

В оптимальному варіанті втілення винаходу дані сполуки застосовують для одержання фармацевтичної композиції для лікування надмірної ваги або ожиріння.

В іншому оптимальному варіанті втілення винаходу дані сполуки застосовують для одержання фармацевтичної композиції для зниження апетиту та викликання відчуття насичення.

У ще одному оптимальному варіанті втілення винаходу дані сполуки застосовують для одержання фармацевтичної композиції для профілактики та/або лікування від порушень та хвороб, пов'язаних з надмірною вагою або ожирінням, таких як атеросклероз, гіпертонія, IGT (порушення толерантності до глюкози), діабет, зокрема, діабет 2-го типу (NIDDM (інсулінонезалежний цукровий діабет)), дисліпідемія, коронарна хвороба, захворювання жовчного міхура, остеоартрит та різні типи раку, такі як рак ендометрію, молочної залози, передміхурової залози та товстої кишки.

У ще одному оптимальному варіанті втілення винаходу дані сполуки застосовують для одержання фармацевтичної композиції для профілактики та/або лікування від порушень харчування, таких як булімія та надмірне споживання їжі.

У ще одному оптимальному варіанті втілення винаходу дані сполуки застосовують для одержання фармацевтичної композиції для лікування порушення толерантності до глюкози (IGT).

У ще одному оптимальному варіанті втілення винаходу дані сполуки застосовують для одержання фармацевтичної композиції для лікування діабету 2-го типу. Таке лікування включає, крім іншого, лікування з метою затримки або профілактики прогресування від IGT до діабету 2-го типу, а також затримки або профілактики прогресування від інсулінонезалежного діабету 2-го типу до інсулінозалежного діабету 2-го типу.

Сполуки згідно з даним винаходом також можуть бути застосовані для лікування порушень дихальних шляхів, таких як астма, як протидіарейні засоби та для модулювання секреції шлункової кислоти. Крім того, сполуки згідно з даним винаходом можуть бути корисними для лікування від хвороб, пов'язаних з регуляцією сну та безсоння і для лікування від нарколепсії та порушень, пов'язаних з дефіцитом уваги.

Крім того, сполуки винаходу можуть бути застосовані як стимулятори центральної нервової системи або як заспокійливі засоби. Дані сполуки також можуть бути застосовані для лікування станів, пов'язаних з епілепсією. Крім того, дані сполуки можуть бути застосовані для лікування від морської хвороби та запаморочення. Крім того, вони можуть бути корисними як регулятори гіпоталамно-гіпофізарної секреції, антидепресанти, модулятори мозкового кровообігу, а також у лікуванні синдрому подразненого кишечника.

Крім того, сполуки згідно з даним винаходом можуть бути застосовані для лікування від слабості та хвороби Альцгеймера.

Сполуки згідно з даним винаходом також можуть бути корисними для лікування від алергічних ринітів, виразки або анорексії.

Сполуки згідно з даним винаходом, крім того, можуть бути корисними для лікування від мігрені, див. McLeod et al., *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 287 (1998), 43-50, та для лікування від інфаркту міокарда, див. Mackins et al., *Expert Opinion on Investigational Drugs* 9 (2000), 2537-2542.

У ще одному аспекті винаходу лікування пацієнта даними сполуками поєднують з дієтою та/або фізичними вправами.

У ще одному аспекті винаходу дані сполуки вводять у комбінації з однією або кількома іншими активними речовинами у будь-яких прийнятних співвідношеннях. Ці інші активні засоби можуть бути вибрані з-поміж засобів проти ожиріння, антидіабетичних засобів, антидисліпідемічних засобів, антигіпертонічних засобів, засобів лікування від ускладнень, які виникають в результаті діабету або у зв'язку з ним, та засобів лікування ускладнень та порушень, які виникають в результаті ожиріння або у зв'язку з ним.

Таким чином, у ще одному аспекті винаходу дані сполуки вводять у комбінації з одним або кількома засобами проти ожиріння або засобами регулювання апетиту.

Такі агенти можуть бути вибрані з групи, яка складається з агоністів CART (регульованого кокашом-амфетаміном транскрипту), антагоністів NPY (нейропептид Y), агоністів MC4 (меланокортину 4), агоністів MC3 (меланокортину 3), антагоністів орексину, агоністів TNF (фактора некрозу пухлин), агоністів CRF (фактора вивільнення кортикотропіну), антагоністів CRF BP (білка зв'язування фактора вивільнення кортикотропіну), агоністів урোকортину, адренергічних агоністів p3, таких як CL-316243, AJ-9677, GW-0604, LY362884, LY377267 або AZ-40140, агоністів MSH (меланоцитостимулюючого гормону), антагоністів MCH (меланоцитоконцентруючого гормону), агоністів CCK (холецистокініну), інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, таких як флуоксетин, сероксат або циталопрам, інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, змішаних серотонінових та норадренергічних сполук, агоністів 5HT (серотоніну), агоністів бомбезину, антагоністів галаніну, гормону росту, факторів росту, таких як пролактин або плацентарний лактоген, сполук, які вивільнюють гормон росту, агоністів

TRH (гормону вивільнення тиреотропіну), модуляторів UCP 2 або 3 (роз'єднувального білка 2 або 3), агоністів лептину, агоністів DA (бромокриптину, допрексину), інгібіторів ліпази/амілази, модуляторів PPAR (активованого проліфератором пероксисоми рецептора), модуляторів RXR (ретиноїдного X рецептора), агоністів TR  $\beta$ , інгібіторів AGRP (агути-протеїну), антагоністів опіоїдів (таких як налтрексон), ексендину-4, GLP-1 та циліарного нейротрофного фактора.

В одному варіанті втілення винаходу засобом проти ожиріння є лептин.

В іншому варіанті втілення засобом проти ожиріння є дексамфетамін або амфетамін.

В іншому варіанті втілення засобом проти ожиріння є фенфлурамін або дексфенфлурамін.

У ще одному варіанті втілення засобом проти ожиріння є сибутрамін.

У ще одному варіанті втілення засобом проти ожиріння є орлістат.

В іншому варіанті втілення засобом проти ожиріння є мазиндол або фентермін.

У ще одному варіанті втілення засобом проти ожиріння є фендиметразин, діетилпропіон, флуоксетин, бупропіон, топірамат або екопіпам.

У ще одному аспекті дані сполуки вводять у комбінації з одним або кількома антидіабетичними засобами.

До споріднених антидіабетичних засобів належать інсулін, аналоги та похідні інсуліну, такі, як описані у патентах EP 0 792 290 (Novo Nordisk A/S), наприклад, M<sup>EB29</sup>-тетрадеканоїл des (B30) людський інсулін, EP 0 214 826 та EP 0 705 275 (Novo Nordisk A/S), наприклад, Asp<sup>B28</sup> людський інсулін, US 5,504,188 (Eli Lilly), наприклад, Lys<sup>B28</sup> Pro<sup>B29</sup> людський інсулін, EP 0 368 187 (Aventis), наприклад, Lantus®, які включаються авторами шляхом посилання, похідні GLP-1, такі, як описані у WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), які включаються авторами шляхом посилання, а також активні при пероральному введенні гіпоглікемічні засоби.

До активних при пероральному введенні гіпоглікемічних засобів в оптимальному варіанті належать імідазоліни, сульфонілсечовини, бігуаніди, меглітиніди, оксадіазоліндіони, тіазоліндіони, сенсibilізатори інсуліну, інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази, агенти, які діють на ATP-залежний калієвий канал  $\beta$ -клітин, наприклад, відкривачі калієвих каналів, такі, як описані у WO 97/26265, WO 99/03861 та WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S), які включаються авторами шляхом посилання, або мітиглінід, або блокатор калієвих каналів, такий як BTS-67582, натеглінід, антагоністи глюкагону, такі, як описані у WO 99/01423 та WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S та Agouron Pharmaceuticals, Inc.), які включаються авторами шляхом посилання, агоністи GLP-1, такі, як описані у WO 00/42026 (Novo Nordisk A/S та Agouron Pharmaceuticals, Inc.), які включаються авторами шляхом посилання, інгібітори DPP-IV (дипептидилпептидази-IV), інгібітори PTPase (протеїн-тирозинфосфатази), інгібітори ферментів печінки, які беруть участь у стимуляції глюконеогенезу та/або глікогенолізу, модулятори засвоєння глюкози, інгібітори GSK-3 (кінази-3 глікогенсинтази), сполуки, які змінюють метаболізм ліпідів, такі

як антиліпідемічні засоби, сполуки, які знижують споживання їжі, агоністи PPAR (активованого проліфератором пероксисоми рецептора) та RXR (ретиноїдного X рецептора), такі як ALRT-268, LG-1268 або LG-1069.

В одному варіанті втілення винаходу дані сполуки вводять у комбінації з інсуліном або аналогом або похідною інсуліну, такими як N<sup>EB29</sup>-тетрадеканоїл des (B30) людський інсулін, Asp<sup>B28</sup> людський інсулін, Lys<sup>B28</sup> Pro<sup>B29</sup> людський інсулін, Lantus®, або змішана композиція, яка включає одну або кілька з цих сполук.

У ще одному варіанті втілення винаходу дані сполуки вводять у комбінації з сульфонілсечовиною, наприклад, толбутамідом, хлорпропамідом, толазамідом, глібенкламідом, гліпізидом, гліметіридом, гліказидом або глібуридом.

В іншому варіанті втілення винаходу дані сполуки вводять у комбінації з бігуанідом наприклад, метформіном.

У ще одному варіанті втілення винаходу дані сполуки вводять у комбінації з меглітинідом, наприклад, репаглінідом або натеглінідом.

У ще одному варіанті втілення винаходу дані сполуки вводять у комбінації з тіазоліндіоновим сенсibilізатором інсуліну, наприклад, троглітазоном, циглітазоном, піоглітазоном, розиглітазоном, ізаглітазоном, дарглітазоном, енглітазоном, CS-011/CI-1037 або T 174, або сполуками, описаними у WO 97/41097, WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 та WO 98/45292 (Dr. Roddy's Research Foundation), які включаються авторами шляхом посилання.

У ще одному варіанті втілення винаходу дані сполуки вводять у комбінації з сенсibilізатором інсуліну, таким як GI 262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H039242, KRP-297, GW-409544, CRE-16336, AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516, або сполуками, описаними у WO 99/19313, WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192, WO 00/63193 (Dr. Reddy's Research Foundation) і WO 00/23425, WO 00/23415, WO 00/23451, WO 00/23445, WO 00/23417, WO 00/23416, WO 00/63153, WO 00/63196, WO 00/63209, WO 00/63190 та WO 00/63189 (Novo Nordisk A/S), які включаються авторами шляхом посилання.

У ще одному варіанті втілення винаходу дані сполуки вводять у комбінації з інгібітором  $\alpha$ -глюкозидази, наприклад, воглібозою, еміглітатом, міглітолом або акарбозою.

В іншому варіанті втілення винаходу дані сполуки вводять у комбінації з засобом, який діє на ATP-залежний калієвий канал  $\beta$ -клітин, наприклад, толбутамідом, глібенкламідом, гліпізидом, гліказидом, BTS-67582 або репаглінідом.

У ще одному варіанті втілення винаходу дані сполуки вводять у комбінації з натеглінідом.

У ще одному варіанті втілення дані сполуки вводять у комбінації з антигіперліпідемічним засобом або антиліпідемічним засобом, наприклад, холестираміном, коlestиполом, клофібратом, гемфіброзілом, ловастатином, правастатином, сим-вастатином, пробуколом або декстротироксинам.

У ще одному варіанті втілення винаходу дані сполуки вводять у комбінації з антиліпідемічним засобом, наприклад, холестираміном, коlestиполом, клофібратом, гемфіброзілом, ловастатином, правастатином, симвастатином, пробуколом або декстротироксином.

В іншому аспекті винаходу, дані сполуки вводять у комбінації з більш ніж однією з вищезгаданих сполук, наприклад, у комбінації з метформіном та сульфонілсечовиною, такою як глібурид; сульфонілсечовиною та акарбозою; натеглінідом та метформіном; акарбозою та метформіном; сульфонілсечовиною, метформіном та троглітазоном; інсуліном та сульфонілсечовиною; інсуліном та метформіном; інсуліном, метформіном та сульфонілсечовиною; інсуліном та троглітазоном; інсуліном та ловастатином і т. ін.

Крім того, дані сполуки можуть вводиться у комбінації з одним або кількома антигіпертомічними засобами. Прикладами антигіпертонічних засобів є  $\beta$ -блокатори, такі як альпренолол, атенолол, тимолол, піндолол, пропранолол та метопролол, інгібітори ACE (ангіотензинперетворювального ферменту), такі як беназеприл, каптоприл, еналаприл, фозиноприл, лізіноприл, хінаприл та раміприл, блокатори кальцієвих каналів, такі як ніфедипін, фелодипін, нікардипін, ісрадипін, німодипін, ділтіазем та верапаміл, і  $\alpha$ -блокатори, такі як доксazosин, урапідил, празосин та терazosин. Також може бути зроблено посилання на публікацію Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>th</sup> Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Слід розуміти, що будь-яка прийнятна, комбінація сполук згідно з винаходом з дієтою та/або фізичними вправами, однією або кількома з вищезгаданих сполук та, необов'язково, однією або кількома іншими активними речовинами вважаються такими, що охоплюються обсягом даного винаходу.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути хіральними, і обсяг винаходу передбачає включення будь-яких енантіомерів як відокремлених, чистих або частково очищених енантіомерів або їх рацемічних сумішей.

Крім того, в разі присутності в молекулі подвійного зв'язку, або повністю чи частково насиченої кільцевої системи, або більше одного центра асиметрії, або зв'язку з обмеженою ротатбельністю можуть утворюватися діастереомери. Обсяг винаходу передбачає включення будь-яких діастереомерів як відокремлених, чистих або частково очищених діастереомерів або їх сумішей.

Крім того, деякі зі сполук згідно з даним винаходом можуть існувати у різних таутомерних формах, і обсяг даного винаходу передбачає включення будь-яких таутомерних форм, які сполуки здатні утворювати.

Даний винахід також охоплює фармацевтично прийнятні солі даних сполук. До таких солей належать фармацевтично прийнятні кислі адидційні солі, фармацевтично прийнятні солі металів, амонієві та алкіловані амонієві солі. До кислих адидційних солей належать солі неорганічних кислот, а також органічних кислот. Типовими прикладами прийня-

тих неорганічних кислот є хлористоводнева, бромистоводнева, йодистоводнева, фосфорна, сірчана, азотна кислоти і т. ін. Типовими прикладами прийнятних органічних кислот є мурашина, оцтова, трихлорооцтова, трифторооцтова, пропіонова, бензойна, корична, лимонна, фумарова, гліколева, молочна, малеїнова, яблучна, малінова, мигдалева, оксалатна, пікринова, піруватна, саліцилова, бурштинова, метансульфонова, етансульфонова, винна, аскорбінова, павова, бісметиленсаліцилова, етандисульфонова, глюконова, цитраконова, аспарагінова, стеаринова, пальмітинова, EDTA, гліколева, р-амінобензойна, глутамінова, бензолсульфонова, р-толуолсульфонова кислоти і т. ін. Іншими прикладами фармацевтично прийнятних неорганічних або органічних кислих адидційних солей є фармацевтично прийнятні солі, перелічені у публікації J. Pham. Sci. 1977, 66, 2, яка включається авторами шляхом посилання. Прикладами солей металів є солі літію, натрію, калію, магнію і т. ін. Прикладами амонієвих та алкілованих амонієвих солей є амонієва, метиламонієва, диметиламонієва, триметиламонієва, етиламонієва, гідроксіетиламонієва, діетиламонієва, бутиламонієва, тетраметиламонієва солі і т. ін.

Також як фармацевтично прийнятні кислі адидційні солі передбачаються гідрати, які дані сполуки здатні утворювати.

Кислі адидційні солі можуть бути одержані як прямі продукти синтезу сполук. В альтернативному варіанті вільну основу розчиняють у прийнятному розчиннику, який містить відповідну кислоту, і сіль виділяють шляхом випарювання розчинника або іншим способом відокремлення солі та розчинника.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть утворювати сольвати зі стандартними розчинниками низької молекулярної маси з застосуванням способів, загальновідомих серед спеціалістів у даній галузі. Такі сольвати також охоплюються обсягом даного винаходу.

Винахід також охоплює проліки даних сполук, які після введення зазнають хімічного перетворення через метаболічні процеси, перш ніж стати активними фармакологічними речовинами. Взагалі, такі проліки є функціональними похідними даних сполук, які легко перетворюються *in vivo* на потрібну сполуку формули (I). Традиційні процедури відбору та одержання відповідних похідних проліків описано, наприклад, у публікації "Design of Prodrugs", вид. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Винахід також охоплює активні метаболіти даних сполук.

Сполуки згідно з даним винаходом взаємодіють з гістаміновим H<sub>3</sub>-рецептором і, відповідним чином, є корисними для лікування багатьох станів та порушень, при яких сприятливою є взаємодія з гістаміновим H<sub>3</sub>-рецептором.

Сполуки згідно з винаходом можуть вводиться окремо або в комбінації з фармацевтично прийнятними носіями або наповнювачами, одноразовими або багаторазовими дозами. Фармацевтичні композиції згідно з винаходом можуть бути рецептовані з фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами, а також будь-якими іншими відо-

ними ад'ювантами та наповнювачами згідно з традиційними технологіями, такими, як описано в публікації Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>th</sup> Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995. Фармацевтичні композиції можуть бути спеціально рецептовані для введення будь-яким прийнятним шляхом, наприклад, пероральним, ректальним, назальним, пульмональним, місцевим (включаючи букальний та під'язиковий), кризьшкірним, інтрацестернальним, внутрішньоочеревинним, вагінальним та парентеральним (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, інтратекальний, внутрішньовенний та внутрішньошкірний) шляхами, причому перевагу віддають пероральному шляхові. Слід розуміти, що оптимальний шлях залежить від загального стану та віку суб'єкта, який підлягає лікуванню, характеру стану, який підлягає лікуванню, та вибраного активного інгредієнта.

До фармацевтичних композицій для перорального введення належать тверді дозовані форми, такі як капсули, таблетки, драже, пігулки, пілюли, порошки та гранули. У відповідних випадках вони можуть бути приготівлені з покриттями, такими як кишково-розчинні покриття, або можуть бути рецептовані таким чином, щоб забезпечувати контрольоване вивільнення активного інгредієнта, наприклад, уповільнене або тривале вивільнення згідно зі способами, загальновідомими серед спеціалістів.

До рідких дозованих форм для перорального введення належать розчини, емульсії, суспензії, сиропи та еліксири.

До фармацевтичних композицій для парентерального введення належать стерильні водні та неводні ін'єкційні розчини, дисперсії, суспензії або емульсії, а також стерильні порошки для відновлення вологовмісту у стерильних ін'єкційних розчинах або дисперсіях перед застосуванням. Композиції уповільненого вивільнення для ін'єкцій також охоплюються обсягом даного винаходу.

До інших придатних для введення форм належать супозиторії, аерозолі, мазі, креми, гелі, інгалятори, нашірні пластирі, імплантати та ін.

Типова пероральна доза становить від приблизно 0,001 до приблизно 100мг/кг маси тіла на день, в оптимальному варіанті - від приблизно 0,01 до приблизно 50мг/кг маси тіла на день, краще - від приблизно 0,05 до приблизно 10мг/кг маси тіла на день, які вводять однією або кількома дозами, наприклад, від 1 до 3 доз. Точна доза залежить від частоти та режиму введення, статі, віку, маси та загального стану суб'єкта, якого піддають лікуванню, характеру та тяжкості стану та будь-яких супутніх хвороб, які підлягають лікуванню, та інших чинників, відомих спеціалістам.

Композиції можуть виготовлятися у формі одиначної дози способами, відомими спеціалістам у даній галузі. Типова одиначна дозована форма для перорального введення один або кілька разів на день, наприклад, від 1 до 3 разів на день, може містити від 0,05 до приблизно 1000мг, в оптимальному варіанті - від приблизно 0,1 до приблизно 500мг, краще - від приблизно 0,5мг до приблизно 200мг. Для парентерального шляху, наприклад,

внутрішньовенного, інтратекального, внутрішньом'язового та інших подібних шляхів введення типові дози становлять приблизно половину дози, яку застосовують для перорального введення. Сполуки згідно з цим винаходом зазвичай застосовують як вільну речовину або як її фармацевтично прийнятну сіль. Одним з прикладів є кисла адиційна сіль сполуки, яку застосовують як вільну основу. Якщо сполука формули (I) містить вільну основу, такі солі одержують традиційним способом шляхом обробки розчину або суспензії вільної основи формули (I) хімічним еквівалентом фармацевтично прийнятної кислоти, наприклад, неорганічних та органічних кислот. Типовими прикладами є згадані вище. До фізіологічно прийнятних солей сполуки з гідроксигрупою належить аніон вищезгаданої сполуки в комбінації з прийнятним катіоном, таким як іон натрію або амонію.

Для парентерального введення застосовують розчини нових сполук формули (I) у стерильному водному розчині, водному пропіленгліколі або кунжутній чи арахісовій олії. Такі водні розчини в разі необхідності відповідним чином букерують і рідкий розріджувач спочатку роблять ізотонічним за допомогою достатньої кількості розсолу або глюкози. Водні розчини є особливо придатними для внутрішньовенного, внутрішньом'язового, підшкірного та внутрішньоочеревинного введення. Стерильні водні середовища, які зазвичай застосовують, можна легко одержати стандартними способами, відомими спеціалістам у даній галузі.

До придатних фармацевтичних носіїв належать інертні тверді розріджувачі або наповнювачі, стерильні водні розчини та різні органічні розчинники. Прикладами твердих носіїв є лактоза, каолін, цукроза, циклодекстрин, тальк, желатин, агар, пектин, гуміарабік, стеарат магнію, стеаринова кислота або етери нижчих алкілів целюлози. Прикладами рідких носіїв є сироп, арахісова олія, оливкова олія, фосфоліпіди, жирні кислоти, аміни жирних кислот, поліоксидетилен або вода. Подібним чином, до носіїв або розріджувачів може належати будь-який відомий спеціалістам матеріал уповільненого вивільнення, такий як гліцерилмоностеарат або тцерилдистеарат, окремо або у суміші з воском. Фармацевтичні композиції, утворені шляхом комбінування нових сполук формули (I) та фармацевтично прийнятних носіїв, після цього легко можуть бути введені у різних дозованих формах, прийнятних для описаних шляхів введення. Композиції традиційно можуть виготовлятися у формі одиначної дози способами, відомими спеціалістам у галузі фармацевтики.

Композиції згідно з даним винаходом, придатні для перорального введення, можуть виготовлятися як окремі одиниці, такі як капсули або таблетки, кожна з яких містить задану кількість активного інгредієнта і може включати прийнятний наповнювач. Ці композиції можуть бути у формі порошку або гранул, розчину або суспензії у водній або неводній рідині, або рідкої емульсії "олія у воді" чи "вода в олії".

Якщо для перорального введення застосовують твердий носій, композиція може бути таблетована, поміщена у тверду желатинову капсулу у

формі порошку або гранул, або може бути у формі таблеток чи пігулки. Кількість твердого носія може бути різною, але зазвичай становить від приблизно 25мг до приблизно 1г. Якщо застосовують рідкий носій, то композиція може бути у формі сиропу, емульсії, твердої желатинової капсули або стерильної рідини для ін'єкцій, такої як водна або неводна рідка суспензія або розчин.

Типова таблетка, яка може бути виготовлена традиційними способами таблетування, може містити:

Ядро:

Активна сполука (як вільна сполука або її сіль)	5,0мг
Lactosum Ph. Eur.	67,8мг
Целюлоза, мікрокрист. (Avicel)	31,4мг
Amberlite® IRP88*	1,0мг
Стеарат магнію Ph. Eur.	q.s.
Покриття:	
Гідроксипропілметилцелюлоза	приблизно 9мг
Mywacett 9-40 T**	приблизно 0,9мг

\* Полакритин калій NF, дезінтегратор для таблеток, Rohm and Haas.

\*\* Ацилований моно гліцерид, застосовуваний як пластифікатор для плівкового покриття.

Якщо потрібно, фармацевтична композиція згідно з винаходом може включати сполуку формули (I) у комбінації іншими фармакологічно активними речовинами, такими, як описані вище.

Приклади

У прикладах нижчеазначені терміни мають такі загальні значення:

DIPEA: діізопропілетиламін  
DMSO: диметилсульфоксид  
THF: тетрагідрофуран  
HPLC (Спосіб А)

Спектри ЯМР записували за допомогою пристроїв Bruker, 300мгц та 400мгц. HPLC-MS здійснювали на пристрої Perkin Elmer (AP1100). Застосовували колонку X-Terra C 18,5мкм, 50×3мм, і елювання здійснювали при 1,5мл/хв при кімнатній температурі з градієнтом від 5% до 90% ацетонітрилу у воді з 0,01% трифторооцтової кислоти за 7,5хв.

HPLC (Спосіб В)

Аналіз з оберненням фаз здійснювали, застосовуючи УФ-детекцію при 214 та 254нм на колонці з силікагелем C-18, 218TP54, 4,6мм×150мм, яку елювали при 1мл/хв при 42°C. Колонку врівноважували 5% ацетонітрилу, 85% води та 10% розчину 0,5% трифторооцтової кислоти у воді й елювали лінійним градієнтом від 5% ацетонітрилу, 85% води та 10% розчину 0,5% трифторооцтової кислоти до 90% ацетонітрилу та 10% розчину 0,5% трифторооцтової кислоти протягом 15хв.

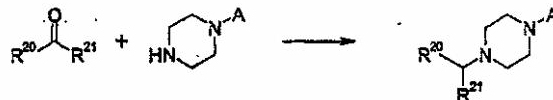
HPLC (Спосіб С)

RP-аналізи здійснювали, застосовуючи систему Alliance Waters 2695, оснащену дводіапазонним детектором Waters 2487. УФ-детекції збирали, застосовуючи колонку Symmetry C18, 3,5мкм, 3,0мм×100мм. Елювання здійснюють з лінійним

градієнтом 5-90% ацетонітрилу, 90-0% води та 5% трифторооцтової кислоти (1,0%) у воді протягом 8 хвилин при швидкості потоку 1,0хв/хв.

Загальна процедура (А)

Загальну процедуру (А) застосовують для одержання сполук загальної формули (Ia):



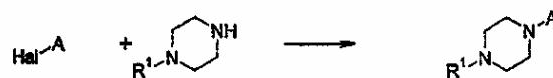
(Ia)

де -CH(R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>) представляє етил, ізопропіл, розгалужений C<sub>4-6</sub>-алкіл, розгалужений C<sub>4-6</sub>-алкеніл, розгалужений C<sub>4-6</sub>-алкініл, C<sub>3-5</sub>-циклоалкіл, C<sub>3-7</sub>-циклоалкеніл, C<sub>3-6</sub>-циклоалюл-C<sub>1-3</sub>-алкіл або C<sub>3-6</sub>-циклоалкент-C<sub>1-3</sub>-алкіл, який необов'язково може бути заміщеним одним або кількома галогеновими замісниками.

До суміші монозаміщеного піперазину (15,2ммоль) у придатному розчиннику, такому як THF, додають кетон або альдегід (22,6ммоль), воду, оцтову кислоту (45,0ммоль), а потім NaCNBH<sub>3</sub> (18ммоль). Суміш перемішують при 55°C протягом 5,5 години (кетони) або при кімнатній температурі до наступного дня (альдеїди), а потім концентрують під зниженим тиском. Додають насичений водний розчин NaHCO<sub>3</sub> (100мл) і суміш екстрагують розчинником, таким як етилацетат (3×40мл). Комбіновані екстракти промивають розсоллом, висушують над сульфатом магнію і концентрують під зниженим тиском. Залишок може бути перетворений на відповідну сіль, таку як гідрохлоридна сіль, шляхом випарювання разом з кислотою, такою як 1 молярна водна хлористоводнева кислота, етанолом та толуолом, і залишок після цього очищують шляхом рекристалізації.

Загальна процедура (В)

Сполуки загальної формули (I) одержують, застосовуючи загальну процедуру (В):



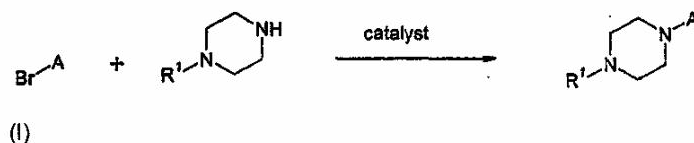
(I)

Суміш монозаміщеного піперазину (2,00ммоль), DMSO (1,0мл), придатного арилу або гетероарилгаліду (2,00ммоль) та основи, такої як DIPEA (0,20мл), перемішують протягом однієї години при 100°C, а потім протягом 18 годин при 120°C. Додають воду та карбонат калію і суміш екстрагують розчинником, таким як етилацетат (3×20мл). Виділення та очищення здійснюють за загальною процедурою (А).

Заміщені 2-хлорохіноліни у непромислових масштабах одержували, як описано у літературі: F. Effenberger, W. Hartmann, Chemische Berichte 1969,102, 3260-3267.

Загальна процедура (С)

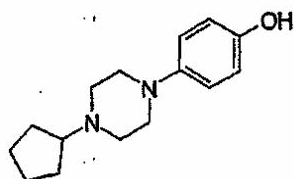
Сполуки загальної формули (I) одержують згідно з загальною процедурою (С):



Сполуку Формули I одержують із відповідного монозаміщеного піперазину та відповідного арил-броміду у присутності придатного каталізатора, такого як трис(добензиліденацетон)дипаладій, у придатному розчиннику, такому як толуол, при відповідній температурі від 0°C до 150°C.

#### Приклад 1

4-(4-циклопентилпіперазин-1-іл)фенол

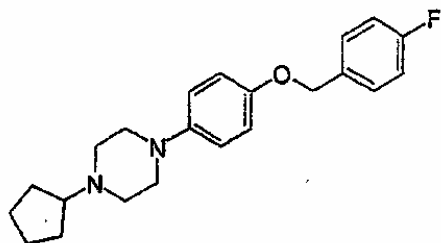


До суспензії 1-(4-гідроксифеніл)піперазину (2,70г, 15,2ммоль) у THF (28мл) додавали циклопентанон (1,90мл, 22,6ммоль), воду (0,15мл), оцтову кислоту (2,70мл, 45,0ммоль), а потім NaCNBH<sub>3</sub> (18мл, 1 молярна у THF, 18ммоль). Суміш перемішували при 55°C протягом 5,5години, а потім концентрували під зниженим тиском. Додавали насичений водний розчин Na-HCO<sub>3</sub> (100мл) та етилацетат (40мл) і суміш фільтрували. Одержану в результаті тверду речовину ресуспендували у метанолі (30мл), нагрівали до дефлегмації і залишали стояти при кімнатній температурі до наступного дня. Фільтрація та висушування під зниженим тиском забезпечували названу сполуку (1,82г, 49%) у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,34 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,51 (m, 4H), 2,92 (m, 4H), 6,62 (d, J=8Гц, 2H), 6,77 (d, J=8Гц, 2H), 8,78 (s, 1H); HPLC-MS: m/z 247 (MH<sup>+</sup>); Rf: 2,70хв.

#### Приклад 2

1-циклопентил-4-[4-(4-фторобензилокси)феніл]піперазин



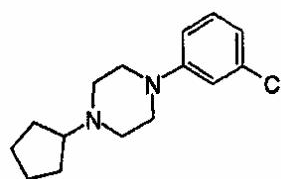
До суспензії гідроксиду калію (0,165г, 2,95ммоль) в етанолі (4мл) додавали 4-(4-циклопентилпіперазин-1-іл)фенол (0,25г, 1,02ммоль). Через 10хв додавали 4-фторобензилхлорид (0,18мл, 0,22г, 1,51ммоль) і суміш перемішували при 70°C протягом 5годин. Додавали насичений водний розчин NaHCO<sub>3</sub> (20мл) і суміш екстрагували етилацетатом (3×20мл). Комбіновані екстракти промивали розсоллом, висушували над сульфатом магнію і конче-

нтрували. Рекристалізація з метанолу (4мл) забезпечувала 0,125г (35%) названої сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,34 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,51 (m, 4H), 2,99 (m, 4H), 5,00 (s, 2H), 6,87 (m, 4H), 7,19 (t, J=8Гц, 2H), 7,46 (m, 2H); HPLC-MS: m/z 355 (MH<sup>+</sup>); Rf: 4,73хв.

#### Приклад 3

1-(3-хлорофеніл)-4-циклопентилпіперазин

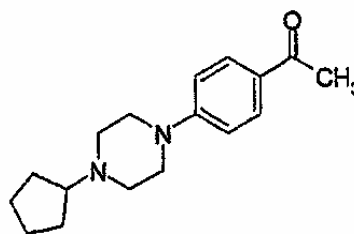


Цю сполуку одержували, як описано у Прикладі 1, застосовуючи як вихідну сполуку 1-(3-хлорофеніл)-піперазин.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,34 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,51 (m, 4H), 3,14 (m, 4H), 6,78 (d, J=8Гц, 1H), 6,88 (m, 2H), 7,19 (t, J=8Гц, 1H); HPLC-MS: m/z 265 (MH<sup>+</sup>); Rf: 3,88хв.

#### Приклад 4

1-[4-(4-циклопентилпіперазин-1-іл)феніл]етанон

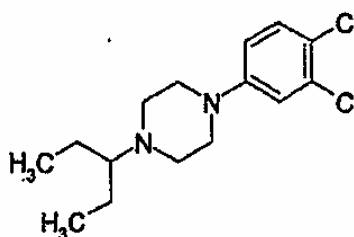


Цю сполуку одержували, як описано у Прикладі 1, застосовуючи як вихідну сполуку 1-(4-ацетилфеніл)-піперазин.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,30-1,88 (m, 8H), 2,45 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,51 (m, 4H), 3,31 (m, 4H), 6,95 (d, J=8Гц, 2H), 7,79 (d, J=8Гц, 2H); HPLC-MS: m/z 273 (MH<sup>+</sup>); Rf: 3,25хв.

#### Приклад 5

1-(3,4-дихлорофеніл)-4-(1-етилпропіл)піперазин



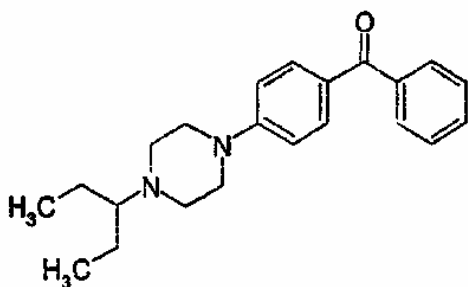


Цю сполуку одержували, як описано у Прикладі 1, застосовуючи як вихідну сполуку 1-(3,4-дихлорофеніл)піперазин та 3-пентанон.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,88 (t,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 1,28 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,56 (br s, 4H), 3,12 (br s, 4H), 6,91 (m, 1H), 7,09 (br s, 1H), 7,36 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H); HPLC-MS:  $m/z$  301 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 4,25хв.

Приклад 6

{4-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]феніл}фенілметанонгідрохлорид

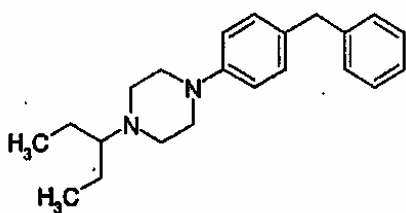


Суміш 1-(3-пентил)піперазину (0,31г, 2,00ммоль), DMSO (1,0мл), 4-фторобензофенону (0,40г, 2,00ммоль) та DIPEA (0,20мл) перемішували протягом однієїгодини при  $100^\circ\text{C}$ , а потім протягом 18годин при  $120^\circ\text{C}$ . Додавали воду (50мл) та карбонат калію (2г) і суміш екстрагували етилацетатом ( $3\times 20\text{мл}$ ). Комбіновані екстракти промивали розсоллом, висушували сульфатом магнію і концентрували під зниженим тиском. Необроблений продукт повторно розчиняли в етанолі (10мл) та 1 молярний водній HCl (4мл) і розчин концентрували під зниженим тиском. Після випарювання разом з етанолом та толуолом залишок затверджували і рекристалізували з ацетонітрилу (100мл). Одержували 0,20г (27%) названої сполуки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,95 (m, 6H), 1,62 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 3,04-3,27 (m, 3H), 3,48 (m, 4H), 4,05 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,65 (m, 5H), 10,75 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  337 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 4,27хв.

Приклад 7

1-(4-бензилфеніл)-4-(1-етилпропіл)піперазингідрохлорид



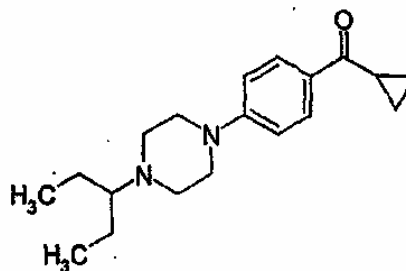
Суміш {4-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]феніл}фенілметанонгідрохлориду (77мг, 0,21ммоль), трифторооцтової кислоти (2,0мл) та триетилсилану (0,5мл) перемішували при  $60^\circ\text{C}$  протягом 24годин. Суміш концентрували під зниженим тиском і змішували з водою та карбонатом калію. Суміш екстрагували етилацетатом ( $3\times 20\text{мл}$ ). Комбіновані екстракти промивали розсоллом, висушували сульфатом магнію і концентрували під зниженим тиском. Необроблений продукт повторно розчиняли в етанолі та 1 молярний водній HCl і розчин концентрували під зниженим

тиском. Після випарювання разом з етанолом та толуолом залишок затверджували. Одержували 45мг (61%) названої сполуки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,98 (t,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 1,64 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 3,04-3,23 (m, 5H), 3,48 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 5,93 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 2H), 7,10-7,30 (m, 7H), 10,05 (brs, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  323 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 4,93хв.

Приклад 8

Циклопропіл-{4-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]феніл}метанонгідрохлорид

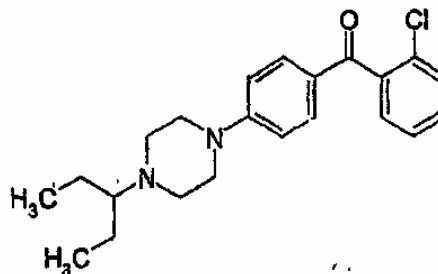


Цю сполуку одержували, як описано у Прикладі 6, застосовуючи як вихідну сполуку 4-фторофеніл(циклопропіл)кетон.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,98 (m, 10H), 1,64 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 2,82 (br s, 1H), 3,04-3,23 (m, 3H), 3,49 (m, 4H), 4,04 (m, 2H), 7,07 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 2H), 7,96 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 2H), 10,95 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  301 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 4,03хв.

Приклад 9

(2-хлорофеніл)-{4-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]феніл}метанонгідрохлорид

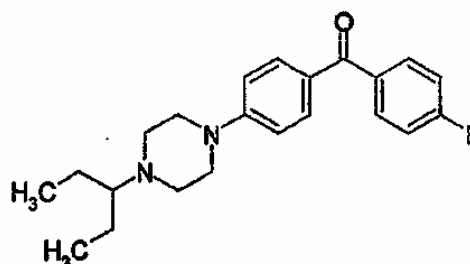


Цю сполуку одержували, як описано у Прикладі 6, застосовуючи як вихідну сполуку 4-фторофеніл-(2-хлорофеніл)кетон.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,98 (t,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 1,64 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 3,08-3,23 (m, 3H), 3,50 (m, 4H), 4,06 (m, 2H), 7,08 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 2H), 7,31 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,50-7,61 (m, 4H), 10,85 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  371 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 4,43хв.

Приклад 10

{4-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]феніл}-(4-фторофеніл)метанонгідрохлорид

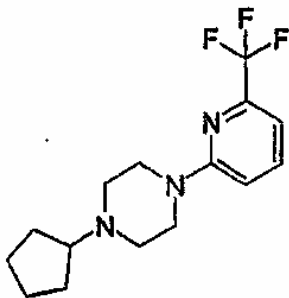


Цю сполуку одержували, як описано у Прикладі 6, застосовуючи як вихідну сполуку 4,4'-дифторобензофенон.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,98 (t,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 1,66 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 3,08-3,25 (m, 3H), 3,41-3,53 (m, 4H), 4,05 (m, 2H), 7,09 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 2H), 7,38 (m, 2H), 7,69 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 2H), 7,76 (m, 2H), 10,80 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  355 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 4,37хв.

Приклад 11

1-циклопентил-4-(6-трифторометилпіридин-2-іл)піперазин

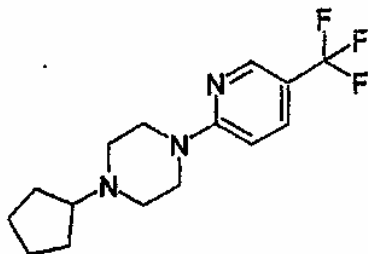


Цю сполуку одержували, як описано у Прикладі 1, застосовуючи як вихідну сполуку 1-(6-трифторометилпіридин-2-іл)піперазин.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,34 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,45-2,51 (m, 5H), 3,52 (m, 4H), 7,02 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,11 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,71 (t,  $J=8\text{Гц}$ , 1H); HPLC-MS:  $m/z$  300 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 4,10хв.

Приклад 12

1-циклопентил-4-(5-трифторометилпіридин-2-іл)піперазин

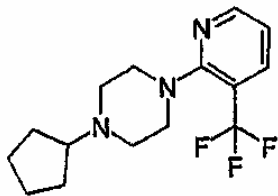


Цю сполуку одержували, як описано у Прикладі 1, застосовуючи як вихідну сполуку 1-(5-трифторометилпіридин-2-іл)піперазин.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,36 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,45-2,52 (m, 5H), 3,58 (m, 4H), 6,92 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,78 (br d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 8,39 (s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  300 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 3,87хв.

Приклад 13

1-циклопентил-4-(3-трифторометилпіридин-2-іл)піперазин

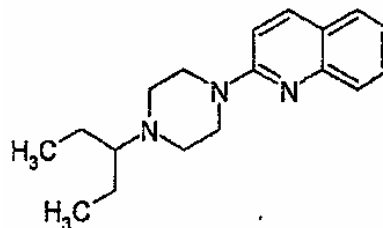


Цю сполуку одержували, як описано у Прикладі 1, застосовуючи як вихідну сполуку 1-(3-трифторометилпіридин-2-іл)піперазин.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,29-1,65 (m, 6H), 1,80 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,52 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 7,16 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,49 (m, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  300 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 3,70хв.

Приклад 14

2-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]хінолінгідрохлорид

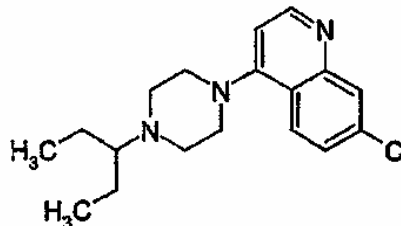


Цю сполуку одержували, як описано у Прикладі 6, застосовуючи як вихідну сполуку 2-хлорохінолін.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,99 (t,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 1,65 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 3,12 (br s, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 4,83 (m, 2H), 7,44-7,58 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,25 (br s, 1H), 8,42 (m, 1H), 11,20 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  284 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 3,03хв.

Приклад 15

7-хлоро-4-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]хінолінгідрохлорид

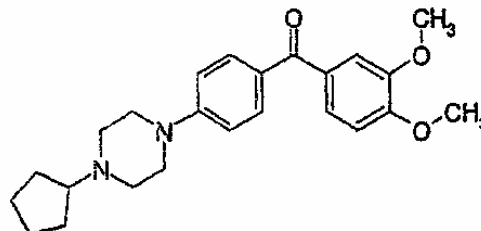


Цю сполуку одержували, як описано у Прикладі 6, застосовуючи як вихідну сполуку 4,7-дихлорохінолін.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,00 (t,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 1,67 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 3,15 (br s, 1H), 3,30-3,70 (m, 4H), 4,05 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 8,28 (m, 2H), 8,83 (m, 1H), 11,35 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  318 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 3,13хв.

Приклад 16

[4-(4-циклопентилпіперазин-1-іл)феніл]-(3,4-диметоксифеніл)метанонгідрохлорид



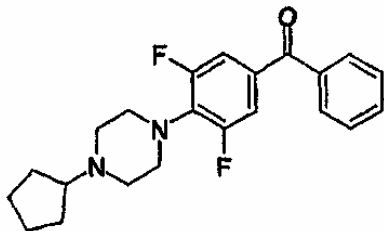
Цю сполуку одержували, як описано у Прикладі 6, застосовуючи як вихідну сполуку 4'-фторо-3,4-диметоксибензофенон.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,55 (m, 2H), 1,65-1,90 (m, 4H), 2,02 (m, 2H), 3,05-3,40 (m, 4H), 3,55 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,08 (m, 2H), 7,10 (m, 3H),

7,29 (m, 2H), 7,69 (d, J=8гц, 2H), 10,78 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 395 (MH<sup>+</sup>); Rf: 3,03 хв.

Приклад 17

[4-(4-циклопентилпіперазин-1-іл)-3,5-дифторофеніл]фенілметанон гідрохлорид

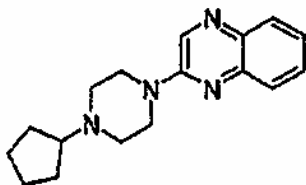


Цю сполуку одержували, як описано у Прикладі 6, застосовуючи як вихідну сполуку 3,4,5-трифторобензофенон.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,55 (m, 2H), 1,65-1,90 (m, 4H), 2,02 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,50-3,71 (m, 7H), 7,42 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,68-7,78 (m, 3H), 10,90 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 371 (MH<sup>+</sup>); Rf: 2,77 хв.

Приклад 18

2-(4-циклопентилпіперазин-1-іл)хіноксалінгідрохлорид

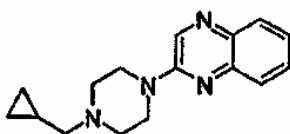


Цю сполуку одержували за Прикладом 6, застосовуючи як вихідну сполуку 2-хлорохіноксалін і використовуючи пропіонітрил як розчинник.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,55 (m, 2H), 1,64-1,90 (m, 4H), 2,02 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,42-3,65 (m, 5H), 4,71 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,88 (br d, J=8гц, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 10,92 (br s, 1 H); HPLC-MS: m/z 283 (MH<sup>+</sup>); Rf: 1,70 хв.

Приклад 19

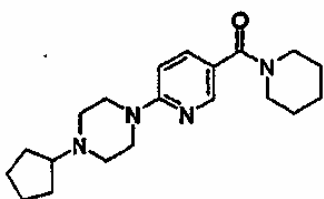
2-(4-циклопропілметилпіперазин-1-іл)хіноксалінгідрохлорид



<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,41 (m, 2H), 0,66 (m, 2H), 1,18 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,52-3,69 (m, 4H), 4,71 (m, 2H), 7,48 (m, 1 H), 7,66 (m, 2H), 7,88 (d, J=8гц, 1H), 8,90 (s, 1H), 11,17 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 269 (MH<sup>+</sup>); Rf: 1,73 хв.

Приклад 20

[6-(4-циклопентилпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]піперидин-1-ілметанон гідрохлорид

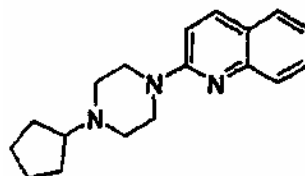


<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,45-2,08 (m, 14H), 3,06 (m, 2H), 3,38-3,61 (m, 9H), 4,44 (m, 2H), 7,02 (d, J=8гц, 1H), 7,70 (dd, J=8гц, 1гц, 1H), 8,19 (d, J=1гц, 1H); HPLC-MS: m/z (MH<sup>+</sup>).

Цю сполуку одержували за Прикладом 6 (Загальна процедура B), застосовуючи 1-(6-хлоронікотиніол)піперидин (Thunus, Ann. Pharm. Fr. 1977, 35, 197).

Приклад 21

2-(4-циклопентилпіперазин-1-іл)хінолінгідрохлорид

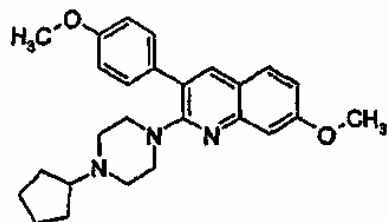


<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) (51,62 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,55-3,70 (m, 5H), 4,83 (m, 2H), 7,46-7,60 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 11,52 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 282 (MH<sup>+</sup>); Rf: 0,34 хв.

Цю сполуку одержували за Прикладом 6, застосовуючи як вихідну сполуку 2-хлорохінолін.

Приклад 22

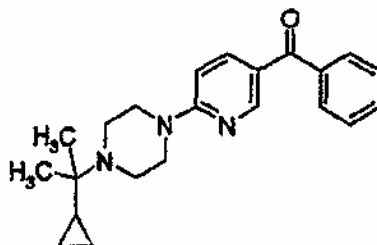
2-(4-циклопентилпіперазин-1-іл)-7-метокси-3-(4-метоксифеніл)хінолінгідрохлорид



<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,53 (m, 2H), 1,63-1,86 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,33-3,52 (m, 5H), 3,75 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 7,08 (d, J=8Hz, 2H), 7,13 (dd, J=8гц, 1гц, 1 H), 7,49 (br s, 1H), 7,61 (d, J=8гц, 2H), 7,83 (d, J=8гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 11,29 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 418 (MH<sup>+</sup>); Rf: 3,40 хв.

Приклад 23

{6-[4-(1-циклопропіл-1-метилетил)піперазин-1-іл]піридин-3-іл}фенілметанонгідрохлорид



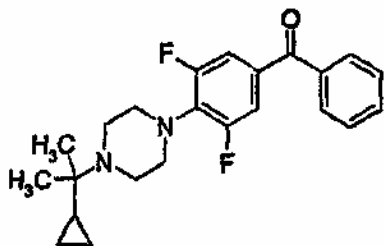
<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,48-0,62 (m, 4H), 1,22-1,39 (m, 7H), 3,14 (m, 2H), 3,69 (m, 4H), 4,64 (m, 2H), 7,08 (d, J=8гц, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,61-7,72 (m, 3H), 8,00 (dd, J=8гц, 1гц, 1H), 8,52 (d, J=1гц, 1H), 11,27 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 350 (MH<sup>+</sup>); Rf: 3,03 хв.

Цю сполуку одержували за Прикладом 6, застосовуючи як вихідну сполуку 2-хлоро-5-

бензоїлпіперидин [T.D. Penning et al., J. Med. Chem. 2000, 43, 721-735].

Приклад 24

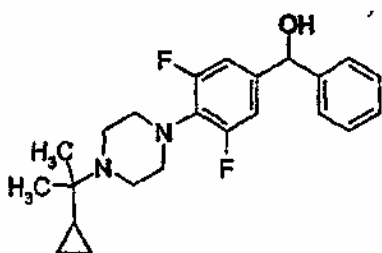
{4-[4-(1-циклопропіл-1-метилетил)піперазин-1-іл]-3,5-дифторофеніл}фенілметанонгідрохлорид



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,48-0,63 (m, 4H), 1,23-1,40 (m, 7H), 3,18 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,66-7,76 (m, 3H), 10,90 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 385 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 3,73хв.

Приклад 25

{4-[4-(1-циклопропіл-1-метилетил)піперазин-1-іл]-3,5-дифторофеніл}фенілметанолгідрохлорид

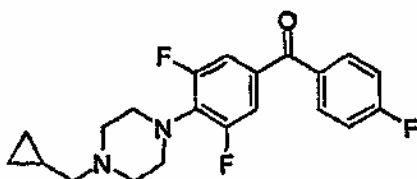


$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,47-0,61 (m, 4H), 1,23-1,34 (m, 7H), 3,12 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 5,66 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,19-7,40 (m, 5H), 10,40 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 387 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 3,40хв.

Цю сполуку одержували шляхом відновлення боропраридом натрію за Прикладом 24.

Приклад 26

[4-(4-циклопропілметилпіперазин-1-іл)-3,5-дифторофеніл]-(4-фторофеніл)метанонгідрохлорид

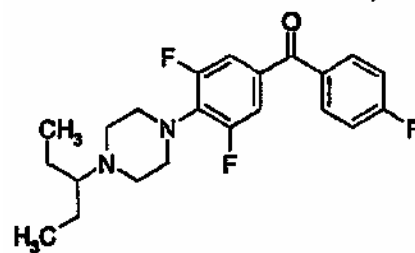


$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,40 (m, 2H), 0,66 (m, 2H), 1,13 (m, 1H), 3,02-3,23 (m, 5H), 3,52-3,68 (m, 5H), 7,40 (m, 4H), 7,82 (m, 2H), 10,55 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 375 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 2,78хв.

Цю сполуку одержували за Прикладом 6, застосовуючи 3,4,5,4'-тетрафторобензофенон. Останній одержували шляхом ацилювання фторобензолу способом Фриделя - Крафта з застосуванням 3,4,5-трифторобензоїлхлориду.

Приклад 27

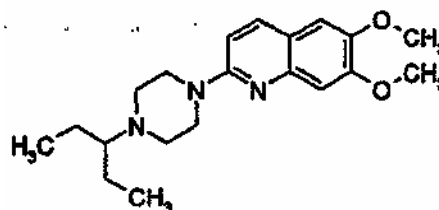
{4-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]-3,5-дифторофеніл}-(4-фторофеніл)метанонгідрохлорид



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,97 (t, J=7Гц, 6H), 1,68 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 3,06-3,26 (m, 3H), 3,52 (m, 4H), 3,75 (m, 2H), 7,41 (m, 4H), 7,82 (m, 2H), 10,31 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 391 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 3,00хв.

Приклад 28

2-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]-6,7-диметоксисхінолінгідрохлорид

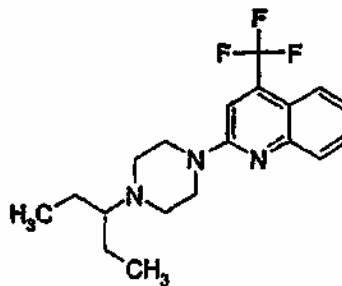


$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,99 (t, J=7Гц, 6H), 1,66 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 3,11 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,72 (m, 2H), 7,31-7,43 (m, 2H), 7,82 (br s, 1H), 8,30 (br s, 1H), 10,95 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 344 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 2,00хв.

Цю сполуку одержували за Прикладом 6 з 2-хлоро-6,7-диметоксисхіноліну [Pettit, Can. J. Спет. 1964, 42, 1764].

Приклад 29

2-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]-4-трифторометилхінолінгідрохлорид

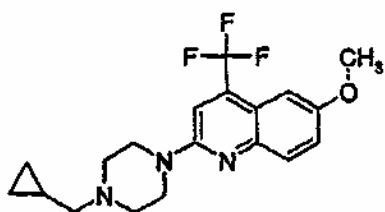


$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,99 (t, J=7Гц, 6H), 1,65 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,77 (m, 2H), 7,48 (t, J=7Гц, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 11,19 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 352 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 3,70хв.

Цю сполуку одержували з 2-хлоро-4-трифторометилхіноліну. Останній одержували, як описано у літературі: R.D. Westland et al., J. Med. Спет. 1973, 16, 319-327.

Приклад 30

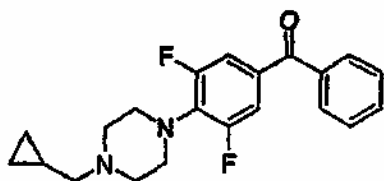
2-(4-циклопропілметилпіперазин-1-іл)-6-метокси-4-трифторометилхінолінгідрохлорид



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,40 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,14 (m, 1H), 3,01-3,16 (m, 4H), 3,46 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,66 (m, 2H), 7,16 (brs, 1H), 7,43 (dd,  $J=7$ Гц, 1Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,73 (d,  $J=7$ Гц, 1H), 10,70 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  366 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 3,63хв.

#### Приклад 31

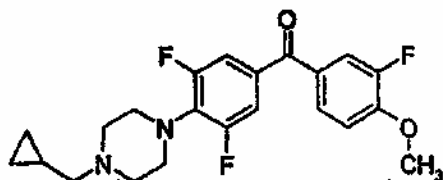
[4-(4-циклопропілметилпіперазин-1-іл)-3,5-дифторофеніл]фенілметанонгідрохлорид



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,40 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,14 (m, 1H), 3,03-3,20 (m, 4H), 3,60 (m, 6H), 7,40 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,70 (m, 3H), 10,60 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  357 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 3,53хв.

#### Приклад 32

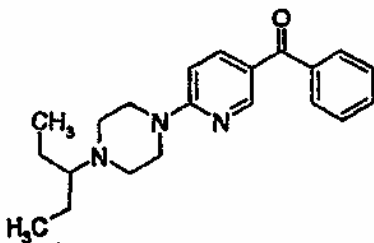
[4-(4-циклопропілметилпіперазин-1-іл)-3,5-дифторофеніл]-(3-фторо-4-метоксифеніл)-метанонгідрохлорид



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,41 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 1,15 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,50-3,70 (m, 6H), 3,95 (s, 3H), 7,33 (t,  $J=8$ Гц, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 10,79 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  405 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 3,67хв.

#### Приклад 33

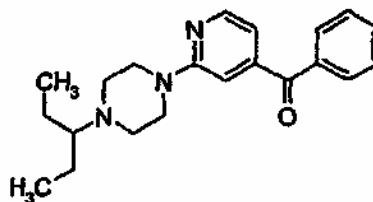
{6-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]піридин-3-іл}фенілметанонгідрохлорид



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,97 (t,  $J=7$ Гц, 6H), 1,65 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 3,02-3,22 (m, 3H), 3,49-3,69 (m, 4H), 4,60 (m, 2H), 7,08 (d,  $J=8$ Гц, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,68 (m, 3H), 7,99 (dd,  $J=8$ Гц, 1Гц, 1H), 8,50 (d,  $J=1$ Гц, 1H), 10,90 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  338 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 3,00хв.

#### Приклад 34

(2-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]піридин-4-іл)фенілметанонгідрохлорид

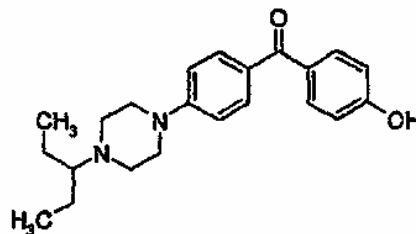


$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,97 (t,  $J=7$ Гц, 6H), 1,63 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 3,12 (m, 3H), 3,47 (m, 4H), 4,43 (m, 2H), 6,91 (d,  $J=6$ Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,58 (t,  $J=3$ Гц, 2H), 7,70-7,84 (m, 3H), 8,33 (d,  $J=6$ Гц, 1H), 10,43 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  338 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 2,97хв.

Цю сполуку одержували з 2-хлоро-4-бензоїлпіридину, який одержували шляхом ацилювання бензолу 2-хлоро-4-хлорокарбонілпіридином способом Фриделя-Крафтса.

#### Приклад 35

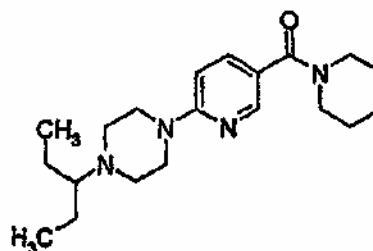
{4-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]феніл}-(4-гідроксифеніл)метанонгідрохлорид



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,97 (t,  $J=7$ Гц, 6H), 1,65 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 3,05-3,25 (m, 3H), 3,35-3,55 (m, 4H), 4,02 (m, 2H), 6,89 (d,  $J=8$ Гц, 2H), 7,08 (d,  $J=8$ Гц, 2H), 7,59 (d,  $J=8$ Гц, 2H), 7,63 (d,  $J=8$ Гц, 2H), 10,36 (s, 1H), 10,60 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  353 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 2,13хв.

#### Приклад 36

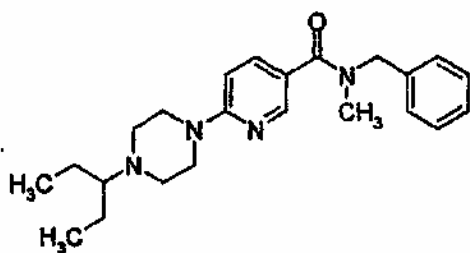
{6-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]піридин-3-іл}піперазин-1-іл-метанонгідрохлорид



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,97 (t,  $J=7$ Гц, 6H), 1,50 (m, 4H), 1,63 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 3,05-3,20 (m, 3H), 3,50 (m, 8H), 4,46 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,18 (br s, 1H), 10,90 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  345 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 2,27хв.

#### Приклад 37

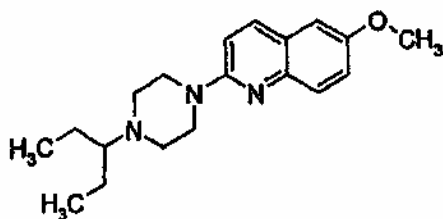
N-бензил-6-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]-N-метилонікотинамідгідрохлорид



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,97 (t,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 1,63 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 3,09 (m, 3H), 3,50 (m, 4H), 4,45 (m, 2H), 4,62 (br s, 2H), 7,02 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,25-7,41 (m, 5H), 7,78 (m, 1H), 8,28 (br s, 1H), 10,78 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  381 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 3,10хв.

Приклад 38

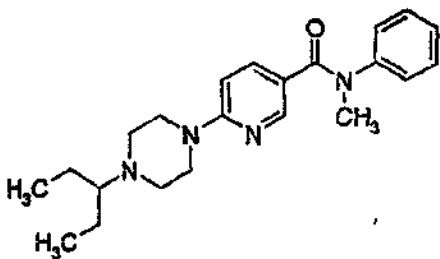
2-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]-6-метоксхінолінгідрохлорид



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,98 (t,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 1,66 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 3,11 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,74 (m, 2H), 7,41 (br s, 2H), 7,53 (m, 1H), 8,12 (br s, 1H), 8,34 (br s, 1H), 10,95 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  314 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 2,17хв.

Приклад 39

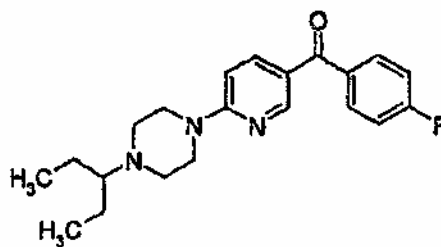
6-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]-N-метил-N-фенілнікотинамідгідрохлорид



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,95 (t,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 1,62 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 3,05 (m, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,43 (m, 4H), 4,35 (m, 2H), 6,76 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,21 (m, 3H), 7,31 (m, 2H), 7,42 (dd,  $J=8\text{Гц}$ , 1Гц, 1H), 8,01 (d,  $J=1\text{Гц}$ , 1H), 10,54 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  367 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 2,90хв.

Приклад 40

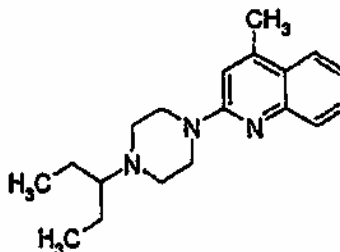
{6-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]піридин-3-іл}-(4-фторофеніл)метанонгідрохлорид



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,95 (t,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 1,62 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 3,10 (m, 3H), 3,45-3,65 (m, 4H), 4,55 (m, 2H), 7,05 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,38 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 2H), 7,78 (dd,  $J=8\text{Гц}$ , 4Гц, 2H), 7,96 (dd,  $J=8\text{Гц}$ , 1Гц, 1H), 8,48 (d,  $J=1\text{Гц}$ , 1H), 10,85 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  356 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 2,40хв.

Приклад 41

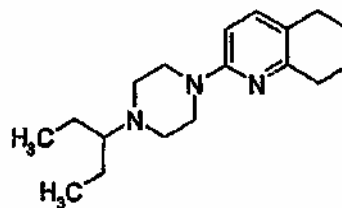
2-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]-4-метилохінолінгідрохлорид



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,98 (t,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 1,64 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 3,12 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 4,86 (m, 2H), 7,53 (br s, 2H), 7,80 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,32 (br s, 1H), 11,20 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  298 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 1,26хв.

Приклад 42

2-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]-5,6,7,8-тетрагідрохінолінгідрохлорид

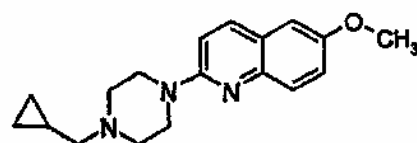


$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,98 (t,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 1,50-2,03 (m, 8H), 2,63 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,00-3,33 (m, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,48 (m, 2H), 7,13 (br s, 1H), 7,75 (br s, 1H), 11,10 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  288 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 1,83хв.

Цю сполуку одержували з 2-хлоро-5,6,7,8-тетрагідрохіноліну [S.C. Zimmernan, Z. Zeng, J. Org. Chem. 1990, 55, 4789-5791].

Приклад 43

2-(4-циклопропілметилпіперазин-1-іл)-6-метоксхінолінгідрохлорид

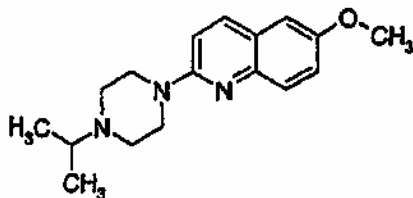


$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,41 (m, 2H), 0,66 (m, 2H), 1,18 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,52-3,69

(m, 4H), 3,85 (s, 3H), 4,71 (m, 2H), 7,41 (br s, 2H), 7,53 (m, 1H), 8,12 (br s, 1H), 8,34 (br s, 1H), 11,38 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 298 (MH<sup>+</sup>); Rf: 1,87 хв.

Приклад 44

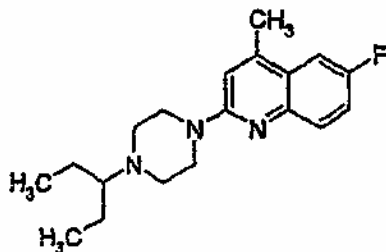
2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-6-метоксихінолінгідрохлорид



<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,32 (d, J=7Гц, 6H), 3,28 (m, 2H), 3,53 (m, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,85 (m, 2H), 7,43 (br s, 2H), 7,59 (d, J=8Гц, 1H), 8,27 (br s, 1H), 8,34 (br s, 1H), 8,40 (d, J=8Гц, 1H), 11,60 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 286 (MH<sup>+</sup>); Rf: 1,77 хв.

Приклад 45

2-[4-(1-етилпропіл)піперазин-1-іл]-6-фторо-4-метилохінолінгідрохлорид

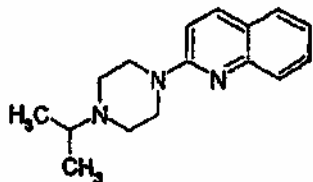


<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,98 (t, J=7Гц, 6H), 1,64 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 3,12 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,57-4,00 (m, 4H), 4,85 (m, 2H), 7,57 (br s, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,33 (br s, 1H), 11,10 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 316 (MH<sup>+</sup>); Rf: 1,92 хв.

Цю сполуку одержували з 2-хлоро-6-фторо-4-метилохіноліну, який одержували шляхом ацетоацетилювання 4-фтороаніліну з наступним опосередкованим кислотою замкненням кільця та перетворенням одержаного в результаті карбос-тирилу на хлорохінолін шляхом обробки оксихлоридом фосфору.

Приклад 46

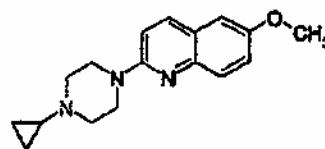
2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)хінолінгідрохлорид



<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,31 (d, J=7Гц, 6H), 3,19 (m, 2H), 3,52 (m, 3H), 3,72 (m, 2H), 4,79 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 11,45 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 256 (MH<sup>+</sup>); Rf: 1,47 хв.

Приклад 47

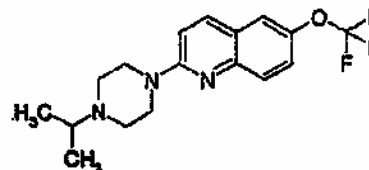
2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-6-метоксихінолінгідрохлорид



<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,81 (m, 2H), 1,20 (br s, 2H), 2,86 (br s, 1H), 3,25-3,75 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 4,09 (m, 2H), 4,73 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 11,51 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 284 (MH<sup>+</sup>); Rf: 1,80 хв.

Приклад 48

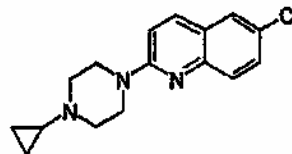
2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-6-трифлорометоксихінолінгідрохлорид



<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,31 (d, J=7Гц, 6H), 3,17 (m, 2H), 3,52 (m, 3H), 3,68 (m, 2H), 4,79 (m, 2H), 7,56 (d, J=8Гц, 1H), 7,68 (br d, J=7 Hz, 1H), 7,91 (br s, 1H), 8,04 (br s, 1H), 8,35 (br d, J=7Гц, 1H), 11,28 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 340 (MH<sup>+</sup>); Rf: 3,04 хв.

Приклад 49

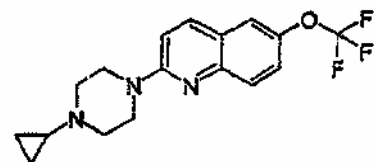
6-хлоро-2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)хінолінгідрохлорид



<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,81 (m, 2H), 1,14 (br s, 2H), 2,88 (br s, 1H), 3,25-3,70 (m, 6H), 4,67 (m, 2H), 7,44 (d, J=8Гц, 1H), 7,61 (d, J=8Гц, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,91 (br s, 1H), 8,18 (br d, J=8Гц, 1H), 10,75 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 288 (MH<sup>+</sup>); Rf: 1,77 хв.

Приклад 50

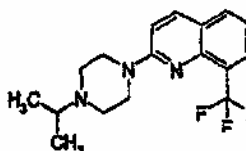
2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-6-трифлорометоксихінолінгідрохлорид



<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,81 (m, 2H), 1,15 (br s, 2H), 2,88 (br s, 1H), 3,20-3,70 (m, 6H), 4,68 (m, 2H), 7,49 (d, J=8Гц, 1H), 7,59 (br d, J=8Гц, 1H), 7,82 (m, 2H), 8,27 (d, J=8Гц, 1H), 10,89 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 338 (MH<sup>+</sup>); Rf: 2,24 хв.

Приклад 51

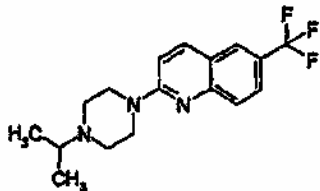
2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-8-трифлорометилхінолінгідрохлорид



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,31 (d,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 3,10 (m, 2H), 3,51 (m, 5H), 4,72 (m, 2H), 7,38 (t,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,46 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,95 (br d,  $J=7\text{Гц}$ , 1H), 8,05 (br d,  $J=7\text{Гц}$ , 1H), 8,26 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 10,66 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  324 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 3,08хл.

Приклад 52

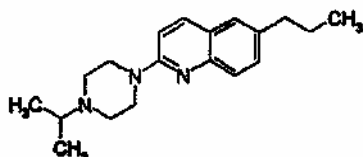
2-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)-6-трифторометилхінолінгідрохлорид



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,31 (d,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 3,12 (m, 2H), 3,50-3,68 (m, 5H), 4,78 (m, 2H), 7,52 (d,  $J=7\text{Гц}$ , 1H), 7,88 (m, 2H), 8,26 (br s, 1H), 8,36 (d,  $J=7\text{Гц}$ , 1H), 10,95 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  324 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 2,11хв.

Приклад 53

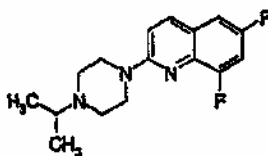
2-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)-6-пропілхінолінгідрохлорид



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,91 (t,  $J=7\text{Гц}$ , 3H), 1,31 (d,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 1,66 (секст.,  $J=7\text{Гц}$ , 2H), 2,70 (t,  $J=7\text{Гц}$ , 2H), 3,23 (m, 2H), 3,48-3,90 (m, 5H), 4,81 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,70 (br s, 1H), 8,09 (br s, 1H), 8,34 (br s, 1H), 11,35 (brs, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  298 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 1,97хв.

Приклад 54

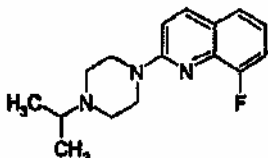
6,8-дифторо-2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)хінолінгідрохлорид



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,31 (d,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 3,09 (m, 2H), 3,51 (m, 5H), 4,66 (m, 2H), 7,45-7,58 (m, 3H), 8,18 (d,  $J=7\text{Гц}$ , 1H), 10,92 (br s, 1H).

Приклад 55

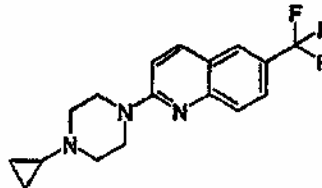
8-фторо-2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)хінолінгідрохлорид



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,31 (d,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 3,09 (m, 2H), 3,52 (m, 5H), 4,70 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,59 (d,  $J=7\text{Гц}$ , 1H), 8,20 (d,  $J=7\text{Гц}$ , 1H), 10,84 (brs, 1H).

Приклад 56

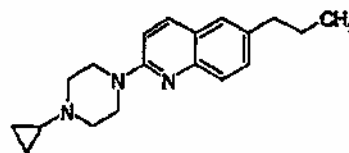
2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-6-трифторометилхінолінгідрохлорид



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,81 (m, 2H), 1,19 (br s, 2H), 2,88 (br s, 1H), 3,20-3,70 (m, 6H), 4,73 (m, 2H), 7,52 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,86 (m, 2H), 8,26 (br s, 1H), 8,33 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 11,12 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  322 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 2,41хв.

Приклад 57

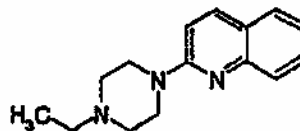
2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-6-пропілхінолінгідрохлорид



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,82 (m, 2H), 0,91 (t,  $J=7\text{Гц}$ , 3H), 1,18 (br s, 2H), 1,66 (секст.,  $J=7\text{Гц}$ , 2H), 2,69 (t,  $J=7\text{Гц}$ , 2H), 2,85 (brs, 1H), 3,30-3,75 (m, 6H), 4,72 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,69 (br s, 1H), 7,97 (br s, 1H), 8,33 (br s, 1H), 11,20 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  296 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 1,97хв.

Приклад 58

2-(4-етилпіперазин-1-іл)хінолінгідрохлорид

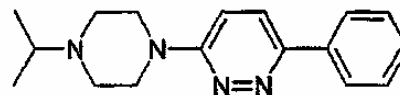


Також може бути зроблене посилання на S. Cacchi et al., SynLett 1997, 1400-1402.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,30 (t,  $J=7\text{Гц}$ , 3H), 3,15 (m, 4H), 3,55-3,85 (m, 4H), 4,81 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,89 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 8,13 (br s, 1H), 8,40 (br s, 1H), 11,34 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  242 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 1,04хв.

Приклад 59 (Загальна процедура (В))

3-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)-6-феніл-піридазин, гідрохлорид



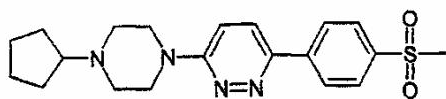
Цю сполуку одержували згідно з загальною процедурою (В), застосовуючи як вихідну сполуку 1-ізопропілпіперазин та 3-хлоро-6-фенілпіридазин, одержаний, як описано у J. Heterocycl. Спет., 15,881 (1978).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,46 (d, 6H); 3,28 (m, 2H); 3,48 (m, 2H); 3,64-3,84 (m, 3H); 4,57 (m, 2H); 7,63-7,72 (m, 4H); 7,90 (m, 2H); 8,12 (d, 1H); HPLC-MS:  $m/z=283,2$  ( $\text{M}+1$ ); Rt=1,52хв.

Приклад 60 (Загальна процедура (В))

3-(4-циклопентил-піперазин-1-іл)-6-(4-метансульфоніл-феніл)-піридазин



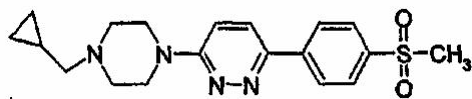


Цю сполуку одержували згідно з загальною процедурою (В), застосовуючи як вихідну сполуку 1-циклопентилпіперазин та 3-хлоро-6-(4-метансульфоніл-феніл)-піридазин, одержаний, як описано у J. Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,38-1,80 (m, 6H), 1,92 (m, 2H); 2,56 (квінт., 1H); 2,66 (dd, 4H); 3,10 (s, 3H); 3,97 (dd, 4H); 6,99 (d, 1H); 7,69 (d, 1H); 8,03 (d, 2H); 8,20 (d, 2H); HPLC-MS:  $m/z=387,0$  ( $M+1$ );  $R_t=2,20$ хв.

Приклад 61 (Загальна процедура (В))

3-(4-циклопропілметил-піперазин-1-іл)-6-(4-метансульфоніл-феніл)-піридазин

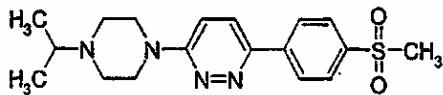


Цю сполуку одержували згідно з загальною процедурою (В), застосовуючи як вихідну сполуку 1-циклопентилпіперазин та 3-хлоро-6-(4-метансульфоніл-феніл)-піридазин, одержаний, як описано у J. Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,15 (q, 2H); 0,57 (m, 2H); 0,92 (m, 1H); 2,34 (d, 2H); 2,69 (dd, 4H); 3,10 (s, 3H); 3,80 (dd, 4H); 7,01 (d, 1H); 7,70 (d, 1H); 8,03 (d, 2H); 8,21 (d, 2H); HPLC-MS:  $m/z=373,4$  ( $M+1$ );  $R_t=2,04$ хв.

Приклад 62 (Загальна процедура (В))

3-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)-6-(4-метансульфоніл-феніл)-піридазин

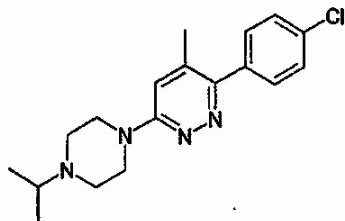


Цю сполуку одержували згідно з загальною процедурою (В), застосовуючи як вихідну сполуку 1-ізопропіл піперазин та 3-хлоро-6-(4-метансульфоніл-феніл)-піридазин, одержаний, як описано у J. Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,01 (d, 6H); 2,57 (m, 4H); 2,71 (m, 1H); 3,26 (s, 3H); 3,67 (m, 4H); 7,39 (d, 1H); 8,02 (d, 2H); 8,06 (d, 1H); 8,30 (d, 2H); HPLC-MS:  $m/z=360,8$  ( $M+1$ );  $R_t=1,43$ хв.

Приклад 63 (Загальна процедура (В))

3-(4-хлоро-феніл)-6-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)-4-метил-піридазин, дигідрохлорид



Цю сполуку одержували згідно з загальною процедурою (В), застосовуючи як вихідну сполуку 1-ізопропілпіперазин та 6-хлоро-3-(4-хлоро-феніл)-4-метил-піридазин, одержаний, як описано у J. Heterocycl. Спет., 15, 881 (1978).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,08 (d, 6H); 2,10 (s, 1H); 3,01 (m, 2H); 3,23 (m, 2H); 3,28-3,44 (m, 3H); 4,31 (ши-

рок. d, 2H); 7,27 (d, 2H); 7,34 (d, 2H); 7,58 (s, 1H); HPLC-MS:  $m/z=331,1$  ( $M+1$ );  $R_t=3,1$ хв.

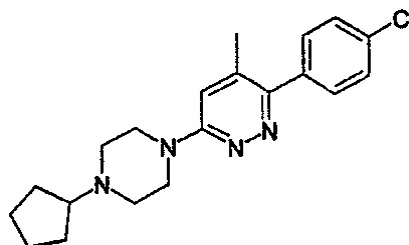
$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{Cl}$ , 2HCl

Розрах.: С 53,54 Н 6,24 N 13,88

Виявл.: С 53,34 Н 6,31 N 13,70.

Приклад 64 (Загальна процедура (В))

3-(4-хлоро-феніл)-6-(4-циклопентил-піперазин-1-іл)-4-метил-піридазин, гідрохлорид



Цю сполуку одержували згідно з загальною процедурою (В), застосовуючи як вихідну сполуку і-циклопентилпіперазин та 6-хлоро-3-(4-хлоро-феніл)-4-метил-піридазин, одержаний, як описано у J. Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,29-1,60 (m, 6H); 1,91 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 3,00 (m, 2H); 3,24 (m, 2H); 3,36 (m, 1H); 3,51 (широк. d, 2H); 4,29 (широк. d, 2H); 7,29 (d, 2H); 7,36 (d, 2H); 7,60 (s, 1H); HPLC-MS:  $m/z=357,1$  ( $M+1$ );  $R_t=3,25$ хв.

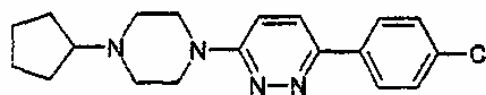
$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{Cl}$ , 2 HCl

Розрах.: С 55,89 Н 6,33 N 13,04

Виявл.: С 55,83 Н 6,47 N 12,93.

Приклад 65 (Загальна процедура (В))

3-(4-хлорофеніл)-6-(4-циклопентилпіперазин-1-іл)-піридазин

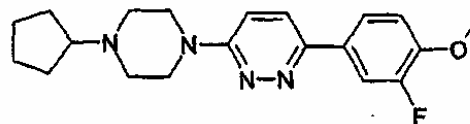


Цю сполуку одержували, як описано у Прикладі 5, застосовуючи як вихідну сполуку 1-циклопентилпіперазин та 3-хлоро-6-(4-хлорофеніл)-піридазин, одержаний, як описано у J. Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978). Названу сполуку одержували у формі вільної основи.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,39-1,81 (m, 6H), 1,91 (m, 2H), 2,56 (q, 1H), 2,66 (dd, 4H), 3,74 (dd, 4H), 6,96 (d,  $J=9,5$ Гц, 1H), 7,43 (d,  $J=8,7$ Гц, 2H), 7,61 (d,  $J=9,5$ Гц, 1H), 7,93 (d,  $J=8,7$ Гц, 2H); HPLC-MS (Спосіб #):  $m/z=343$  ( $M+1$ );  $R_t=2,93$ хв.

Приклад 66 (Загальна процедура (В))

3-(4-циклопентилпіперазин-1-іл)-6-(3-фторо-4-метоксифеніл)-піридазин, дигідрохлорид



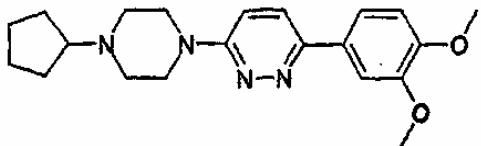
Цю сполуку одержували, як описано у Прикладі 6, застосовуючи як вихідну сполуку 1-циклопентилпіперазин та 3-хлоро-6-(3-фторо-4-метоксифеніл)-піридазин, одержаний, як описано у J. Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,45-2,15 (m, 8H), 3,17 (m, 2H), 3,40-3,77 (m, 5H), 3,92 (s, 3H), 7,34 (t,  $J=8,7$ Гц, 1H), 7,80 (d,  $J=9,8$ Гц, 1H), 7,85-8,05 (m,

2H), 8,29 (d,  $J=9,8$ Гц, 1H), 11,75 (bs, 1H); HPLC-MS:  $m/z=357$  ( $M+1$ );  $R_t=2,47$ хв.

Приклад 67 (Загальна процедура (B))

3-(4-циклопентилпіперазин-1-іл)-6-(3,4-диметоксифеніл)-піридазин



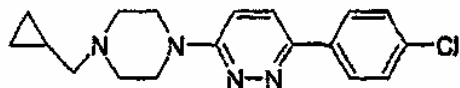
Цю сполуку одержували, як описано у Прикладі 6, застосовуючи як вихідну сполуку 1-циклопентилпіперазин та 3-хлоро-6-(3,4-диметоксифеніл)-піридазин, одержаний, як описано у J. Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978). Названу сполуку одержували у формі вільної основи.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,40-1,65 (m, 4H), 1,73 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 2,55 (q, 1H), 2,66 (t, 4H), 3,72 (t, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,93 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,86 (d, 1H); HPLC-MS:  $m/z=370$  ( $M+1$ );  $R_t=1,90$ хв.

Приклад 68 (Загальна процедура (B))

3-(4-хлорофеніл)-6-(4-

циклопропілметилпіперазин-1-іл)-піридазин

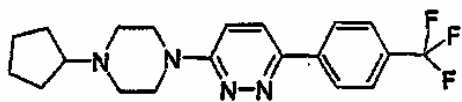


Цю сполуку одержували, як описано у Прикладі 6, застосовуючи як вихідну сполуку 1-циклопропілметилпіперазин та 3-хлоро-6-(4-хлорофеніл)-піридазин, одержаний, як описано у J. Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978). Названу сполуку одержували у формі вільної основи.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,46 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 1,33 (m, 1H), 2,90 (d, 2H), 3,1-3,5 (m, 4H), 4,1-4,35 (m, 4H), 7,05 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,95 (d, 2H); HPLC-MS:  $m/z=329$  ( $M+1$ );  $R_t=2,11$ хв.

Приклад 69 (Загальна процедура (B))

[Назва]

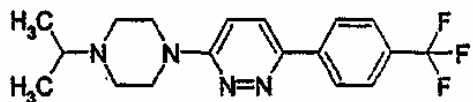


Цю сполуку одержували, як описано у Прикладі 6, застосовуючи як вихідну сполуку 1-циклопентилпіперазин та 3-хлоро-6-(4-трифторометилфеніл)-піридазин, одержаний, як описано у J. Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978). Названу сполуку одержували у формі вільної основи.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,40-1,65 (m, 4H), 1,65-1,80 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,55 (q, 1H), 2,65 (t, 4H), 3,76 (t, 4H), 6,99 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 8,12 (d, 2H); HPLC-MS:  $m/z=377$  ( $M+1$ );  $R_t=2,68$  хв.

Приклад 70 (Загальна процедура (B))

3-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-6-(4-трифторометилфеніл)-піридазин



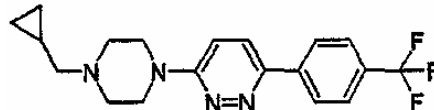
Цю сполуку одержували, як описано у Прикладі 6, застосовуючи як вихідну сполуку 1-ізопропілпіперазин та 3-хлоро-6-(4-

трифторометилфеніл)-піридазин, одержаний, як описано у J. Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978). Названу сполуку одержували у формі вільної основи.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,20 (d, 6H), 2,8-4,2 (m, 9H), 7,47 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 8,12 (d, 1H), 8,28 (d, 2H); HPLC-MS:  $m/z=351$  ( $M+1$ );  $R_t=2,51$ хв.

Приклад 71 (Загальна процедура (B))

3-(4-циклопропілметилпіперазин-1-іл)-6-(4-трифторометилфеніл)-піридазин

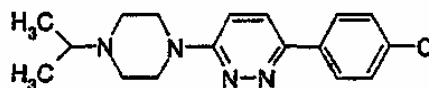


Цю сполуку одержували, як описано у Прикладі 6, застосовуючи як вихідну сполуку 1-циклопропілметилпіперазин та 3-хлоро-6-(4-трифторометилфеніл)-піридазин, одержаний, як описано у J. Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978). Названу сполуку одержували у формі вільної основи.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,15 (m, 2H), 0,57 (m, 2H), 0,92 (m, 1H), 2,33 (d, 2H), 2,69 (t, 4H), 3,79 (t, 4H), 7,00 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 8,12 (d, 2H); HPLC-MS:  $m/z=363$  ( $M+1$ );  $R_t=2,65$ хв.

Приклад 72 (Загальна процедура (B))

3-(4-хлорофеніл)-6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-піридазин

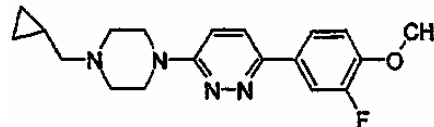


Цю сполуку одержували, як описано у Прикладі 6, застосовуючи як вихідну сполуку 1-ізопропілпіперазин та 3-хлоро-6-(4-хлорофеніл)-піридазин, одержаний, як описано у J. Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978). Названу сполуку одержували у формі вільної основи.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,10 (d, 6H), 2,68 (t, 4H), 2,75 (q, 1H), 3,73 (t, 4H), 6,97 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,94 (d, 2H); HPLC-MS:  $m/z=317$  ( $M+1$ );  $R_t=2,03$ хв.

Приклад 73 (Загальна процедура (B))

3-(4-циклопропілметилпіперазин-1-іл)-6-(3-фторо-4-метоксифеніл)-піридазин

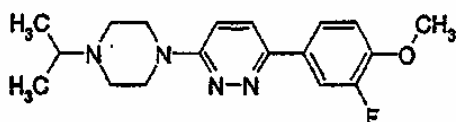


Цю сполуку одержували, як описано у Прикладі 6, застосовуючи як вихідну сполуку 1-циклопропілметилпіперазин та 3-хлоро-6-(3-фторо-4-метоксифеніл)-піридазин, одержаний, як описано у J. Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978). Названу сполуку одержували у формі вільної основи.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0,40 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 1,15 (m, 1H), 2,8-3,7 (m, 10H), 3,90 (s, 3H), 7,29 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,06 (d, 1H); HPLC-MS:  $m/z=343$  ( $M+1$ );  $R_t=1,90$ хв.

Приклад 74 (Загальна процедура (B))

3-(3-фторо-4-метоксифеніл)-6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-піридазин

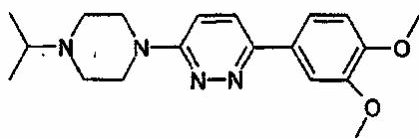


Цю сполуку одержували, як описано у Прикладі 6, застосовуючи як вихідну сполуку 1-ізопропілпіперазин та 3-хлоро-6-(3-фторо-4-метоксифеніл)-тридазин, одержаний, як описано у J. Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978). Названу сполуку одержували у формі вільної основи.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,11 (d, 6H), 2,70 (m, 4H), 2,80 (q, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 6,96 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,78 (m, 1H); HPLC-MS:  $m/z=331$  ( $\text{M}+1$ );  $R_t=1,57$ хв.

Приклад 75 (Загальна процедура (B))

3-(3,4-диметоксифеніл)-6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-піридазин, дигідрохлорид

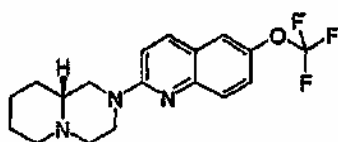


Цю сполуку одержували, як описано у Прикладі 6, застосовуючи як вихідну сполуку 1-ізопропілпіперазин та 3-хлоро-6-(3,4-диметоксифеніл)-піридазин, одержаний, як описано у J. Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,32 (d, 6H), 3,17 (q, 1H), 3,3-4,1 (m, 6H), 3,84 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,56 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,68-7,73 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 11,35 (s, 1H); HPLC-MS:  $m/z=343$  ( $\text{M}+1$ );  $R_t=1,50$ хв.

Приклад 76 (Загальна процедура (B))

(9a-R)-2-(6-трифторометоксифеноліл)-2-ілоктагідропіридо[1,2-a]піразингидрохлорид

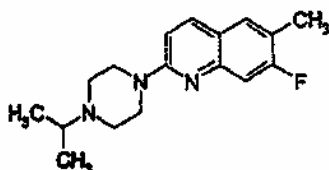


Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (B), з (9a-R)-октагідропіридо[1,2-a]піразину та 2-хлоро-6-трифторометоксифеноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,40-1,55 (m, 1H), 1,65-2,08 (m, 5H), 2,93 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,25-3,55 (m, 4H), 3,71 (m, 1H), 4,85 (m, 2H), 7,61 (d,  $J=8$ Гц, 1H), 7,70 (d,  $J=8$ Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,19 (br s, 1H), 8,39 (d,  $J=8$ Гц, 1H), 11,60 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  352 ( $\text{M}^+$ );  $R_t=2,67$ хв.

Приклад 77 (Загальна процедура (B))

7-фторо-2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-6-метилохінолінгидрохлорид

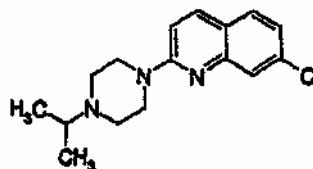


Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (B), з 1-ізопропілпіперазину та 2-хлоро-7-фторо-6-метилохіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,32 (d,  $J=7$ Гц, 6H), 2,36 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 3,54 (m, 3H), 3,83 (m, 2H), 4,88 (br s, 2H), 7,49 (d,  $J=8$ Гц, 1H), 7,85 (d,  $J=8$ Гц, 1H), 8,09 (br s, 1H), 8,35 (d,  $J=8$ Гц, 1H), 11,57 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  287 ( $\text{M}^+$ );  $R_t=1,47$ хв.

Приклад 78 (Загальна процедура (B))

7-хлоро-2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)хінолінгидрохлорид

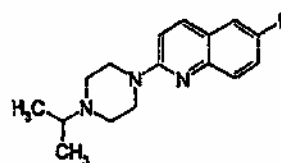


Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (B), з 1-ізопропілпіперазину та 2,7-дихлорохіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,31 (d,  $J=7$ Гц, 6H), 3,23 (m, 2H), 3,53 (m, 3H), 3,79 (m, 2H), 4,87 (br s, 2H), 7,48 (d,  $J=8$ Гц, 1H), 7,54 (d,  $J=8$ Гц, 1H), 7,92 (d,  $J=8$ Гц, 1H), 8,26 (br s, 1H), 8,38 (d,  $J=8$ Гц, 1H), 11,50 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  289 ( $\text{M}^+$ );  $R_t=1,61$ хв.

Приклад 79 (Загальна процедура (B))

6-фторо-2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)хінолінгидрохлорид

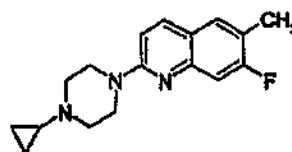


Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (B), з 1-ізопропілпіперазину та 2-хлоро-6-фторохіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,31 (d,  $J=7$ Гц, 6H), 3,22 (m, 2H), 3,53 (m, 3H), 3,79 (m, 2H), 4,85 (br s, 2H), 7,55-7,70 (m, 2H), 7,45 (d,  $J=8$ Гц, 1H), 8,26 (br s, 1H), 3,36 (d,  $J=8$ Гц, 1H), 11,52 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  274 ( $\text{M}^+$ );  $R_t=1,21$ хв.

Приклад 80 (Загальна процедура (B))

2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-7-фторо-6-метилохінолінгидрохлорид

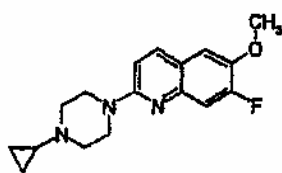


Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (B), з 1-циклопропілпіперазину та 2-хлоро-7-фторо-6-метилохіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0,82 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 3,25-4,15 (m, 6H), 4,74 (br s, 2H), 7,43 (d,  $J=8$ Гц, 1H), 7,80 (m, 2H), 8,28 (d,  $J=8$ Гц, 1H), 11,36 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  287 ( $\text{M}^+$ );  $R_t=1,47$ хв.

Приклад 81 (Загальна процедура (B))

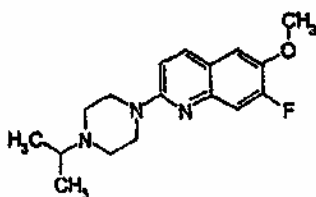
2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-7-фторо-6-метоксифенолінгидрохлорид



Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (B), з 1-циклопропілпіперазину та 2-хлоро-7-фторо-6-метоксихіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,82 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 3,25-4,10 (m, 6H), 3,93 (s, 3H), 4,64 (br s, 2H), 7,40 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,55 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,73 (br s, 1H), 8,24 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 11,11 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  301 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=1,37\text{хв}$ .

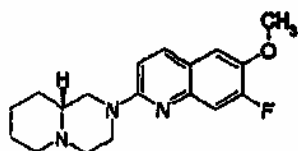
Приклад 82 (Загальна процедура (B))  
7-фторо-2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-6-метоксихінолінгідрохлорид



Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (B), з 1-ізопропілпіперазину та 2-хлоро-7-фторо-6-метоксихіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,31 (d,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 3,16 (m, 2H), 3,45-4,05 (m, 5H), 3,93 (s, 3H), 4,72 (m, 2H), 7,42 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,56 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,83 (br s, 1H), 8,25 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 11,13 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  303 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=1,41\text{хв}$ .

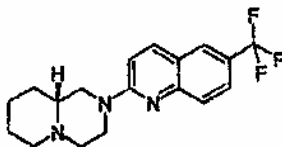
Приклад 83 (Загальна процедура (B))  
(9a-R)-2-(7-фторо-6-метоксихінолін-2-іл)октагідропіrido[1,2-a]піразингідрохлорид



Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (B), з (9a-R)-октагідропіrido[1,2-a]піразину та 2-хлоро-7-фторо-6-метоксихіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,40-1,55 (m, 1H), 1,65-2,08 (m, 5H), 2,93 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,25-3,55 (m, 4H), 3,73 (m, 1H), 4,81 (m, 2H), 7,50 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,62 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 3,13 (br s, 1H), 3,34 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 11,59 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  315 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=1,41\text{хв}$ .

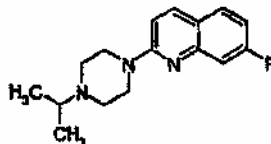
Приклад 84 (Загальна процедура (B))  
(9a-R)-2-(6-трифторометилхінолін-2-іл)октагідропіrido[1,2-a]піразингідрохлорид



Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (B), з (9a-R)-октагідропіrido[1,2-a]піразину та 2-хлоро-6-трифторометилхіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,40-1,55 (m, 1H), 1,65-2,05 (m, 5H), 2,92 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,30-3,55 (m, 4H), 3,70 (m, 1H), 4,88 (m, 2H), 7,61 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,93 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 8,15 (br s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,43 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 11,60 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  335 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=2,27\text{хв}$ .

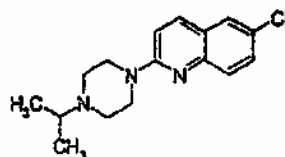
Приклад 85 (Загальна процедура (B))  
7-фторо-2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)хінолінгідрохлорид



Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (B), з 1-ізопропілпіперазину та 2-хлоро-7-фторохіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,31 (d,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 3,19 (m, 2H), 3,45-4,20 (m, 5H), 4,84 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,45 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 11,35 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  274 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=1,31\text{хв}$ .

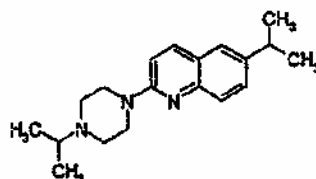
Приклад 86 (Загальна процедура (B))  
6-хлоро-2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)хінолінгідрохлорид



Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (B), з 1-ізопропілпіперазину та 2,6-дихлорохіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,31 (d,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 3,19 (m, 2H), 3,45-3,80 (m, 5H), 4,82 (m, 2H), 7,55 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,72 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,99 (s, 1H), 8,07 (br s, 1H), 8,29 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 11,38 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  290 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=1,64\text{хв}$ .

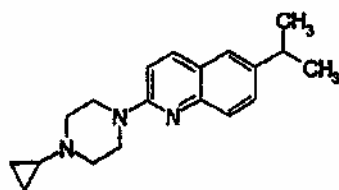
Приклад 87 (Загальна процедура (B))  
6-ізопропіл-2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)хінолінгідрохлорид



Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (B), з 1-ізопропілпіперазину та 2-хлоро-6-ізопропілхіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,27 (d,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 1,32 (d,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 3,05 (септ.,  $J=7\text{Гц}$ , 1H), 3,26 (m, 2H), 3,40-3,95 (m, 5H), 4,86 (m, 2H), 7,55 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,72 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,77 (s, 1H), 8,21 (br s, 1H), 8,42 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 11,55 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  298 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=1,87\text{хв}$ .

Приклад 88 (Загальна процедура (B))  
2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-6-ізопропілхінолінгідрохлорид

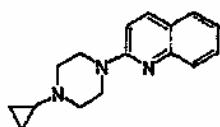


Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (B), з 1-циклопропілпіперазину та 2-хлоро-6-ізопропілхіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0,83 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 1,27 (d,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 2,86 (br s, 1H), 3,04 (септ.,  $J=7\text{Гц}$ , 1H), 3,25-3,85 (m, 5H), 4,15 (br s, 1H), 4,74 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,70 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,75 (s, 1H), 8,06 (br s, 1H), 8,38 (m, 1H), 11,41 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=\text{хв}$ .

Приклад 89 (Загальна процедура (B))

2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)хінолінгідрохлорид

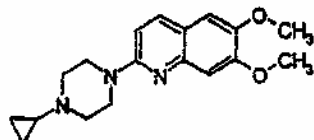


Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (B), з 1-циклопропілпіперазину та 2-хлорохіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0,83 (m, 2H), 1,19 (m, 2H), 2,87 (br s, 1H), 3,30-3,80 (m, 6H), 4,74 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,52 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,73 (m, 1H), 7,89 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 8,02 (br s, 1H), 8,38 (m, 1H), 11,22 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=\text{хв}$ .

Приклад 90 (Загальна процедура (B))

2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-6,7-диметоксихінолінгідрохлорид

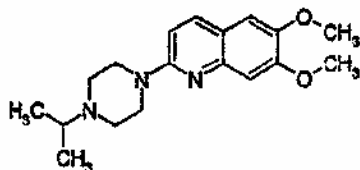


Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (B), з 1-циклопропілпіперазину та 2-хлоро-6,7-диметоксихіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0,82 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 2,87 (br s, 1H), 3,25-3,75 (m, 6H), 3,86 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,66 (m, 2H), 7,25-7,50 (m, 3H), 8,24 (br s, 1H), 11,38 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=1,27\text{хв}$ .

Приклад 91 (Загальна процедура (B))

2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-6,7-диметоксихінолінгідрохлорид



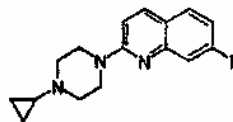
Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (B), з 1-ізопропілпіперазину та 2-хлоро-6,7-диметоксихіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,32 (d,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 3,25 (m, 2H), 3,45-4,00 (m, 5H), 3,87 (s, 3H), 3,91 (s, 3H),

4,80 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,96 (br s, 1H), 8,34 (br s, 1H), 11,50 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  316 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=1,27\text{хв}$ .

Приклад 92 (Загальна процедура (B))

2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-7-фторохінолінгідрохлорид

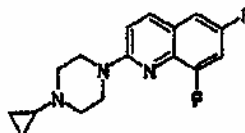


Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (B), з 1-циклопропілпіперазину та 2-хлоро-7-фторохіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0,82 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 2,87 (br s, 1H), 3,30-3,80 (m, 6H), 4,79 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,47 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,85 (br s, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 11,55 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  271 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=1,24\text{хв}$ .

Приклад 93 (Загальна процедура (B))

2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-6,8-дифторохінолінгідрохлорид

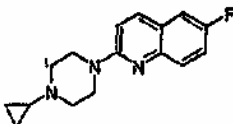


Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (B), з 1-циклопропілпіперазину та 2-хлоро-6,8-дифторохіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0,82 (m, 2H), 1,19 (m, 2H), 2,87 (br s, 1H), 3,20-3,70 (m, 6H), 4,63 (m, 2H), 7,48 (m, 3H), 8,19 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 11,11 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  290 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=2,27\text{хв}$ .

Приклад 94 (Загальна процедура (B))

2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-6-фторохінолінгідрохлорид

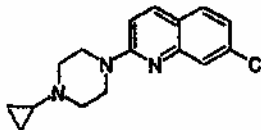


Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (B), з 1-циклопропілпіперазину та 2-хлоро-6-фторохіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0,82 (m, 2H), 1,21 (m, 2H), 2,87 (br s, 1H), 3,30-3,80 (m, 6H), 4,73 (m, 2H), 7,56 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,62 (m, 1H), 7,71 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 8,09 (br s, 1H), 8,33 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 11,42 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  272 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=1,27\text{хв}$ .

Приклад 95 (Загальна процедура (B))

7-хлоро-2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)хінолінгідрохлорид

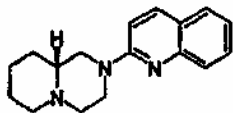


Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (B), з 1-циклопропілпіперазину та 2,7-дихлорохіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0,82 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 2,87 (br s, 1H), 3,25-3,75 (m, 6H), 4,72 (m, 2H), 7,40

(d, J=8Гц, 1H), 7,46 (d, J=8Гц, 1H), 7,87 (d, J=8Гц, 1H), 7,94 (br s, 1H), 8,29 (d, J=8Гц, 1H), 11,29 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 288 (MH<sup>+</sup>); Rt=1,71хв.

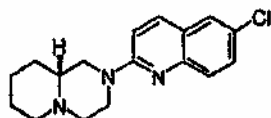
Приклад 96 (Загальна процедура (В))  
(9a-R)-2-хінолін-2-іл-октагідропіrido[1,2-а]піразингідрохлорид



Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з (9a-R)-октагідропіrido[1,2-а]піразину та 2-хлорохіноліну.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,40-1,55 (m, 1H), 1,65-2,10 (m, 5H), 2,92 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,35-3,90 (m, 5H), 4,90 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,59 (d, J=8Гц, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,92 (d, J=8Гц, 1H), 8,32 (br s, 1H), 8,46 (m, 1H), 11,69 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 268 (MH<sup>+</sup>); Rt=1,07хв.

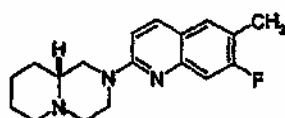
Приклад 97 (Загальна процедура (В))  
(9a-R)-2-(6-хлорохінолін-2-іл)октагідропіrido[1,2-а]піразингідрохлорид



Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з (9a-R)-октагідропіrido[1,2-а]піразину та 2,6-дихлорохіноліну.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,40-1,55 (m, 1H), 1,65-2,05 (m, 5H), 2,93 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,25-3,55 (m, 4H), 3,68 (m, 1H), 4,90 (m, 2H), 7,56 (d, J=8Гц, 1H), 7,71 (d, J=8Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,07 (br s, 1H), 8,29 (d, J=8Гц, 1H), 11,47 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 302 (MH<sup>+</sup>); Rt=1,81хв.

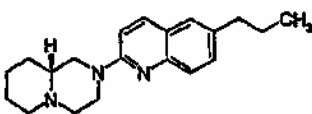
Приклад 98 (Загальна процедура (В))  
(9a-R)-2-(7-фторо-6-метилохінолін-2-іл)октагідропіrido[1,2-а]піразингідрохлорид



Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з (9a-R)-октагідропіrido[1,2-а]піразину та 2-хлоро-7-фторо-6-метилохіноліну.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,40-1,55 (m, 1H), 1,65-2,10 (m, 5H), 2,36 (s, 3H), 2,92 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,30-3,60 (m, 4H), 3,80 (m, 1H), 4,87 (m, 2H), 7,51 (d, J=8Гц, 1H), 7,84 (d, J=8Гц, 1H), 8,13 (br s, 1H), 8,36 (d, J=8Гц, 1H), 11,77 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 300 (MH<sup>+</sup>); Rt=1,54хв.

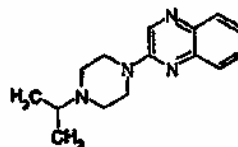
Приклад 99 (Загальна процедура (В))  
(9a-R)-2-(6-пропілхінолін-2-іл)октагідропіrido[1,2-а]піразингідрохлорид



Цю сполуку одаривали, застосовуючи загальну процедуру (В), з (9a-R)-октагідропіrido[1,2-а]піразину та 2-хлоро-6-пропілхіноліну.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,91 (t, J=7Гц, 3H), 1,40-1,55 (m, 1H), 1,60-2,10 (m, 7H), 2,70 (t, J=7Гц, 2H), 2,92 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,30-3,85 (m, 5H), 4,88 (m, 2H), 7,57 (d, J=8Гц, 1H), 7,65 (d, J=8Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,28 (br s, 1H), 8,41 (m, 1H), 11,69 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 309 (MH<sup>+</sup>); Rt=2,27хв.

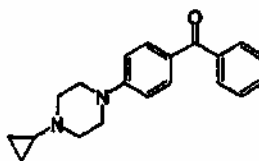
Приклад 100 (Загальна процедура (В))  
2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)хіноксалінгідрохлорид



Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з 1-ізопропілпіперазину та 2-хлорохіноксалу.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,31 (d, J=7Гц, 6H), 3,13 (m, 2H), 3,45-3,65 (m, 5H), 4,75 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,88 (d, J=8Гц, 1H), 8,91 (s, 1H), 11,15 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 257 (MH<sup>+</sup>); Rt=1,25хв.

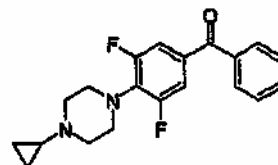
Приклад 101 (Загальна процедура (В))  
[4-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)феніл]фенілметанонгідрохлорид



Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з 1-циклопропілпіперазину та 4-фторобензофенону.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,82 (m, 2H), 1,16 (m, 2H), 2,92 (br s, 1H), 3,30-3,40 (m, 4H), 3,56 (br s, 2H), 4,09 (m, 2H), 7,12 (d, J=8Гц, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,60-7,75 (m, 5H), 10,82 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 307 (MH<sup>+</sup>); Rt=2,00хв.

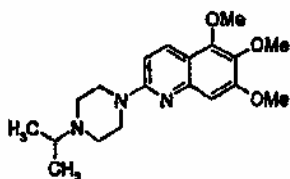
Приклад 102 (Загальна процедура (В))  
[4-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-3,5-дифторофеніл]фенілметанонгідрохлорид



Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з 1-циклопропілпіперазину та 3,4,5-трифторобензофенону.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,82 (m, 2H), 1,16 (m, 2H), 2,96 (br s, 1H), 3,30-3,75 (m, 8H), 7,43 (d, J=8Гц, 2H), 7,58 (t, J=8Гц, 2H), 7,65-7,78 (m, 3H), 10,90 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 343 (MH<sup>+</sup>); Rt=2,29хв.

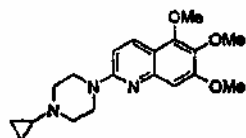
Приклад 103 (Загальна процедура (В))  
2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-5,6,7-триметоксихінолінгідрохлорид



Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з 1-ізопропілпіперазину та 2-хлоро-5,6,7-триметоксифеніноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,31 (d,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 3,21 (m, 2H), 3,45-3,85 (m, 5H), 3,82 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,78 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 11,36 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  346 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=1,22\text{хв}$ .

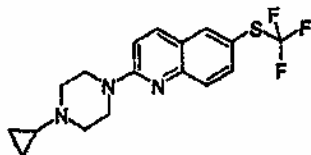
Приклад 104 (Загальна процедура (В))  
2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-5,6,7-триметоксифенінолінгідрохлорид



Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з 1-циклопропілпіперазину та 2-хлоро-5,6,7-триметоксифеніноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,82 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 2,87 (br s, 1H), 3,30-4,10 (m, 6H), 3,83 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,76 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,65 (br s, 1H), 8,34 (m, 1H), 11,62 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  344 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=1,46\text{хв}$ .

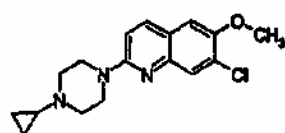
Приклад 105 (Загальна процедура (В))  
2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-6-трифторометилсульфанілфенінолінгідрохлорид



Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з 1-циклопропілпіперазину та 2-хлоро-6-трифторометилсульфанілфеніноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,82 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 2,86 (br s, 1H), 3,20-3,70 (m, 6H), 4,75 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 8,20-8,40 (m, 2H), 11,28 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  354 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=2,61\text{хв}$ .

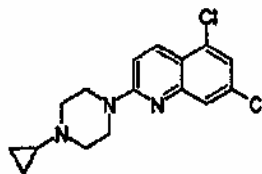
Приклад 106 (Загальна процедура (В))  
7-хлоро-2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-6-метоксифенінолінгідрохлорид



Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з 1-циклопропілпіперазину та 2,7-дихлоро-6-метоксифеніноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,82 (m, 2H), 1,16 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 3,25-3,70 (m, 6H), 3,94 (s, 3H), 4,62 (m, 2H), 7,45 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,51 (s, 1H), 7,96 (br s, 1H), 8,23 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 10,98 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  318 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=1,80\text{хв}$ .

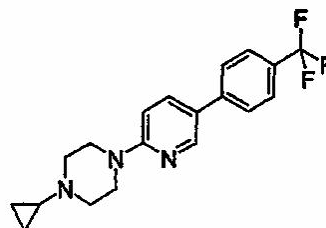
Приклад 107 (Загальна процедура (В))  
5,7-дихлоро-2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)фенінолінгідрохлорид



Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з 1-циклопропілпіперазину та 2,5,7-трихлорофеніноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,82 (m, 2H), 1,19 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 3,20-3,65 (m, 6H), 4,69 (m, 2H), 7,51 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,56 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,30 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 11,24 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  322 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=2,78\text{хв}$ .

Приклад 108 (Загальна процедура (В))  
1-циклопропіл-4-[5-(4-трифторометилфеніл)піридин-2-іл]піперазингідрохлорид



Потрібний 2-хлоро-5-(4-трифторофеніл)піридин одаривали, як описано в публікації R. Church, R. Trust, J. D. Albright, and D. Powell, J. Org. Chem. 1995, 60, 3750-3758, таким чином:

До розчину реагента Вільсмайєра, приготовленого з диметилформаміду (5,98г, 0,082 моль) та оксихлориду фосфору (22,5г, 0,146 моль) при  $10^\circ\text{C}$  додавали 4-(трифторометил)фенілоцтову кислоту (6,64г, 0,033 моль). Суміш перемішували при  $70^\circ\text{C}$  протягом 8 год. Після охолодження до навколишньої температури суміш поволі додавали до суміші льоду та води (температура становила  $<10^\circ\text{C}$ ), а потім поволі додавали розчин  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  до досягнення pH 11. До лужної суміші додавали толуол (125мл) і одержану в результаті суміш піддавали дефлегмації протягом 1,5 год. Після охолодження до навколишньої температури відокремлений водний шар екстрагували толуолом (100мл). Комбіновані органічні шари промивали водою, висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском. Одержану в результаті тверду речовину рекристалізували з суміші дихлорометану та гептану для одержання на виході 6,98г (87%) 3-диметиламіно-2-(4-трифторометилфеніл)пропеналу у вигляді жовтих кристалів, т. пл.  $97^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР-спектр ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,10 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 2,85 (s, 6H);  $R_f$  ( $\text{SiO}_2$ , хлороформ/метанол 95 : 5) 0,34.

До розчину метоксиду натрію (3,64г, 0,068 моль) у метанолі (68мл) додавали ціаноацетамід (6,95г, 0,082 моль) та попередній продукт (6,98г, 0,029 моль). Суміш перемішували при навколишній температурі протягом 1,5 год, а потім

піддавали дефлегмації протягом 8 год. У цей час осаджувалася жовта тверда речовина. Реакційну суміш розводили водою (75 мл) і підкислювали 10% водним розчином хлористоводневої кислоти. Жовту тверду речовину відфільтровували, промивали водою, етанолом, діетиловим етером, а потім мексаном. В результаті одержували 2-гідрокси-5-(4-трифторометилфеніл)нікотинової кислоти (6,66 г, 87%) у вигляді жовтої твердої речовини, т. пл. 235-242°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,42 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,66 (m, 4H);  $R_F$  ( $\text{SiO}_2$ , хлороформ/метанол 95 : 5) 0,18.

Попередній продукт (6,66 г, 0,025 моль) додавали до суміші оцтової кислоти (100 мл) та концентрованої хлористоводневої кислоти (70 мл). Реакційну суміш піддавали дефлегмації протягом 18 год, розводили водою (200 мл) і давали охолонути до кімнатної температури при перемішуванні. Тверду речовину відфільтровували, промивали водою, а потім 50% водним розчином етанолу для одержання на виході 5,42 г (77%) 2-гідрокси-5-(4-трифторометилфеніл)нікотинової кислоти у вигляді світло-жовтої твердої речовини, т. пл. 305-315°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,71 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,81 (m, 2H);  $R_F$  ( $\text{SiO}_2$ , хлороформ/метанол 95 : 5) 0,13.

Суміш попереднього продукту (5,42 г, 0,019 моль) та щойно дистильованого хіноліну (50 мл) перемішували при 215°C протягом 12 год. Реакційну суміш охолоджували до навколишньої температури і додавали гептан (250 мл). Тверду речовину відфільтровували, промивали гептаном і рекристалізували з суміші дихлорометану та гептану для одержання на виході 3,92 г (86%) 2-гідрокси-5-(4-трифторометилфеніл)піридину, т. пл. 178-182°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,79 (dd, 2H), 7,68 (d, 3H), 7,52 (d, 2H), 6,73 (d, 1H);  $R_F$  ( $\text{SiO}_2$ , хлороформ/метанол 95 : 5) 0,23.

Суміш оксихлориду фосфору (27,6 г, 0,18 моль) та попереднього продукту (3,92 г, 0,016 моль) перемішували при 105°C протягом 10 год. Надлишок оксихлориду фосфору випарювали під зниженим тиском і залишок один раз промивали толуолом (75 мл). До залишку додавали воду 75 (мл) та дихлорометан (75 мл), шар дихлорометану відокремлювали і водну фазу екстрагували дихлорометаном (75 мл). Комбіновані екстракти промивали водою, потім розчином гідрокарбонату натрію, висушували ( $\text{MgSO}_4$ ) і концентрували під зниженим тиском для одержання на виході 2,95 г (72%) 2-хлоро-5-(4-трифторометилфеніл)піридину у вигляді світло-бурих кристалів, т. пл. 98-101°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,62 (dd, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,75 (m, 2H);  $R_F$  ( $\text{SiO}_2$ , хлороформ/метанол 95 : 5) 0,94.

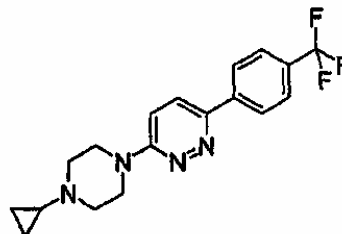
Цей продукт обробляли 1-циклопропілпіперазином, як описано у загальній процедурі (B), для одержання на виході названої сполуки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,83 (m, 2H), 1,13 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,25-3,75 (m, 6H), 4,51 (m, 2H), 7,12 (d, J=8 Гц, 1H), 7,79 (d, J=8 Гц, 2H), 7,89 (d, J=8 Гц,

2H), 3,05 (m, 1H), 8,59 (m, 1H), 10,56 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 348 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t$ =2,77 хв.

Приклад 109 (Загальна процедура (B))

3-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-6-(4-трифторометилфеніл)піридазингідрохлорид

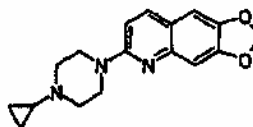


Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (B), з 1-циклопропілпіперазину та 3-хлоро-6-(4-трифторометилфеніл)піридазину.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,83 (m, 2H), 1,19 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 3,30-3,70 (m, 6H), 4,61 (m, 2H), 7,61 (d, J=8 Гц, 1H), 7,88 (d, J=8 Гц, 2H), 8,22 (d, J=8 Гц, 1H), 8,29 (d, J=8 Гц, 2H), 11,11 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 349 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t$ =2,40 хв.

Приклад 110 (Загальна процедура (B))

6-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-[1,3]діоксооло[4,5-g]хінолінгідрохлорид

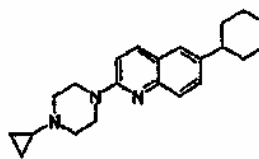


Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (B), з 1-циклопропілпіперазину та 6-хлоро[1,3]діоксооло[4,5-g]хіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,83 (m, 2H), 1,15 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 3,20-3,70 (m, 6H), 4,59 (m, 2H), 6,17 (s, 2H), 7,29 (m, 3H), 8,13 (m, 1H), 10,80 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 298 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t$ =0,68 хв.

Приклад 111 (Загальна процедура (B))

6-циклогексил-2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)хінолінгідрохлорид



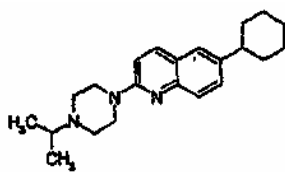
Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (B), з 1-циклопропілпіперазину та 2-хлоро-6-циклогексилхіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,83 (m, 2H), 1,10-1,55 (m, 8H), 1,70-1,93 (m, 4H), 2,65 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 3,30-3,70 (m, 6H), 4,72 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,99 (br s, 1H), 8,35 (br s, 1H), 11,29 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 336 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t$ =2,55 хв.

Приклад 112 (Загальна процедура (B))

6-циклогексил-2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)хінолінгідрохлорид



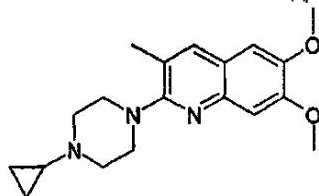


Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з 1-ізопропілпіперазину та 2-хлоро-6-циклогексилхіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,10-1,55 (m, 8H), 1,31 (d,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 1,70-1,93 (m, 4H), 2,65 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,50-3,85 (m, 3H), 4,80 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 8,08 (br s, 1H), 8,36 (br s, 1H), 11,31 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  338 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=2,50\text{хв}$ .

Приклад 113 (Загальна процедура (В))

2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-6,7-диметокси-3-метиломхінолінгідрохлорид



Потрібний

2-хлоро-6,7-диметокси-3-метиломхінолін одержували згідно з процедурою, описаною у публікації Tetrahedron Letters 1979, 4885, таким чином:

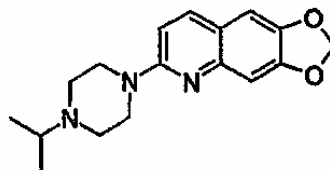
До розчину 3,4-диметоксіаніліну (4,70г, 30,7ммоль) у дихлорометані (50мл) додавали піридин (8,0мл, 3 еквіваленти), а потім по краплях додавали пропіонілхлорид (3,5мл, 40,5ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 год 50хв суміш виливали у суміш води (200мл) і концентрованої хлористоводневої кислоти (8мл). Фази відокремлювали, і водну фазу один раз екстрагували дихлорометаном. Промивання комбінованих органічних фаз розсолон, висушування сульфатом магнію та концентрування забезпечували на виході 6,89г олії, яка кристалізувалася через кілька хвилин. Рекристалізація з суміші етилацетату та гептану забезпечувала 3,60г (49%) N-(3,4-диметоксифеніл)пропіонаміду у вигляді темних кристалів.

Цей анілід (2,1г, 10,0ммоль) змішували з DMF (1,1мл, 15ммоль), і до цієї суміші по краплях при кімнатній температурі додавали  $\text{POCl}_3$  (6,5мл, 70ммоль). По завершенню додавання суміш перемішують при  $75^\circ\text{C}$  протягом 2 год. Суміш виливали у крижану воду (100мл), перемішували протягом 30хв і фільтрували. Тверду речовину промивали толуолом та ацетонітрилом для одержання на виході 1,60г (67%) 2-хлоро-6,7-диметокси-3-метиломхіноліну у вигляді твердої речовини. Цей продукт обробляли 1-циклопропілпіперазином, як описано у загальній процедурі (В), для одержання на виході названої сполуки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,83 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,94 (m, 1H), 3,40-4,50 (m, 8H), 3,88 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,48 (br s, 1H), 8,12 (br s, 1H), 11,24 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  328 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=1,63\text{хв}$ .

Приклад 114 (Загальна процедура (В))

6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-[1,3]діоксо[4,5-*g*]хінолінгідрохлорид

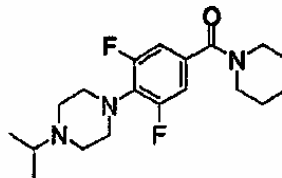


Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з 1-ізопропілпіперазину та 6-хлоро[1,3]діоксо[4,5-*g*]хіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,31 (d,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 3,40 (m, 2H), 3,45-4,00 (m, 5H), 4,72 (m, 2H), 6,21 (s, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,62 (br s, 1H), 8,21 (m, 1H), 11,12 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  300 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=0,65\text{хв}$ .

Приклад 115 (Загальна процедура (В))

[3,5-дифторо-4-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)-феніл]-піперидин-1-іл-метанон гідрохлорид

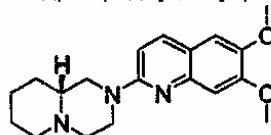


Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), шляхом реакції 1-ізопропілпіперазину з піперидидом 3,4,5-трифторобензойної кислоти. Ця реакція забезпечувала два продукти: продукт даного прикладу та продукт прикладу 121.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,31 (d,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 1,40-1,62 (m, 6H), 3,09 (m, 2H), 3,20-3,65 (m, 11H), 7,12 (m, 2H), 10,42 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  352 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=3,75\text{хв}$ .

Приклад 116 (Загальна процедура (В))

(9a-R)-2-(6,7-диметоксіхінолін-2-іл)октагідропіrido[1,2-*a*]піразингідрохлорид

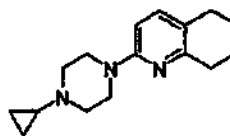


Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з (9a-R)-октагідропіrido[1,2-*a*]піразину та 2-хлоро-6,7-диметоксіхіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,40-1,55 (m, 1H), 1,65-2,05 (m, 5H), 2,93 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,25-3,60 (m, 4H), 3,65-4,20 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,79 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 8,00 (br s, 1H), 8,33 (br s, 1H), 11,55 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  328 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=0,97\text{хв}$ .

Приклад 117 (Загальна процедура (В))

2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідрохінолінгідрохлорид

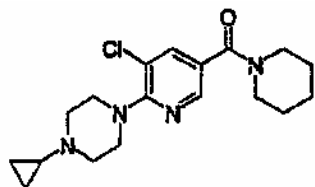


Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з 1-циклопропілпіперазину та 2-хлоро-5,6,7,8-тетрагідрхіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,81 (m, 2H), 1,17 (m, 2H), 1,67-1,82 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 2,75-2,95 (m, 3H), 3,20-3,65 (m, 6H), 4,37 (m, 2H), 7,02 (br s, 1H), 7,63 (br s, 1H), 11,10 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 258 ( $\text{MH}^+$ ); Rt=0,62хв.

Приклад 118 (Загальна процедура (В))

[5-хлоро-6-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]піперидин-1-ілметанонгідрохлорид

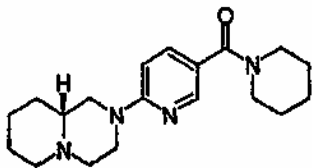


Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з 1-циклопропілпіперазину та піперидиду 5,6-дихлоронікотинової кислоти.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,82 (m, 2H), 1,12 (m, 2H), 1,45-1,65 (m, 6H), 2,96 (m, 1H), 3,30-3,60 (m, 10H), 3,96 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 10,68 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 349 ( $\text{MH}^+$ ); Rt=1,50хв.

Приклад 119 (Загальна процедура (В))

(9a-R)-[6-(октагідропіридо[1,2-a]піразин-2-іл)піридин-3-іл]піперидин-1-ілметанонгідрохлорид

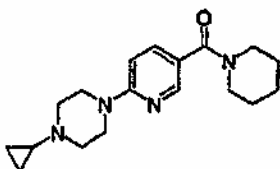


Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з (9a-R)-октагідропіридо[1,2-a]піразину та піперидид 6-хлоронікотинової кислоти.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,51 (m, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,78-1,98 (m, 3H), 2,90-3,25 (m, 4H), 3,30-3,50 (m, 5H), 3,74 (m, 6H), 4,50 (m, 2H), 7,02 (d, J=7Гц, 1H), 7,66 (d, J=7Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 10,86 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 329 ( $\text{MH}^+$ ); Rt=1,31хв.

Приклад 120 (Загальна процедура (В))

[6-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]піперидин-1-ілметанонгідрохлорид

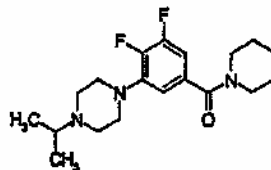


Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з 1-циклопропілпіперазину та піперидиду 6-хлоронікотинової кислоти.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,81 (m, 2H), 1,17 (m, 2H), 1,51 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 3,20-3,60 (m, 10H), 4,47 (m, 2H), 7,01 (d, J=7Гц, 1H), 7,67 (d, J=7Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 11,04 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 315 ( $\text{MH}^+$ ); Rt=1,22хв.

Приклад 121 (Загальна процедура (В))

[3,4-дифторо-5-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)-феніл]-піперидин-1-ілметанонгідрохлорид

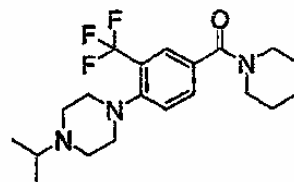


Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), шляхом реакції 1-ізопропілпіперазину з піперидидом 3,4,5-трифторобензойної кислоти. Ця реакція забезпечувала два продукти: продукт даного прикладу та продукт прикладу 115

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,31 (d, J=7Гц, 6H), 1,40-1,65 (m, 6H), 3,12-3,62 (m, 13H), 6,89 (d, J=8Гц, 1H), 7,09 (m, 1H), 11,09 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 352 ( $\text{MH}^+$ ); Rt=3,95хв.

Приклад 122 (Загальна процедура (В))

[4-(4-ізопропіл-піперазин-1-іл)-3-трифторометил-феніл]-піперидин-1-ілметанонгідрохлорид

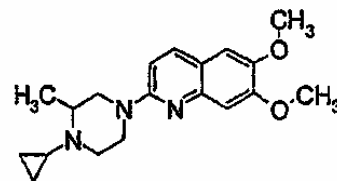


Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), шляхом реакції 1-ізопропілпіперазину з піперидидом 4-фторо-3-трифторометилбензойної кислоти.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,31 (d, J=7Гц, 6H), 1,40-1,65 (m, 6H), 3,05 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,28 (m, 8H), 3,52 (m, 3H), 7,57 (br d, J=8Гц, 1H), 7,68 (br s, 1H), 7,71 (br d, J=8Гц, 1H), 10,39 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 384 ( $\text{MH}^+$ ); Rt=4,21хв.

Приклад 123

2-(4-циклопропіл-3-метил-піперазин-1-іл)-6,7-диметокси-хінолінгідрохлорид

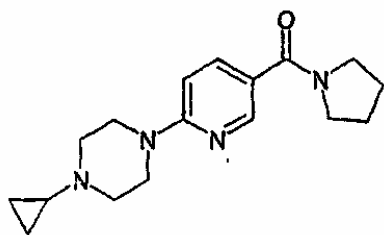


Цю сполуку одержували шляхом відновного циклопропілування 6,7-диметокси-2-(3-метилпіперазин-1-іл)хіноліну, як описано у публікаціях Gillaspay, M.L.; Lefker, B.A.; Hada, W.A.; i Hoover, D.J. in Tetrahedron Lett. 1995, 36 (41), 7399-7402.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,82 (m, 1H), 0,99 (m, 2H), 1,40 (m, 1H), 1,55 (d, J= 7Гц, 3H), 2,76 (m, 1H), 3,30-3,80 (m, 5H), 3,87 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,65-4,83 (m, 2H), 7,38 (br s, 2H), 7,82 (brs, 1H), 8,31 (br s, 1H), 11,30 (brs, 1H); HPLC-MS: m/z 328 ( $\text{MH}^+$ ); Rt=3,09хв.

Приклад 124 (Загальна процедура (В))

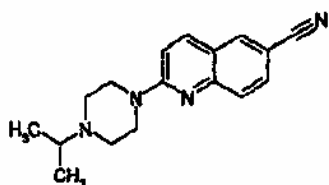
[6-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]піролідин-1-ілметанонгідрохлорид



Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (B), з 1-циклопропілпіперазину та піролідиду 6-хлоронікотинової кислоти.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,81 (m, 2H), 1,15 (m, 2H), 1,84 (m, 4H), 2,88 (m, 1H), 3,15-3,60 (m, 10H), 4,49 (m, 2H), 7,00 (d,  $J=7\text{Гц}$ , 1H), 7,83 (d,  $J=7\text{Гц}$ , 1H), 8,38 (s, 1H), 10,91 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  301 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=1,22\text{хв}$ .

Приклад 125 (Загальна процедура (B))  
2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)хінолін-6-карбонітрилгідроклорид



До суміші етил 3,3-діетоксипропіонату (62г, 326ммоль) та води (100мл) при перемішуванні додавали NaOH (16,0г). Перемішування при  $110^\circ\text{C}$  (відкрита колба). Через 40 хв суміш ставала гомогенною, нагрівання припиняли, і суміші давали охолонути до кімнатної температури. Суміш підкислювали (приблизно 35мл конц. HCl, pH 3-2) і екстрагували (4×дихлорометан). Комбіновані екстракти промивали розсолем (1×50мл), висушували (сульфат магнію) і концентрували. Одержували 48г олії.

До олії по краплях додавали тіонілхлорид (80мл). Суміш перемішували при дефлегмації ( $80^\circ\text{C}$ ) протягом 1 год 30хв. Після ретельного концентрування залишок важив 48г (теоретична маса мала становити 43г). Хлорид кислоти тримали до наступного дня при  $-20^\circ\text{C}$ .

Цей продукт змішують з дихлорометаном (70мл), 5/7 цього розчину (приблизно 230ммоль) додавали до розчину 4-броманіліну (34,5г, 201ммоль) та піридину (50мл) у дихлорометані (150мл) і суміш збовтували при кімнатній температурі до наступного дня.

Суміш фільтрували й одержану в результаті тверду речовину промивали дихлорометаном і висушували для одержання на виході 21г N-(4-бромфеніл)-3-етоксиакриламід у вигляді безбарвної твердої речовини. До фільтрату додавали суміш води (700мл) та концентрованої хлористоводневої кислоти (50мл). Тверду речовину осаджували після збовтування, відфільтровували, промивали дихлорометаном та AcOEt і висушували. Одержували додаткові 14,4г продукту.

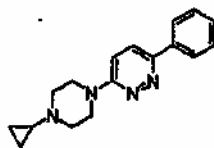
Фільтрати екстрагували (3×дихлорометан), один раз промивали розсолем, висушували і концентрували. В результаті одержували додаткові 18г продукту. Загальний вихід: 53,4г.

Цей продукт (58,8г, 218ммоль) змішували з концентрованою сірчаною кислотою крижаної температури (390мл) і суміш перемішували спочатку при  $0^\circ\text{C}$  протягом 15 хв (до розчинення майже всього акриламід), а потім при кімнатній температурі протягом 4 год. Суміш після цього виливали у крижану воду (31) і залишали стояти до наступного дня. Суміш фільтрували і тверду речовину промивали водою. Тверду речовину переносили в колбу за допомогою ацетонітрилу, етанолу та дихлорометану і суспензію концентрували під зниженим тиском. Залишок ресуспендували в ацетонітрилі (300мл), нагрівали до дефлегмації й залишали стояти при кімнатній температурі до наступного дня. Фільтрація та висушування твердої речовини під зниженим тиском забезпечували 31,3г (64%) 6-бромо-2-хінолону у вигляді жовтої твердої речовини.

Цей хінолон (6,28г, 28,0ммоль) змішували з ціанідом міді (I) (5,02г, 56,1ммоль) та NMP (15мл) і суміш перемішували при дефлегмації ( $202^\circ\text{C}$ ) протягом 6 год, а потім при кімнатній температурі до наступного дня. Додавали воду (150мл), суміш фільтрували і тверду речовину промивали водою. Тверду речовину ресуспендують у 1N хлористоводневої кислоти (200мл) і додають хлоридгексагідрат заліза (III) (17,8г). Одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів, фільтрували і тверду речовину один раз промивали водою, споліскували етанолом і висушували під зниженим тиском для одержання на виході 4,33г (91%) 6-ціано-2-хінолону у вигляді сірої твердої речовини. Обробка продукту  $\text{POCl}_3$ , а потім 1-ізопропілпіперазином, як описано у загальній процедурі (B), забезпечувала названу сполуку.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,31 (d,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 3,10 (m, 2H), 3,52 (m, 5H), 4,79 (m, 2H), 7,49 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,71 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,86 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 8,23 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 8,35 (s, 1H), 10,73 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  281 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=1,62\text{хв}$ .

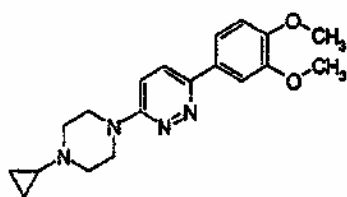
Приклад 126 (Загальна процедура (B))  
3-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-6-фенілпіридазингідроклорид



Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (B), з 1-циклопропілпіперазину та 3-хлоро-6-фенілпіридазину.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,82 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 2,88 (br s, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,59 (m, 4H), 4,57 (m, 2H), 7,53 (m, 3H), 7,80 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 8,06 (m, 2H), 8,29 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 11,47 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  281 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=1,43\text{хв}$ .

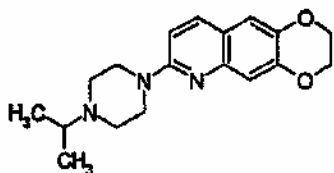
Приклад 127 (Загальна процедура (B))  
3-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-6-(3,4-диметоксифеніл)піридазингідроклорид



Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з 1-циклопропілпіперазину та 3-хлоро-6-(3,4-диметоксифеніл)піридазину.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,83 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 2,88 (br s, 1 H), 3,36 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,53 (m, 2H), 7,14 (d, J=8Гц, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,86 (d, J=8Гц, 1H), 8,37 (d, J=8Гц, 1H), 11,43 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 341 (MH<sup>+</sup>); Rt=1,45хв.

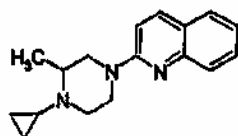
Приклад 128 (Загальна процедура (В))  
7-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-2,3-дигідро-  
[1,4]діоксина[2,3-*g*]хінолін



Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з 1-ізопропілпіперазину та 7-хлоро-2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3-*g*]хіноліну.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,00 (d, J=7Гц, 6H), 2,67 (гепт., J=7Гц, 1H), 3,33 (s, 4H), 3,56 (m, 4H), 4,29 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 7,02 (d, J=8Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,84 (d, J=8Гц, 1H); HPLC-MS: m/z 314 (MH<sup>+</sup>); Rt=1,14хв.

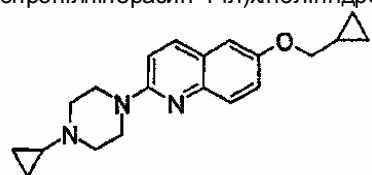
Приклад 129  
2-(4-циклопропіл-3-метилпіперазин-1-іл)хінолінгідрохлорид



Цю сполуку одержували шляхом відновного циклопропілування 2-(3-метилпіперазин-1-іл)хіноліну, як описано у публікаціях Gillaspay, M.L.; Lefker, B.A.; Hada, W. A.; i Hoover, D.J. in Tetrahedron Lett. 1995, 36 (41), 7399-7402.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,82 (m, 1H), 1,00 (m, 2H), 1,41 (m, 1H), 1,56 (d, J=7Гц, 3H), 2,76 (m, 1H), 3,25-3,80 (m, 5H), 4,81 (m, 2H), 7,44 (br s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,11 (br s, 1H), 8,37 (br s, 1H), 11,40 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 268 (MH<sup>+</sup>); Rt=1,18хв.

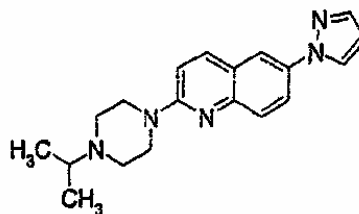
Приклад 130 (Загальна процедура (В))  
6-циклопропілметокси-2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)хінолінгідрохлорид



Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з 1-ізопропілпіперазину та 2-хлоро-6-(циклопропілметилокси)хіноліну. Потрібний 2-хлоро-6-(циклопропілметилокси)хінолін одержували шляхом обробки 6-(циклопропілметилокси)-2-хінолону POCl<sub>3</sub>. 6-(циклопропілметилокси)-2-хінолон одержували з відповідного 6-гідроксихінолону шляхом обробки (бромометил)циклопропаном та карбонатом калію у диметилформаміді у присутності каталітичної кількості йодиду натрію.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,35 (m, 2H), 0,60 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 1,28 (m, 1H), 2,87 (br s, 1H), 3,25-4,20 (m, 6H), 3,92 (d, J=7Гц, 2H), 4,70 (m, 2H), 7,30-7,60 (m, 3H), 8,08 (br s, 1H), 8,32 (br s, 1H), 11,37 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 324 (MH<sup>+</sup>); Rt=1,94хв.

Приклад 131 (Загальна процедура (В))  
2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-6-піразол-1-ілхінолінгідрохлорид

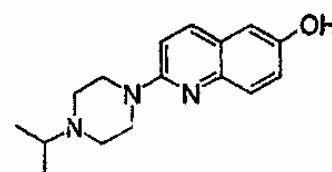


Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з 1-ізопропілпіперазину та 2-хлоро-6-(1-піразоліл)хіноліну. Потрібний 2-хлоро-6-(1-піразоліл)хінолін одержували шляхом обробки 6-(1-піразоліл)-2-хінолону олоном POCl<sub>3</sub>. 6-(1-піразоліл)-2-хінолон одержували таким чином:

Суміш 6-бромо-2-хінолону (3,58г, 16,0ммоль), DMF (15мл), піразолу (1,66г, 24,4ммоль), карбонату калію (3,33г, 24,1ммоль) та йодиду міді (I) (0,76г, 3,99ммоль) перемішували при 160°C протягом 22год. Додавали воду (300мл) і після ретельного розтирання суміш фільтрували і тверду речовину промивали водою. Тверду речовину промивали EtOH, ресуспендували у суміші ацетонітрилу та етанолу (100мл, 1:1), нагрівали до дефлегмації і тримали при кімнатній температурі до наступного дня. Фільтрація, промивання невеликою кількістю ацетонітрилу та висушування під зниженим тиском забезпечували 1,7г (50%) 6-(1-піразоліл)-2-хінолону у вигляді металево-зеленої твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,32 (d, J=7Гц, 6H), 3,10-3,70 (m, 7H), 4,81 (m, 2H), 6,60 (m, 1 H), 7,56 (d, J=8Гц, 1H), 7,81 (s, 1 H), 8,09 (m, 1 H), 8,22 (d, J=8Гц, 1 H), 8,32 (s, 1H), 8,38 (d, J=8Гц, 1H), 8,58 (m, 1H), 11,11 (br s, 1H); HPLC-MS: m/z 322 (MH<sup>+</sup>); Rt=1,67хв.

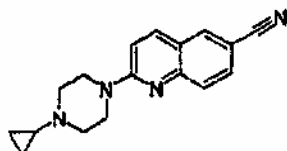
Приклад 132 (Загальна процедура (В))  
2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)хінолін-6-олгідрохлорид



Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з 1-ізопропілпіперазину та 2-хлоро-6-гідроксихіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,31 (d,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 3,15-3,90 (m, 7H), 4,79 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,33 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,53 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 8,13 (br s, 1H), 8,35 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 10,17 (br s, 1H), 11,41 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  272 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=0,40\text{хв}$ .

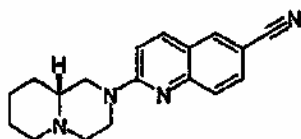
Приклад 133 (Загальна процедура (В))  
2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)хінолін-6-карбонітрилгідроклорид



Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з 1-циклопропілпіперазину та 2-хлоро-6-ціанохіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,83 (m, 2H), 1,15 (m, 2H), 2,87 (br s, 1H), 3,20-3,65 (m, 6H), 4,74 (m, 2H), 7,49 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,72 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,86 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 8,24 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 8,35 (s, 1H), 10,88 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  279 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=1,43\text{хв}$ .

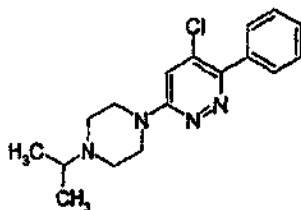
Приклад 134 (Загальна процедура (В))  
(9a-R)-2-(октагідропіrido[1,2-a]піразин-2-іл)хінолін-6-карбонітрилгідроклорид



Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з (9a-R)-октагідропіrido[1,2-a]піразину та 2-хлоро-6-ціанохіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,40-1,60 (m, 1H), 1,65-2,00 (m, 5H), 2,85-3,65 (m, 7H), 4,80 (m, 2H), 7,53 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,79 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,89 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 8,26 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 8,37 (s, 1H), 11,31 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  293 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=1,72\text{хв}$ .

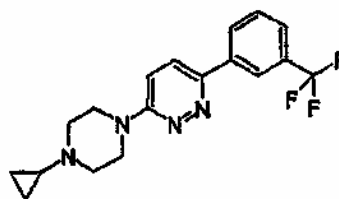
Приклад 135 (Загальна процедура (В))  
4-хлоро-6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-3-фенілпіридазингідроклорид



Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з 1-ізопропілпіперазину та 4,6-дихлоро-3-фенілпіридазину.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,31 (d,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 3,13 (m, 2H), 3,40-3,65 (m, 5H), 4,63 (m, 2H), 7,50 (гп, 3H), 7,63 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 11,01 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  317 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=2,11\text{хв}$ .

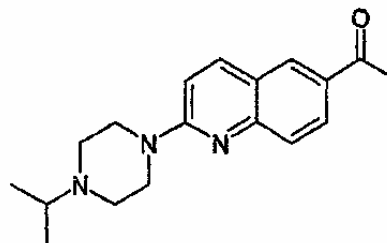
Приклад 136 (Загальна процедура (В))  
3-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-6-(3-трифторометилфеніл)піридазингідроклорид



Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з 1-циклопропілпіперазину та 3-хлоро-6-(3-трифторометилфеніл)піридазину.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,83 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 2,89 (br s, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,59 (m, 4H), 4,63 (m, 2H), 7,68 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,77 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,32 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 8,40 (m, 2H), 11,40 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  349 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=2,43\text{хв}$ .

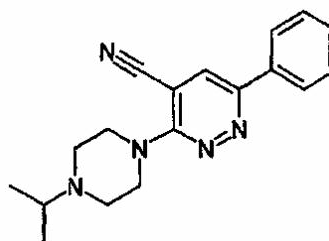
Приклад 137  
1-[2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)хінолін-6-іл]етанонгідроклорид



Цей продукт одержували шляхом обробки 2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)хінолін-6-карбонітрилу надлишковою кількістю метилброміду магнію в тетрагідрофурани.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,31 (d,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 2,65 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 3,40-3,80 (m, 5H), 4,82 (m, 2H), 7,52 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 7,91 (br s, 1H), 8,15 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 8,40 (d,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 8,54 (s, 1H), 11,16 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  298 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=1,47\text{хв}$ .

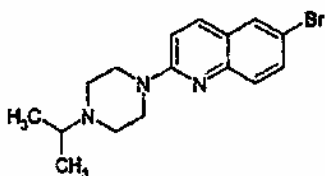
Приклад 138 (Загальна процедура (В))  
3-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-6-фенілпіридазин-4-карбонітрилгідроклорид



Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з 1-ізопропілпіперазину та 3-хлоро-6-фенілпіридазин-4-карбонітрилу.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,32 (d,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 3,23 (m, 2H), 3,50-3,75 (m, 5H), 4,46 (m, 2H), 7,55 (m, 3H), 8,13 (d,  $J=7\text{Гц}$ , 2H), 8,72 (s, 1H), 10,67 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  308 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=2,16\text{хв}$ .

Приклад 139 (Загальна процедура (В))  
6-бromo-2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)хінолін

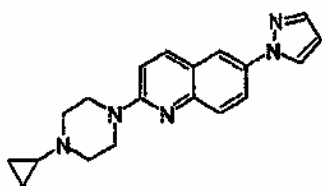


Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з 1-ізопропілпіперазину та 6-бromo-2-хлорохіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,00 (d,  $J=7$ Гц, 6H), 2,52 (m, 4H), 2,69 (септ.,  $J=7$ Гц, 1H), 3,68 (m, 4H), 7,28 (d,  $J=8$ Гц, 1H), 7,48 (d,  $J=8$ Гц, 1H), 7,60 (dd,  $J=1$ Гц, 8Гц, 1H), 7,93 (d,  $J=1$ Гц, 1H), 8,00 (d,  $J=8$ Гц, 1H).

Приклад 140 (Загальна процедура (В))

2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-6-піразол-1-ілхінолінгідрохлорид

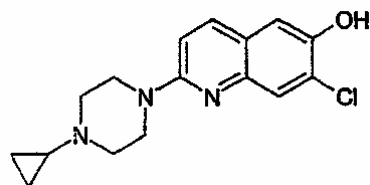


Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з 1-циклопропілпіперазину та 2-хлоро-6-піразол-1-ілхіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,83 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 3,30-3,80 (m, 6H), 4,79 (m, 2H), 6,61 (m, 1H), 7,59 (d,  $J=6$ Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,10-8,30 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,41 (d,  $J=6$ Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 11,47 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  320 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=1,64$ хв.

Приклад 141 (Загальна процедура (В))

7-хлоро-2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)хінолін-6-олгідрохлорид

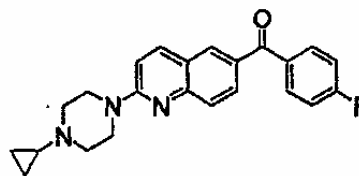


Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з 1-циклопропілпіперазину та 2,7-дихлоро-6-гідроксихіноліну. Потрібний 2,7-дихлоро-6-гідроксихінолін одержували шляхом деметилювання трибромідом бору у дихлорометані 2,7-дихлоро-6-метоксихіноліну, який одержували з 3-хлоро-4-метоксіаніліну, як описано в публікації F. Effenberger and W. Hartmann, Chemische Berichte 1969, 702, 3260-3267.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,83 (m, 2H), 1,14 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 3,20-3,80 (m, 6H), 4,61 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 10,65 (br s, 1H), 10,84 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  304 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=1,06$ хв.

Приклад 142

[2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)хінолін-6-іл]-(4-фторофеніл)метанонгідрохлорид

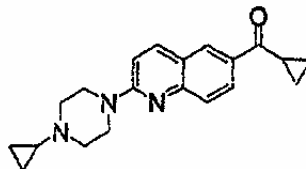


Цей продукт одержували шляхом обробки 2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)хінолін-6-карбонітрилу надлишковою кількістю (4-фторофеніл)магній бромном у тетрагідрофурани.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,84 (m, 2H), 1,14 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 3,25-3,90 (m, 6H), 4,77 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,76 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,98 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,34 (d,  $J=8$ Гц, 1H), 10,65 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  376 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=2,61$ хв.

Приклад 143 (Загальна процедура (В))

Циклопропіл-[2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)хінолін-6-іл]метанонгідрохлорид

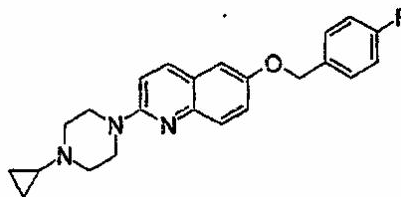


Цей продукт одержували шляхом обробки 2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)хінолін-6-карбонітрилу надлишковою кількістю циклопропілмагнійброміду у тетрагідрофурани.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,83 (m, 2H), 1,07 (m, 4H), 1,18 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 3,00 (квінт.,  $J=7$ Гц, 1H), 3,30-3,70 (m, 6H), 4,76 (m, 2H), 7,50 (d,  $J=8$ Гц, 1H), 7,82 (br s, 1H), 8,18 (d,  $J=3$ Гц, 1H), 8,37 (d,  $J=8$ Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 11,05 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  322 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=1,98$ хв.

Приклад 144 (Загальна процедура (В))

2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-6-(4-фторобензилокси)хінолінгідрохлорид

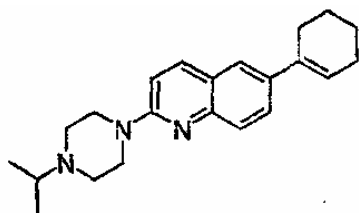


Цю сполуку одержували, застосовуючи загальну процедуру (В), з 1-циклопропілпіперазину та 2-хлор-6-(4-фторобензилокси)хіноліну.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,83 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 3,30-3,80 (m, 6H), 4,70 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,25 (t,  $J=8$ Гц, 2H), 7,54 (m, 5H), 8,08 (br s, 1H), 8,33 (m, 1H), 11,34 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  378 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t=2,53$ хв.

Приклад 145

6-циклогекс-1-еніл-2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)хінолінгідрохлорид

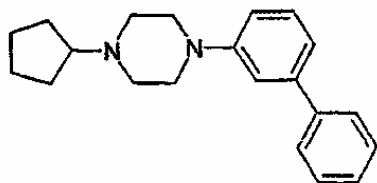


Цей продукт одержували шляхом обробки 6-бromo-2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)хіноліну бутиллітєм, а потім циклогексаноном. Після кислотної обробки третинний спирт видаляли для одержання на виході названої сполуки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,31 (d,  $J=7\text{Гц}$ , 6H), 1,60-1,80 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,45-4,00 (m, 5H), 4,78 (m, 2H), 6,34 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,98 (br s, 1H), 8,34 (m, 1H), 11,06 (br s, 1H); HPLC-MS:  $m/z$  336 ( $\text{MH}^+$ );  $\text{Rt}=2,50\text{хв}$ .

Приклад 146 (Загальна процедура (C))

1-(біфеніл-3-іл)-4-(циклопентил)піперазин



Суміш 3-бромобіфенілу (300мг, 1,28ммоль), 1-циклопентилпіперазину (238мг, 1,54ммоль), трет-бутоксиду натрію (173мг, 1,8ммоль),

132

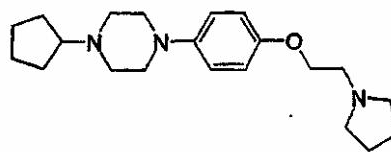
трис(дибензиліденацетон)дипаладію (12мг, 0,01ммоль) та рацемічного 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (24мг, 0,04ммоль) у толуолі (11мл) змішували в атмосфері азоту у закритій реакційній посудині. Реакційну суміш перемішували при  $80^\circ\text{C}$  протягом 3 днів у закритій реакційній посудині. Охолоджували до кімнатної температури і промивали водою ( $2\times 10\text{мл}$ ). Комбіновані органічні шари екстрагували 1N хлористоводневою кислотою ( $2\times 20\text{мл}$ ). Комбіновані водні екстракти робили основними за допомогою 1N водного розчину гідроксиду натрію й екстрагували трет-бутилметилловим етером ( $3\times 20\text{мл}$ ). Шари трет-бутилметилового етеру висушували над сульфатом магнію. Розчинник видаляли in vacuo для одержання 220мг названої сполуки.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , дві серії сигналів, широкі сигнали)  $\delta$  1,35-1,85 (m, 6H); 1,95 (m, 2H); 2,55 (m, 1H); 2,70 (m, 4H); 3,30 (m, 4H); 6,95 (d, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,35 (t, 2H); 7,45 (t, 2H); 7,60 (d, 2H). HPLC, спосіб B: елюювання 10,45хв.

Названу сполуку перетворювали на її гідрохлоридну сіль шляхом її розчинення в етилацетаті (5мл). Додавали 3,2М розчин гідрохлориду з етилацетаті (5мл). Розчинник видаляли in vacuo. Залишок розчиняли в етанолі (50мл). Розчинник видаляли in vacuo.

Приклад 147 (Загальна процедура (C))

1-циклопентил-4-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]піперазин



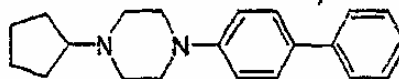
86мг названої сполуки синтезували, як описано для 1-(біфеніл-3-іл)-4-(циклопентил)піперазину, застосовуючи 1-(2-(4-бромометокси)етил)піролідин замість 3-бромобіфенілу.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,55 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,85 (m, 4H); 2,00 (m, 4H); 3,10 (m, 6H); 3,40-3,70 (m, 9H); 4,30 (t, 2H); 7,00 (AB, 4H); 10,80 (br, 1H); 11,10 (br, 1H). HPLC, спосіб C: елюювання 2,24хв. MS: розрах. для  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 344; виявл.: 344.

Названу сполуку перетворювали на її гідрохлоридну сіль шляхом її розчинення в етилацетаті (5мл). Додавали 3,2М розчин гідрохлориду в етилацетаті (5мл). Розчинник видаляли in vacuo. Залишок розчиняли в етанолі (50мл). Розчинник видаляли in vacuo.

Приклад 148 (Загальна процедура (C))

1-(біфеніл-4-іл)-4-(циклопентил)піперазин



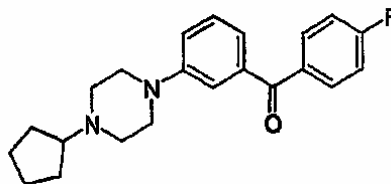
180мг названої сполуки синтезували, як описано для 1-(біфеніл-3-іл)-4-(циклопентил)піперазину, застосовуючи 4-бромобіфеніл замість 3-бромобіфенілу.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,80-2,00 (m, 8H); 2,55 (m, 1H); 2,70 (m, 4H); 3,20 (m, 4H); 7,00 (d, 2H); 7,30 (m, 1H); 7,40 (t, 2H); і 7,55 (m, разом 4H). HPLC, спосіб C: елюювання 4,52хв.

Названу сполуку перетворювали на її гідрохлоридну сіль шляхом її розчинення в етилацетаті (5мл). Додавали 3,2М розчин гідрохлориду в етилацетаті (5мл). Розчинник видаляли in vacuo. Залишок розчиняли в етанолі (50мл). Розчинник видаляли in vacuo.

Приклад 149 (Загальна процедура (C))

[3-(4-(циклопентил)піперазин-1-іл)феніл]-[4-фторофеніл]метанон



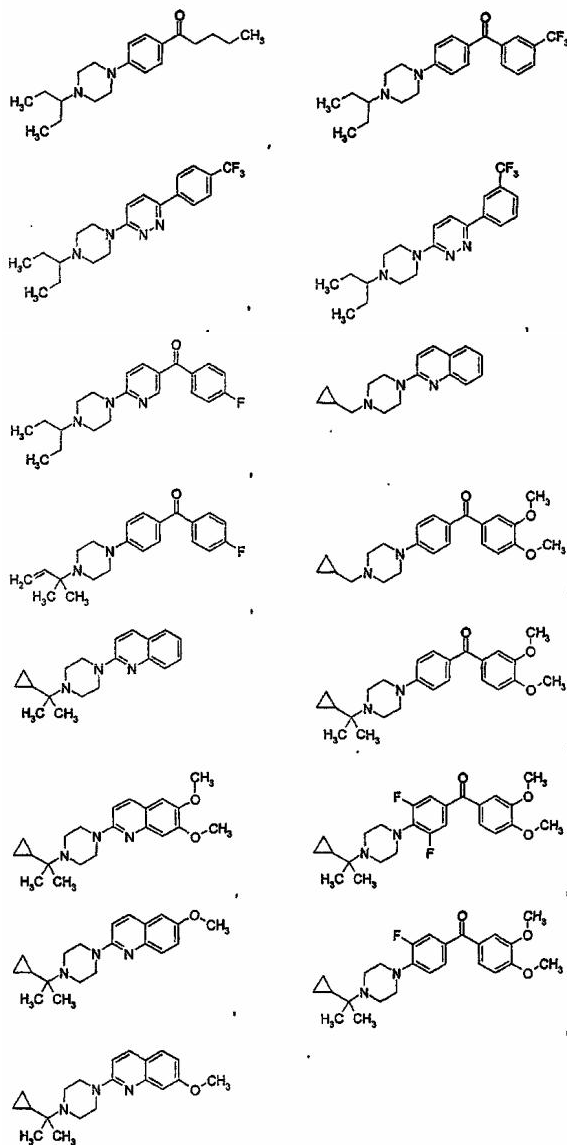
300мг названої сполуки синтезували, як описано для 1-(біфеніл-3-іл)-4-(циклопентил)піперазину, застосовуючи 3-бromo-4'-фторобензофенон замість 3-бромобіфенілу.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,55 (квінтет, 1H); 2,70 (m, 4H); 3,30 (m, 4H); 7,15 (m, 4H); 7,35 (m, 2H); 7,85 (m, 2H). HPLC, спосіб C: елюювання 4,22хв. MS: розрах. для  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 353; виявл.: 353.

Названу сполуку перетворювали на її гідрохлоридну сіль шляхом її розчинення в етилацетаті (5мл). Додавали 3,2М розчин гідрохлориду в етилацетаті (5мл). Розчинник видаляли in vacuo. За-

лишок розчиняли в етанолі (50мл). Розчинник видаляли in vacuo.

Представлені нижче сполуки також охоплюються обсягом даного винаходу.



Здатність сполук до взаємодії з пстамновим Н3-рецептором визначають за допомогою) описаних нижче in vitro аналізів зв'язування.

#### Аналіз зв'язування I

Кору головного мозку щура гомогенізують у буфері K-Hepes крижаної температури, 5mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7,1. Після двох диференціальних центрифугувань утворену масу ресуспендують у свіжому буфері Hepes, який містить 1мг/мл бацитрацину. Аліквоти мембранної суспензії (400мкг/мл) інкубують протягом 60хв при 25°C з 30pM [<sup>125</sup>I]-йодопроксифану, відомого антагоністагістамінового Н3-рецептора, та випробуваною сполукою у різних концентраціях, інкубацію припиняють шляхом розведення середовищем крижаної температури з наступною швидкою фільтрацією крізь фільтри Whatman GF/B, які обробляли протягом 1години 0,5% поліетиленіміном. Радіоактивність, яка залишилася на фільтрах, підраховують, засто-

совуючи автогамма-лічильник Cobra II. Радіоактивність фільтрів є непрямо пропорційною спорідненості зв'язування випробуваної сполуки. Результати аналізують, застосовуючи аналіз нелінійної регресії.

#### Аналіз зв'язування II

Агоніст-ліганд Н3-рецептора R-α-метил[<sup>3</sup>H]гістамін (RAMHA) інкубують з виділеними клітинними мембранами кориголовного мозку щура при 25°C протягом 1години з наступною фільтрацією інкубату крізь фільтри Whatman GF/B. Радіоактивність, яка залишилася на фільтрах, вимірюють за допомогою бета-лічильника. Самців щурів Вістара (150-200г) обезголюють і кору головного мозку швидко вирізають і відразу заморожують на сухому льоді. Тканину тримають при -80°C до приготування мембрани. Під час приготування мембрани тканину весь час тримають на льоді. Кору головного мозку щурагомогенізують у 10 об'ємах (маса/маса) буфера Hepes крижаної температури (20mM Hepes, 5mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7,1 (KOH) + 1мг/мл бацитрацину) застосовуючигомогенізатор Ultra-Turrax протягом 30 секунд.гомогенат центрифугують при 140g протягом 10хв. Супернатант переносять у нову пробірку і центрифугують протягом 30хв при 23000g. Утворену масу ресуспендують у 5-10мл буфера Hepes,гомогенізують і центрифугують протягом 10 хв при 23000g. Цей короткий етап центрифугування повторюють двічі. Після останнього центрифугування утворену масу ресуспендують у 2-4мл буфера Hepes і визначають концентрацію білка. Мембрани розводять до концентрації білка 5мг/мл, застосовуючи буфер Hepes, розділяють на аліквотні кількості і зберігали при -80°C до застосування.

50мкл випробуваної сполуки, 100мкл мембрани (200мкг/мл), 300мкл буфера Hepes та 50мкл R-α-метил[<sup>3</sup>H]гістаміну (1nM) змішують у пробірці. Сполуки, які підлягають випробуванню, розчиняють у DMSO і далі розводять у H<sub>2</sub>O до потрібної концентрації. Радіоліганд та мембрани розводять у буфері Hepes + 1мг/мл бацитрацину. Суміш інкубують протягом 60 хв при 25°C. Інкубацію припиняють шляхом додавання 5мл 0,9% NaCl крижаної температури з наступною швидкою фільтрацією крізь фільтри Whatman GF/B, які попередньо обробляли протягом 1години 0,5% поліетиленіміном. Фільтри промивають 2×5мл NaCl крижаної температури. До кожного фільтра 3мл додають сцинтиляційного коктейлю і утримувати радіоактивність вимірюють за допомогою бета-лічильника Packard Tri-Carb. Значення IC<sub>50</sub> розраховують шляхом аналізу нелінійної регресії кривих зв'язування (мінімум 6 точок), застосовуючи програму для Windows GraphPad Prism, GraphPad software, США.

#### Аналіз зв'язування III

Людський рецептор Н3 клонують шляхом PCR і субклонують у вектор експресії pcDNA3. Клітини, які стабільно експресують рецептор Н3, утворюють шляхом трансфекції векторів експресії Н3 у клітини HEK 293 і застосовуючи G418 для відбору клонів Н3. Клоні Н3-HEK 293 людини культивують у DMEM (GIBCO-BRL) зглютамаксом, 10% ембріональною телячою сироваткою, 1% пеніциліном / стрептавідином та 1мг/мл G 418 при 37°C і 5%



CO<sub>2</sub>. Перед збиранням злиті клітини промивають PBS і інкубують з Versene (протеїназа, GIBCO-BRL) протягом приблизно 5хв. Клітини промивають PBS та DMEM і суспензію клітин збирають у пробірку і центрифугують протягом 5-10хв при 1500об./хв у Heraeus Sepatech Megafuge 1.0. Утворену масу ресуспендують у 10-20 об'ємах буфера Herpes (20мМ Herpes, 5мМ MgCl<sub>2</sub>, pH 7,1 (KOH)) і гомогенізують протягом 10-20 секунд, застосовуючи гомогенізатор Ultra-Turrax. Гомогенат центрифугують протягом 30хв при 23000g. Утворену масу ресуспендують у 5-10мл буфера Herpes, гомогенізують 5-10 секунд за допомогою Ultra-Turrax і центрифугують протягом 10хв при 23000g. Після етапу центрифугування мембрану ресуспендують у 2-4мл буфера Herpes, гомогенізують за допомогою шприца або гомогенізатора Teflon і визначають концентрацію білка. Мембрани розводять до концентрації білка 1-5мг/мл у буфері Herpes, розділяють на аліквотні кількості і тримають при -80°C до застосування.

Аліквоти мембранної суспензії інкубують протягом 60хв при 25°C з 30пМ [<sup>125</sup>I]-йодопроксифану, відомої сполуки з високою спорідненістю з рецептором H<sub>3</sub>, та випробуваною сполукою у різних концентраціях. Інкубацію припиняють шляхом розведення середовищем крижаної температури з наступною швидкою фільтрацією крізь фільтри Whatman GF/B, які обробляли протягом 1 години 0,5% поліетиленіміном. Радіоактивність, яка залишилася на фільтрах, підраховують, застосовуючи автогамма-лічильник Cobra II. Радіоактивність фільтрів є непрямо пропорційною спорідненості зв'язування випробуваної сполуки. Результати аналізують шляхом аналізу нелінійної регресії.

При випробуванні дані сполуки формули (I) в цілому виявляють високу спорідненість зв'язування згістаміновим H<sub>3</sub>-рецептором.

В оптимальному варіанті сполуки згідно з винаходом мають показник IC<sub>50</sub>, який визначають шляхом одного або кількох аналізів, менший за 10 мкМ, краще - менший за 1мкМ, ще краще - менший за 500нМ, наприклад, менший за 100нМ.

#### Функціональний аналіз I

Здатність сполук до взаємодії згістаміновим H<sub>3</sub>-рецептором як агоністів, зворотних агоністів та/або антагоністів визначають шляхом функціонального аналізу in vitro з застосуванням мембран клітин HEK 293, які експресують людські рецептори H<sub>3</sub>.

Рецептор H<sub>3</sub> клонують шляхом PCR і субклонують у вектор експресії pcDNA3. Клітини, які стабільно експресують рецептор H<sub>3</sub>, утворюють шляхом трансфекції векторів експресії H<sub>3</sub> у клітини HEK 293 і застосовуючи G418 для відбору клонів H<sub>3</sub>. Клоні H<sub>3</sub>-HEK 293 людини культивують у DMEM зглютамаком, 10% ембріональною телячою сироваткою, 1% пеніциліном / стрептавідином та 1мг/мл G418 при 37°C та 5% CO<sub>2</sub>.

Клітини, які експресують рецептор H<sub>3</sub>, один раз промивають фосфатно-буферним розсолом (PBS) і збирають, застосовуючи версен (GIBCO-BRL). Додають PBS і клітини центрифугують протягом 5хв при 188g. Утворену масу клітин ресуспендують у стимуляційному буфері до концентра-

ції 1×10<sup>6</sup>клітин/мл. Накопичення cAMP вимірюють, застосовуючи аналіз Flash Plate® cAMP (NEN™ Life Science Products). Аналіз в цілому здійснюють так, як описано виробником.

50 мкл суспензії клітин додають у кожну лунку планшета Flashplate, яка також містила 25мкл 40мМ ізопреналіну для стимуляції утворення cAMP і 25мкл випробуваної сполуки (лише агоністів або зворотних агоністів, або агоніста та антагоніста у комбінації). Аналіз може здійснюватися у "режимі агоніста", що означає, що саму випробувану сполуку додають до клітин, збільшуючи концентрацію, і вимірюють cAMP. Якщо cAMP зростає, то вона є зворотним агоністом; якщо cAMP не змінюється, то вона є нейтральним антагоністом, і якщо cAMP зменшується, то вона є агоністом. Аналіз також може здійснюватися у "режимі антагоніста", що означає, що випробувану сполуку додають, збільшуючи концентрацію, разом зі збільшенням концентрації ащомого агоніста H<sub>3</sub> (наприклад, RAMHA). Якщо сполука є антагоністом, то збільшення її концентрації викликає зсув управо кривих Реакції на дозу агоніста H<sub>3</sub>. Кінцевий об'єм у кожній лунці становить 100мкл. Випробувані сполуки розчиняють у DMSO і розводять у H<sub>2</sub>O. Суміш збовтують протягом 5хв і залишають стояти протягом 25хв при кімнатній температурі. Реакцію зупиняють, застосовуючи 100мкл суміші "Detection Mix" на лунку. Після цього планшетигрметично закривають пластмасою, збовтують протягом 30хв, залишають стояти до наступного дня і, нарешті, підраховують радіоактивність в автогамма-лічильнику Cobra II. Значення EC<sub>50</sub> розраховують шляхом аналізу нелінійної регресії кривих реакції на дозу (мінімум 6 точок) за допомогою GraphPad Prism. Значення K<sub>b</sub> розраховують шляхом аналізу "Schild plot".

#### Функціональний аналіз II

Здатність сполук до зв'язування та взаємодії з людським рецептором H<sub>3</sub> як агоністів, зворотних агоністів та/або антагоністів, визначають шляхом функціонального аналізу під назвою [<sup>35</sup>S] GTPγS. Цей аналіз дозволяє виміряти активацію G-білків шляхом каталізу обміну гуанозин 5'-дифосфату (GDP) на гуанозин 5'-трифосфат (GTP) у α-субодиниці. GTP-зв'язані G-білки дисоціюються у дві субодиниці, Gα<sub>GTP</sub> та Gβγ, які, у свою чергу, регулюють внутрішньоклітинні ферменти та іонні канали. GTP швидкогідролізується Gα-субодиницею (GTPази), а G-білок дезактивується і є готовим до нового циклу обміну GTP. Для дослідження функції викликаного лігандом активації зв'язаного з G-білком рецептора (GPCR) шляхом збільшення гуанідино-нуклеотидного обміну у G-білках, визначають зв'язування [<sup>35</sup>S]-гуанозин-5'-О-(3-тіо) трифосфат [<sup>35</sup>S] GTPγS, негідролізованого аналога GTP. Цей процес можна спостерігати in vitro шляхом інкубування клітинних мембран, що містять зв'язаний з G-білком рецептор H<sub>3</sub> з GDP та [<sup>35</sup>S] GTPγS. Клітинні мембрани одержують із CHO-клітин, які стабільно експресують людський рецептор H<sub>3</sub>. Клітини двічі промивають у PBS, збирають, застосовуючи PBS+1мМ EDTA, pH 7,4, і центрифугують при 1000об./хв протягом 5хв. Утворену масу клітингомогенізують у 10мл буфера

Нерес крижаної температури (20мМ Нерес, 10мМ EDTA, рН 7,4 (NaOH)), застосовуючигомогенізатор Ultra-Turrax протягом 30 секунд, і центрифугують протягом 15хв при 20000об./хв. Після цього етапу центрифугування утворену мембранну масу ресуспендують у 10мл буфера Нерес крижаної температури (20мМ Нерес, 0,1мМ EDTA, рН 7,4 (NaOH)) ігомогенізують, як описано вище. Цю процедуру повторюють двічі за винятком останнього етапугоможенізації, визначають концентрацію білка і мембрани розводять до концентрації білка 2мг/мл, розділяють на аліквотні кількості і тримають при -80°C до застосування.

Для дослідження присутності та ефективності зворотного агоніста/антагоніста додають агоніст-ліганд Н3-рецептора R- $\alpha$ -метилгістамін (RAMHA). Вимірюють здатність випробуваної сполуки до протидії впливові RAMHA. При дослідженні впливу агоніста RAMHA до аналітичного середовища не додають. Випробовану сполуку розводять в аналітичному буфері (20мМ HEPES, 120мМ Nad, 10мМ MgCl<sub>2</sub> рН 7,4 (NaOH)) у різних концентраціях з наступним додаванням 10<sup>-8</sup> нМ RAMHA (лише у разі, коли досліджують зворотний агоніст / антагоніст), 3мМ GDP, 2,5мкг мембран, 0,5мг кульок SPA та 0,1нМ [<sup>35</sup>S] GTP $\gamma$ S і інкубують протягом 2годин, легко збовтуючи при кімнатній температурі. Планшети центрифугують при 1500об./хв протягом 10хв і вимірюють радіоактивність, застосовуючи лічильник Top-counter. Результати аналізують за нелінійною регресією і визначають значення IC<sub>50</sub> RAMHA та інші агоністи Н3 стимулюють зв'язування [<sup>35</sup>S] GTP $\gamma$ S з мембранами, які експресують рецептор Н3. При випробуванні антагоніста/зворотного агоніста здатність зростаючих кількостей випробуваної сполуки до інгібування, зростаючого зв'язування [<sup>35</sup>S] GTP $\gamma$ S під впливом 10<sup>-8</sup>М RAMHA вимірюють як зменшення сигналу радіоактивності. Значення IC<sub>50</sub>, визначене для антагоніста, є здатністю цієї сполуки до інгібування впливу 10<sup>-8</sup>М RAMHA на 50%. У випробуванні агоніста здатність зростаючих кількостей випробуваної сполуки вимірюють як збільшення сигналу радіо-

активності. Значення EC<sub>50</sub>, яке визначають для агоніст, є здатністю цієї сполуки до збільшення сигналу на 50% від максимального сигналу, який отримують під впливом 10<sup>-5</sup>М RAMHA.

В оптимальному варіанті антагоністи та агоністи згідно з винаходом мають показник IC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub>, який визначають шляхом одного або кількох аналізів, менший за 10мкМ, краще - менший за 1мкМ, ще краще - менший за 500нМ, наприклад, менший за 100нМ.

Тваринна модель щурів, яких тримали у відкритих клітках ігодували за розкладом

Здатність даних сполук до зниження ваги визначають за допомогою тваринної моделі щурів, яких тримали у відкритих клітках ігодували за розкладом.

Самців щура Sprague-Dawley (SD) віком приблизно від 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> до 2 місяців та масою приблизно 200-250г отримують від центра розведення та дослідження iVteHegard Breeding and Research Centre A/S (Данія). Після надходження їм давали кілька днів на акліматизацію, перш ніж помістити в окремі відкриті пластмасові клітки. Їх привчають до присутності їжі (гранульований корм для щурів Altromin) у їхніх клітках лише протягом 7годин вранці з 07.30 до 14.30 кожного дня тижня. Воду давали ad libitum. Коли споживання їжі стабілізувалося через 7-9 днів, тварин вважалиготовими до використання.

Кожну тварину використовували лише один раз для уникнення ефекту перенесення між сеансами лікування. Під час випробувальних сеансів випробовану сполуку вводять внутрішньоочеревинно або перорально за 30хв до початку сеансів. Одній групі тварин вводять випробовану сполуку в різних дозах, а контрольній групі тварин дають носій. Споживання їжі та води спостерігають через 1, 2 та 3 години після введення.

Будь-які побічні ефекти легко можуть бути виявлені (перекочування, пухнаста шерсть і т. ін.), оскільки тварин тримають у прозорих пластмасових клітках, які дозволяють постійно за ними спостерігати.