



УКРАЇНА

(19) UA (11) 94902 (13) C2

(51) МПК

A61K 31/4453 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

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

(54) ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА, ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ, ДЕМЕНЦІЇ З ТІЛЬЦЯМИ ЛЕВІ, СУДИННОЇ ДЕМЕНЦІЇ НЕІМІДАЗОЛЬНИМИ АЛКІЛАМІНАМИ, ЯКІ Є ЛІГАНДАМИ H₃-РЕЦЕПТОРА ГІСТАМІНУ

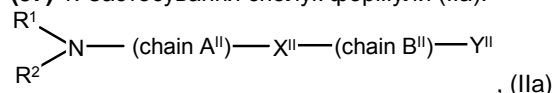
1

(21) a200710712
(22) 30.03.2006
(24) 25.06.2011
(86) PCT/IB2006/000739, 30.03.2006
(31) 05290727.6
(32) 01.04.2005
(33) EP
(31) 60/668,618
(32) 06.04.2005
(33) US
(46) 25.06.2011, Бюл.№ 12, 2011 р.
(72) ШВАРЦ ЖАН-ШАРЛЬ, FR, ЛЕКОНТ ЖАН-МАРІ, FR
(73) БІОПРОЖЕ, FR
(56) WO 01/30346 A (THE VICTORIA UNIVERSITY OF MANCHESTER; BROTHIE, JONATHAN; HILL, MICHA), 03.05.2001
US 2002/065278 A1 (APODACA RICHARD ET AL), 30.05.2002
US 2002/049277 A1 (YABE TOSHIKAZU ET AL), 25.04.2002
US 2002/137931A1 (BENNANI YOUSSEFF L ET AL), 26.09.2002
EP 1186594 A (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD), 13.03.2002
EP 0982300 A (SOCIETE CIVILE BIOPROJET), 01.03.2000
US 6855560 B1 (LOVENBERG TIMOTHY W ET AL), 15.02.2005
WO 95/11894 A (THE UNIVERSITY OF TOLEDO; GLIATECH, INC), 04.05.1995
US 2004/006120 A1 (YATES STEPHEN L ET AL), 08.01.2004
WO 2005/014579 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; BURNS, STEVE; HAMLEY, PETER), 17.02.2005
ALGUACIL L F ET AL: "Histamine H3 receptor: a potential drug target for the treatment of central nervous system disorders." CURRENT DRUG TARGETS. CNS AND NEUROLOGICAL DISORDERS. OCT 2003, vol. 2, no. 5, October 2003 (2003-10), pages 303-313
LIEDTKE SUSANNA ET AL: "Replacement of imidazole by a piperidine moiety differentially affects

2

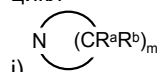
the potency of histamine H₃-receptor antagonists" NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCHIVES OF PHARMACOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 367, no. 1, January 2003 (2003-01), pages 43-50

(57) 1. Застосування сполук формули (IIa):



де:

R¹ та R² утворюють спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, насичений азотовмісний цикл



i)

з m в діапазоні від 2 до 8, або

R^{a-b} незалежно один від одного є атомом водню або нерозгалуженою або розгалуженою алкільною групою, що містить від 1 атома до 6 атомів вуглецю, та

ланцюг "chain A''" вибраний з групи, яку складає нерозгалужена алкільна група -(CH₂)_{nII}, де nII - 3; група X'' - -O-;

ланцюг "chain B''" - нерозгалужений алкіл, що містить 3 атоми вуглецю; та

група Y'' означає фенільну групу, незаміщену або моно- або полізаміщену одним або декількома однаковими або різними замісниками, вибраними з групи, яку складають атоми галогену, OCF₃, CHO, CF₃, SO₂N(алкіл)₂, NO₂, S(арил), SCH₂(феніл), нерозгалужений або розгалужений алкен, нерозгалужений або розгалужений алкін, факультативно заміщений триалкілсилільним радикалом, -O(алкіл), -O(арил), -CH₂CN, кетон, альдегід, сульфон, ацеталь, спирт, нерозгалужену або розгалужену алкільну групу, яка містить від 1 атома до 6 атомів вуглецю, -CH=CH-CHO, -C(алкіл)=N-OH, -C(алкіл)=N-O(алкіл), -CH=NOH, -CH=NO(алкіл), -C(алкіл)=NH-NH-CONH₂, O-феніл або -OCH₂(феніл), -C(циклоалкіл)=NOH, -C(циклоалкіл)=N-O(алкіл);

або їх фармацевтично прийнятних солей, гідратів, гідратних солей, поліморфних кристалічних структур

(13) C2

(11) 94902

(19) UA

тур цих сполук та їхніх оптичних ізомерів, рацематів, діастереоізомерів та енантіомерів;
для лікування надмірної денної сонливості.

2. Застосування за п. 1, де $-NR^1R^2$ є насиченим азотомісним циклом:



i)

де R^a та m відповідають визначенню за п. 1.

3. Застосування за п. 1 або п. 2, де $m = 4$ або 5.

4. Застосування за будь-яким із пп. 1-3, де $-NR^1R^2$ вибраний з групи, яку складають піперидил, піролідиніл.

5. Застосування за будь-яким із пп. 1-4, де R^a - атом водню.

6. Застосування за будь-яким із пп. 1-5, де азотомісний цикл i) є моно- або дизаміщеним.

7. Застосування за будь-яким із пп. 1-6, де азотомісний цикл i) монозаміщений алкілом.

8. Застосування за будь-яким із пп. 1-7, де азотомісний цикл монозаміщений метилом.

9. Застосування за будь-яким із пп. 1-8, де замісник(и) знаходиться(яться) у бета-положенні відносно атома азоту.

10. Застосування за будь-яким із пп. 1-9, де Y^{II} означає фенільну групу, заміщену щонайменше одним атомом галогену, кето-замісником, який може включати нерозгалужений або розгалужений аліфатичний кетон, що містить від 1 атома до 8 атомів вуглецю та факультативно гідроксил, циклоалкілкетон, арилалкілкетон або арилалкенілкетон, де арильна група факультативно заміщена, або гетероарилкетон.

11. Застосування за будь-яким із пп. 1-10, де Y^{II} - фенільна група, заміщена щонайменше одним атомом галогену, $-CHO$, кетоном, альдегідом, $-CH=CH-CHO$, $-C(алкіл)=N-OH$, $-C(алкіл)=N-O(алкіл)$, $-CH=N-OH$, $-CH=NO(алкіл)$, $-C(циклоалкіл)=NOH$, $-C(циклоалкіл)=N-O(алкіл)$.

12. Застосування за будь-яким із пп. 1-11, де сполука вибрана з групи, яку складають:

3-фенілпропіл-3-піперидинопропіловий ефір,
3-(4-хлорфеніл)пропіл-3-піперидинопропіловий ефір,

3-фенілпропіл-3-(4-метилпіперидино)пропіловий ефір,

3-фенілпропіл-3-(3,5-цис-

диметилпіперидино)пропіловий ефір,

3-фенілпропіл-3-(3,5-транс-

диметилпіперидино)пропіловий ефір,

3-фенілпропіл-3-(3-метилпіперидино)пропіловий ефір,

3-фенілпропіл-3-піролідинопропіловий ефір,

3-(4-хлорфеніл)пропіл-3-(4-

метилпіперидино)пропіловий ефір,

3-(4-хлорфеніл)пропіл-3-(3,5-цис-

диметилпіперидино)пропіловий ефір,

3-(4-хлорфеніл)пропіл-3-(3,5-транс-

диметилпіперидино)пропіловий ефір,

або її фармацевтично прийнятні солі, гідрати, гідратні солі, поліморфні кристалічні структури цих сполук, їх оптичні ізомери, рацемати, діастереоізомери або енантіомери.

13. Застосування за будь-яким із пп. 1-12, де сполука вибрана з групи, яку складають 3-(4-хлорфеніл)пропіл-3-піперидинопропіловий ефір або його фармацевтично прийнятні солі, гідрати, гідратні солі, поліморфні кристалічні структури цієї сполуки або її оптичні ізомери, рацемати, діастереоізомери та енантіомери.

14. Застосування за будь-яким із пп. 1-13, де сполука має форму фармацевтично прийнятної солі, вибраної з групи, яку складають гідрохлорид, гідробромід, гідромалеат та гідроаксалат.

15. Застосування за будь-яким із пп. 1-14, причому надмірна денна сонливість пов'язана з хворобою Паркінсона, обструктивним апное сну, нарколепсією.

16. Застосування сполуки, визначеної у будь-якому з пп. 1-14, у комбінації з лікарським засобом проти хвороби Паркінсона для лікування надмірної денної сонливості.

17. Застосування за п. 16, причому лікарський засіб проти хвороби Паркінсона вибраний з-поміж леводопи, ропіноролу, лізуриду, бромкриптину, праміксеполу.

Цей винахід стосується терапевтичного застосування алкіламінів формули (A), визначеної нижче, для лікування хвороби Паркінсона (PD), обструктивного апное сну (OSA), деменції з тільцями Леві (DLB) та/або судинної деменції (VD), та, зокрема, для лікування їхніх симптомів.

Антагоністи H_3 -рецепторів гістаміну відомі, особливо як засоби для підсилення синтезу та вивільнення церебрального гістаміну. Завдяки цьому механізму, вони викликають тривале неспання, поліпшення пізнавальних процесів, зменшення споживання їжі та нормалізування вестибулярних рефлексів (Шварц та інші - Schwartz et al., *Physiol. Rev.*, 1991, 71: 1-51).

Агоністи H_3 -рецептора гістаміну відомі як інгібітори вивільнення певних нейротрансмітерів, в

тому числі гістаміну, моноамінів та нейропептидів, і таким чином викликають седативний та снодійний ефекти у мозку. У периферичних тканинах агоністи H_3 -рецептора виявляють протизапальну, безпосередню дію, вплив на шлунково-кишковий тракт, антисекреторну активність, протидію скороченню гладких м'язів.

Відомі до цього часу сполуки - антагоністи або агоністи H_3 -рецепторів є подібними до гістаміну, оскільки вони містять імідазольний цикл, як правило, монозаміщений у 4(5)-положенні (Ганейлін та ін. - Ganev et al., *Ars Pharmaceutica*, 1995, 36:3, 455-468; Штарк та ін. - Stark et al., *Drug of the Future*, 1996, 21(5), 507-520).

Численні патенти та заявки на патенти спрямовані на антагоністичні та/або агоністичні засоби,

що мають таку структуру, зокрема, EP 197 840, EP 494 010, WO 93/14070, WO 96/29315, WO 92/15567, WO 93/20061, WO 93/20062, WO 95/11894, US 5,486,526, WO 93/12107, WO 93/12108, WO 95/14007, WO 95/06037, WO 97/29092, EP 680 960, WO 96/38141, WO 96/38142, WO 96/40126.

Щодо літературних джерел, у цьому зв'язку можна згадати такі публікації: Плацці та ін. - Plazzi et al., Eur. J. Med. Chem. 1995, 30, 881, Клітероу та ін. - Clitherow et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett. 6 (7), 833-838 (1996); Волін та ін. - Wolin et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8, 2157 (1998).

Однак такі похідні імідазолу можуть виявляти недоліки, наприклад, низьку проникність через гематоенцефалічний бар'єр, взаємодію з протеїнами цитохрому Р-450 та/або деяку токсичність для печінки та очей.

Відомі неімідазольні нейроактивні сполуки, наприклад, бетагістин (Арранж та ін. - J-M. Arrang et al., Eur. J. Pharmacol. 1985, 111: 72-84), фенциклідин (Арранж та ін., Eur. J. Pharmacol. 1988, 157: 31-35), димаприт (Шварц та ін. - J.-C. Schwartz et al., Agents Actions 1990, 30: 13-23), клозапін (Катманн та інші - M. Kathmann et al., Psychopharmacology 1994, 116: 464-468), та сесквітерпени (Такігава та інші - M. Takigawa et al., JP 06 345 642 (20 Dec 1994)), які вважаються такими, що виявляють антагонізм до H₃-рецептора, проте всі ці сполуки мають дуже низьку ефективність.

Ці сполуки раніше, до відкриття та ідентифікації H₃-рецептора гістаміну, були відомі, зокрема, як нейроактивні засоби, наприклад, як нейролептики (клозапін) або психотоміметичні засоби (фенциклідин).

Показано, що при випробуванні стосовно до H₃-рецептора ці сполуки виявляють значно нижчу ефективність, ніж імідазольні сполуки, описані у патентних документах, вказаних вище.

На відміну від попередніх спроб, авторам винаходу вдалося розробити ефективні ліганди H₃-рецепторів, які не містять імідазольного циклу, у яких вищезгадані недоліки послаблені. Ці сполуки, їх одержання та терапевтичне застосування описані у міжнародній заявці на патент WO 00/06254.

Участь гістаміну, зокрема, при дії через посередництво його H₃-рецептора (H₃R), в етіології або симптоматології PD, OSA, DLB або VD до цього часу не описана.

PD пов'язана, головним чином, із дегенерацією допамінергічних нейронів у нігро-стріальному шляху, яка є джерелом моторних порушень та нейропсихіатричних розладів, характерних для цього захворювання. Хоча у мозку хворих на паркінсонізм можуть бути уражені амінергічні нейрони деяких інших класів, посмертні нейрохімічні та імуногістохімічні дослідження показали, що гістамінергічні нейрони повністю уражаються у процесі дегенерації (Гарбарг та ін. - Garbarg et al., Lancet 1983, 1, 74; Накамура та ін. - Nakamura et al., Neurology, 1996, 4, 1693). Крім того, у моделі паркінсонізму у пацюка, у якого допамінергічні нейрони нігро-стріального шляху попередньо зруйновані шляхом однобічного застосування нейротоксину 6-гідроксидопаміну, вплив протипаркінсонічного за-

собу леводопа на зміну поведінки, яка відображає протипаркінсонічну активність, не змінювався при спільному застосуванні тіопераміду - прототипу антагоніста/зворотного агоніста H₃R (Гуотарі та ін. - Huotary et al., Parkinsonism Relat. Disord., 2000, 6, 159). Цю відсутність ефекту не можна приписати відсутності паратопів H₃R у нігро-стріальному комплексі, де вони, навпаки, присутні у значній кількості (Пілло та ін. - Pillot et al., Neuroscience 2002, 114, 176) або зникненню паратопів H₃R внаслідок процесу дегенерації нейронів, оскільки кількість цих паратопів, навпаки, збільшувалася у тій самій тваринній моделі (Рю та ін. - Ryu et al., Neurosci. Letters, 1994, 178, 19). Сукупність цих спостережень свідчить про відсутність переваги цього класу лікарських засобів при лікуванні PD.

Окрім головних ознак PD, що стосуються збудження та регулювання рухової активності, які є основним симптомом захворювання, в останні десятиліття виявилось, що у значної частки (до 74-81%) хворих на PD виникають розлади сну та неспання (Гарсія-Борпергеро та ін. - Garcia-Borreguero et al., Sleep Med. Rev., 2003, 7, 115). До них належать розлади засинання та підтримання сну, уривчастість сну, парасомнії (в тому числі нічні галюцинації), порушення дихання уві сні та надмірна денна сонливість (в тому числі нарколепсія або "напади сну", тобто невідповідне та несподіване впадання в сон при денній діяльності). Не зовсім ясно, чи пов'язана ця група розладів безпосередньо з самою PD або є частково наслідком лікування прямими або непрямими допамінергічними агоністами. Лікування цього класу розладів, які можуть бути спричинені порушеннями добового ритму, є мало ефективним: наприклад, відомі спроби лікування надмірної денної сонливості модафінілом мали обмежений ефект, і застосування цього стимулювального засобу, механізм дії якого практично невідомий, не рекомендується органами охорони здоров'я.

Деменція з тількими Леві (DLB) є результатом нагромадження таких тілець у корі головного мозку (оскільки їх нагромадження в нігро-стріальному комплексі спостерігається при спорідненому дегенеративному захворюванні - хворобі Паркінсона). Вона характеризується погіршенням пізнавальної здатності, розладами уваги, галюцинаціями, депресією та розладами сну.

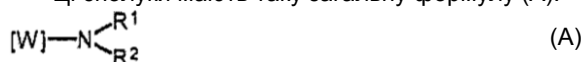
Судинна деменція, друга найбільш поширена причина деменції після хвороби Альцгеймера, характеризується гострою втратою пам'яті, орієнтування та виконавчих функцій і часто пов'язується з явними церебросудинними ураженнями у пацієнтів, що страждають на підвищений кров'яний тиск, діабет, гіперліпідемію, апное сну протягом декількох років.

Авторами винаходу несподівано виявлено, що антагоністи/зворотні агоністи H₃R можуть помітно поліпшувати деякі головні симптоми цих захворювань.

Алкіламінові антагоністи H₃-рецептора гістаміну

У цій заявці розкриті сполуки, структура яких не містить імідазольної групи, які корисні як ліганди H₃-рецептора гістаміну.

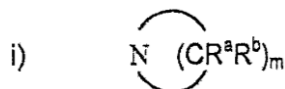
Ці сполуки мають таку загальну формулу (A):



де:

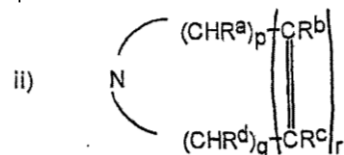
- W - залишок, який надає антагоністичну та/або агоністичну активність, при Н₃-рецепторах гістаміну у випадку його приєднання до імідазолічного циклу у 4(5)-положенні;
- R¹ та R² можуть бути однаковими або різними та означають кожний незалежно один від одного

- нижчий алкіл або циклоалкіл, або спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані,
- насичений азотвмісний цикл



з m в діапазоні від 2 до 8, або

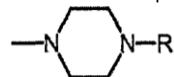
- неароматичний ненасичений азотвмісний цикл



з p та q в діапазоні від 0 до 3 незалежно один від одного та г в діапазоні від 0 до 4, за умови, що p та q не є одночасно 0 та 2 < p + q + r < 8,

R^{a-d} незалежно один від одного є атом водню або нижчий алкіл, циклоалкіл або карбоалкоксігрупа, або

- морфоліногрупа або
- N-заміщена піперазіногрупа:



де R є нижчий алкіл, циклоалкіл, карбоалкоксігрупа, арил, арилалкіл, алканол або ароіл.

Описано також солі, які ці сполуки утворюють із фармацевтично прийнятними кислотами. До фармацевтично прийнятних солей належать нетоксичні солі неорганічних або органічних кислот. Приклади цих солей включають гідрохлорид, гідробромід, гідромалеат або гідрооксалат.

В цій заявці також описані гідрати сполук, гідратні солі цих сполук та поліморфні кристалічні структури.

У випадках, коли сполуки можуть існувати у одній або кількох ізомерних формах відповідно до кількості асиметричних центрів у молекулі, винахід стосується усіх оптичних ізомерів та їхніх рацемічних модифікацій та відповідних діастереоізомерів. Розділення діастереоізомерів та/або оптичних ізомерів може бути здійснене за відомими способами.

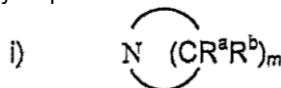
Ця заявка також охоплює всі можливі таумерні форми сполук, в тому числі таумери, що зустрічаються в ізольованій формі або у формі сумішей.

Термін "нижчий алкіл" або "циклоалкіл" призначений для позначення нерозгалуженої або розгалуженої алкільної групи, що містить від 1 атому до 6 атомів вуглецю, або насиченого карбоциклу, що містить від 3 атомів до 6 атомів вуглецю.

Типовими прикладами нижчих алкілів є метил, етил, пропіл, ізопропіл та бутил.

Група сполук, якій віддається перевага, включає сполуки, де R¹ та R² незалежно один від одного є нижчими алкілами, особливо етилами.

До сполук, яким віддається перевага, належать також ті сполуки формули (A), де R¹ та R² спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичений азотвмісний цикл:

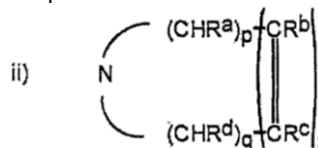


особливо з m, що дорівнює 4, 5 або 6, факультативно заміщений алкілом (R^a), за варіантом, якому віддається перевага, метилом.

Для кожної групи (CR^aR^b) групи R^a та R^b є однаковими або різними.

Піперидильним та піролідинільним групам віддається особлива перевага.

До іншої групи сполук, яким віддається перевага, належать сполуки (A), де R¹ та R² спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють неароматичний ненасичений азотвмісний цикл:



особливо з p, q та г, які становлять незалежно один від одного 1 або 2.

У цій групі більша перевага віддається сполукам, де p становить 2, а кожний з q та г становить 1.

До підкласу цієї групи належать сполуки, де кожний з R^{a-d} є атомом водню.

У разі, якщо NR¹R² є азотвмісним циклом i) або ii), що відповідає вищевизначеному визначенню, останній за варіантом, якому віддається перевага, заміщений одним або двома нижчим(ими) алкілом(ами), особливо метилом.

Положення заміщення у варіантах, яким віддається перевага, вибирається відповідно до такого правила:

мета>пара>орто.

У цій групі, для азотвмісного циклу, що має тільки один замісник, цей останній за варіантом, якому віддається перевага, знаходиться у метоположенні відносно атому азоту.

Для азотвмісного циклу, що містить два замісники, перевага віддається мета-мета-заміщенню, особливо якщо ці два замісники знаходяться у транс-конфігурації.

Сполуки, яким віддається особлива перевага, містять піперидил або піролідиніл, заміщені у мета- або мета-мета- положенні, особливо метилом.

У разі якщо NR¹R² означає N-заміщену піперазіногрупу, R може бути нижчим алкілом, наприклад, метилом.

Типовими прикладами груп R, що являють собою арил або арилалкіл, є феніл та бензил.

R може бути також алканоліном або ароїлом, наприклад, ацетилом або бензоїном.

У всіх можливих групах R алкіл означає нерозгалужений або розгалужений ланцюг, що містить від 1 атому до 6 атомів вуглецю.

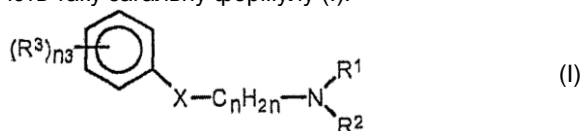
Термін "циклоалкіл" означає насичений карбоцикл, що містить від 3 атомів до 7 атомів вуглецю.

У разі, якщо R означає арил або арилалкіл, арильна група є, зокрема, фенілом, факультативно заміщеним одним або декількома замісниками, вибраними з галогенових атомів, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, вибраними з групи, яку складають фтор, хлор та бром, або нижчим алкілом або циклоалкілом, трифторметилом, арилом, алкокси-, арилокси-, нітрогрупою, формілом, алканолілом, ароїлом, арилалканолілом, аміно-, карбоксамідо-, ціано-, алкілоксиіміно-, арилоксиіміногрупою, α -гідроксіалкілом, алкенілом, алкінілом, сульфамідогрупою, сульфамолілом, карбоксамідом, карбоалкоксигрупою, арилалкілом або оксимом.

R може бути також факультативно заміщеним бензоїлом, де замісник відповідає визначенню, наведеному вище стосовно до фенільної групи.

Типовим прикладом групи $-NR^1R^2$, що представляє N-заміщену піперазиногрупу, є N-ацетилпіперазиногрупа.

Відповідно до одного з аспектів, сполуки мають таку загальну формулу (I):



де:

- C_nH_{2n} - нерозгалужений або розгалужений вуглеводневий ланцюг з n у діапазоні від 2 до 8;
- X - атом кисню або сірки;
- n_3 - ціле число від 0 до 5;
- кожний з R^3 означає незалежно один від одного

- атом галогену,
- нижчий алкіл або циклоалкіл, трифторметил, арил, алкоксигрупу, α -алкілоксиалкіл, арилокси-, нітрогрупу, форміл, алканоліл, ароїл, арилалканоліл, аміно-, карбоксамідо-, ціано-, алкілоксиіміно-, алкілалкоксиіміно-, арилоксиіміногрупу, α -гідроксіалкіл, алкеніл, алкініл, сульфамідогрупу, сульфамоліл, сульфамідогрупу, карбоксамід, карбонілциклоалкіл, алкілкарбонілалкіл, карбоалкоксигрупу, арилалкіл або оксим,

- або спільно з атомами вуглецю фенільного циклу, з яким вони конденсовані, утворюють 5- або 6-членний насичений або ненасичений цикл або бензольний цикл.

R^1 та R^2 відповідають вищевизначеним визначенням для формули (A).

Група сполук, якій віддається перевага, складається зі сполук формули (I), де X - атом кисню.

До іншої групи сполук, яким віддається перевага, належать сполуки (I), де $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ - нерозгалужений ланцюг $-(\text{CH}_2)_n-$ з n, що відповідає вищевизначеному визначенню.

До сполук, яким віддається перевага, належать також ті сполуки, де n варіює від 3 до 5, а більша перевага віддається сполукам, де n становить 3.

Підклас сполук за даним винаходом охоплює сполуки формули (I) з $n_3=0$, які містять незаміщений феніл.

Інша група сполук складається зі сполук, що містять один або кілька замісників R^3 , які можуть бути однаковими або різними. У цій групі перевага віддається сполукам, що містять моно- або дизаміщений ($n_3=1$ або 2) феніл, а особлива перевага віддається сполукам, моно-заміщеним у пароположенні однією групою R^3 , що відповідає вищевизначеному визначенню.

Серед цих сполук (де n_3 дорівнює 1) R^3 за варіантом, якому віддається перевага, є атом галогену або ціано-, нітрогрупа, алканоліл, алкілоксиіміно- або α -гідроксіалкільна група.

Ще більша перевага віддається тим сполукам, де R^3 є CN, NO_2 , COCH_3 , COC_2H_5 , $\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{OH}$ та циклоалкіл-CO, наприклад, циклопропіл-CO.

R^3 , що є атомом галогену, може бути відповідно до варіанта, якому віддається перевага, вибраний з групи, яку складають фтор, хлор та бром.

R^3 , що є арилом, може бути, зокрема, фенілом.

У інших замісниках R^3 , арил відповідно до варіанта, якому віддається перевага, є фенілом.

R^3 , що є арилоксигрупою, може бути, зокрема, феноксигрупою.

Відповідно до цього винаходу, термін "алканоліл" призначений для позначення групи, що містить алкіл, який відповідає вищевизначеному визначенню.

Типовими прикладами R^3 , які являють собою алканоліл, ароїл або арилалканоліл, є ацетил, бутирил та пропіоніл, бензоїл або фенілацетил.

У типових прикладах утворення з R^3 спільно з атомами вуглецю фенільного циклу конденсованого з фенілом циклу, утворюється насичений цикл, тобто в цілому 5,6,7,8-тетрагідронафтил, або бензольний цикл, тобто в цілому нафтил.

Згідно з винаходом, алкеніл або алкініл можуть містити відповідно до варіанта, якому віддається перевага, від 1 атому до 8 атомів вуглецю, зокрема, від 1 атому до 6 атомів вуглецю, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, від 1 атому до 4 атомів вуглецю.

У карбоалкокси-, карбоксиамідогрупі, карбонілциклоалкілі, алкілкарбонілалкілі або карбоксаміді вуглеводневий ланцюг є насиченим, нерозгалуженим або розгалуженим та містить алкіл, що відповідає вищевизначеному визначенню.

В алкокси-, алкілалкоксиіміно-, алкілоксиіміногрупі, α -алкілоксиалкілі, арилалкілі або α -гідроксіалкільній групі алкіл відповідає наведеному вище визначенню.

Сполуками, яким віддається особлива перевага, є:

- 1-(5-феноксипентил)піперидин
- 1-(5-феноксипентил)піролідін
- N-метил-N-(5-феноксипентил)етиламін
- 1-(5-феноксипентил)морфолін
- N-(5-феноксипентил)гексаметиленімін
- N-етил-N-(5-феноксипентил)пропіламін
- 1-(5-феноксипентил)-2-метилпіперидин
- 1-(5-феноксипентил)-4-пропілпіперидин

1-(5-феноксипентил)-4-метилпіперидин
 1-(5-феноксипентил)-3-метилпіперидин
 1-ацетил-4-(5-феноксипентил)піперазин
 1-(5-феноксипентил)-3,5-транс-
 диметилпіперидин
 1-(5-феноксипентил)-3,5-цис-
 диметилпіперидин
 1-(5-феноксипентил)-2,6-цис-
 диметилпіперидин
 4-карбоетокси-1-(5-феноксипентил)піперидин
 3-карбоетокси-1-(5-феноксипентил)піперидин
 1-[3-(4-
 циклопропілкарбонілфенокси)пропіл]піперидин
 1-[3-(4-ацетилфенокси)-2-R-
 метилпропіл]піперидин
 1-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]-4-
 метилпіперидин
 1-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]-3-
 метилпіперидин
 1-[3-(4-ацетилфенокси)-2-S-
 метилпропіл]піперидин
 1-[3-[4-(3-оксобутил)фенокси]пропіл]піперидин
 1-[3-(4-ціано-3-фторфенокси)пропіл] піперидин
 1-[3-(4-нітрофенокси)пропіл]-3-метилпіперидин
 1-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]-2-
 метилпіперидин
 1-[3-(4-нітрофенокси)пропіл]-2-метилпіперидин
 1-[3-(4-нітрофенокси)пропіл]-4-метилпіперидин
 1-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]-2,6-
 диметилпіперидин
 1-[3-(4-пропіонілфенокси)пропіл]-3-
 метилпіперидин
 1-[3-(4-
 циклобутилкарбонілфенокси)пропіл]піперидин
 1-[3-(4-
 циклопентилкарбонілфенокси)пропіл]піперидин
 1-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]-цис-2-метил-5-
 етилпіперидин
 1-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]-транс-2-метил-5-
 етилпіперидин
 1-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]-цис-3,5-
 диметилпіперидин
 1-[3-(4-пропіонілфенокси)пропіл]-4-
 метилпіперидин
 1-[3-(4-пропіонілфенокси)пропіл]-2-
 метилпіперидин
 1-[3-[4-(1-гідроксипропіл)фенокси]пропіл]-3-
 метилпіперидин
 1-[3-[4-(1-гідроксипропіл)фенокси]пропіл]-4-
 метилпіперидин
 1-[3-(4-пропіонілфенокси)пропіл]-2-
 метилпіперидин
 1-[3-(4-пропіонілфенокси)пропіл]-4-
 метилпіперидинметоксим
 1-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]-транс-3,5-
 диметилпіперидин
 1-[3-(4-циклопропілкарбонілфенокси)пропіл]-
 транс-3,5-диметилпіперидин
 1-[3-(4-циклопропілкарбонілфенокси)пропіл]-
 цис-3,5-диметилпіперидин
 1-[3-(4-карбометоксифенокси)пропіл]піперидин
 1-[3-(4-пропенілфенокси)пропіл] -2-
 метилпіперидин
 1-[3-(4-пропіонілфенокси)пропіл]-2-
 метилпіперидин

1-{3-[4-(1-етоксипропіл)фенокси]пропіл}-2-
 метилпіперидин
 1-[3-(4-пропіонілфенокси)пропіл]-4-
 метилпіперидин
 1-[3-(4-бромфенокси)пропіл]піперидин
 1-[3-(4-нітрофенокси)пропіл]піперидин
 1-[3-(4-N,N-
 диметилсульфонамідофенокси)пропіл]піперидин
 1-[3-(4-ізопропілфенокси)пропіл]піперидин
 1-[3-(4-втор-бутилфенокси)пропіл]піперидин
 1-[3-(4-пропілфенокси)пропіл]піперидин
 1-[3-(4-етилфенокси)пропіл]піперидин
 1-(5-феноксипентил)-1,2,3,6-тетрагідропіридин
 1-[5-(4-нітрофенокси)пентил]піролідін
 1-[5-(4-хлорфенокси)пентил]піролідін
 1-[5-(4-метоксифенокси)пентил]піролідін
 1-[5-(4-метилфенокси)пентил]піролідін
 1-[5-(4-ціанофенокси)пентил]піролідін
 1-[5-(2-нафтилокси)пентил]піролідін
 1-[5-(1-нафтилокси)пентил]піролідін
 1-[5-(3-хлорфенокси)пентил]піролідін
 1-[5-(4-фенілфенокси)пентил]піролідін
 1-[5-[2-(5,6,7,8-
 тетрагідронафтил)окси]пентил]піролідін
 1-[5-(3-фенілфенокси)пентил]піролідін
 1-(5-феноксипентил)-2,5-дигідропірол
 1-[5-[1-(5,6,7,8-
 тетрагідронафтил)окси]пентил]піролідін
 1-(4-феноксибутил)піролідін
 1-(6-феноксигексил)піролідін
 1-(5-фенілтіопентил)піролідін
 1-(4-фенілтіобутил)піролідін
 1-(3-феноксипропіл)піролідін
 1-[5-(3-нітрофенокси)пентил]піролідін
 1-[5-(4-фторфенокси)пентил]піролідін
 1-[5-(4-нітрофенокси)пентил]-3-
 метилпіперидин
 1-[5-(4-ацетилфенокси)пентил]піролідін
 1-[5-(4-амінофенокси)пентил]піролідін
 1-[5-(3-ціанофенокси)пентил]піролідін
 N-[3-(4-нітрофенокси)пропіл]діетиламін
 N-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]діетиламін
 1-[5-(4-бензоїлфенокси)пентил]піролідін
 1-[5-[4-
 (фенілацетил)фенокси]пентил]піролідін
 N-[3-(4-ацетилфенокси)пропіл]діетиламін
 1-[5-(4-ацетамідофенокси)пентил]піролідін
 1-[5-(4-феноксифенокси)пентил]піролідін
 1-[5-(4-N-бензамідофенокси)пентил]піролідін
 1-[5-[4-(1-
 гідроксіетил)фенокси]пентил]піролідін
 1-[5-(4-ціанофенокси)пентил]діетиламін
 1-[5-(4-ціанофенокси)пентил]піперидин
 N-[5-(4-ціанофенокси)пентил]диметиламін
 N-[2-(4-ціанофенокси)етил]діетиламін
 N-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]диметиламін
 N-[4-(4-ціанофенокси)-бутил]діетиламін
 N-[5-(4-ціанофенокси)пентил]дипропіламін
 1-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]піролідін
 1-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]піперидин
 N-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]гексаметиленімін
 N-[6-(4-ціанофенокси)гексил]діетиламін
 N-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]дипропіламін
 N-3-[4-(1-
 гідроксіетил)фенокси]пропілдіетиламін

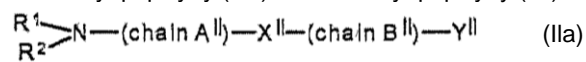
4-(3-діетиламінопропокси)ацетофеноноксим
 1-[3-(4-ацетилфенокси)пропіл]піперидин
 1-[3-(4-ацетилфенокси)пропіл]-3-метилпіперидин
 1-[3-(4-ацетилфенокси)пропіл]-3,5-транс-диметилпіперидин
 1-[3-(4-ацетилфенокси)пропіл]-4-метилпіперидин
 1-[3-(4-пропіонілфенокси)пропіл]піперидин
 1-[3-(4-ацетилфенокси)пропіл]-3,5-цис-диметилпіперидин
 1-[3-(4-формілфенокси)пропіл]піперидин
 1-[3-(4-ізобутирилфенокси)пропіл]піперидин
 N-[3-(4-пропіонілфенокси)пропіл]діетиламін
 1-[3-(4-бутирилфенокси)пропіл]піперидин
 1-[3-(4-ацетилфенокси)пропіл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин
 Сполуками, яким віддається більша перевага,
 є:

1-[5-(4-нітрофенокси)пентил]піролідін
 N-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]діетиламін
 N-[3-(4-ацетилфенокси)пропіл]діетиламін
 1-[5-[4-(1-гідроксіетил)фенокси]пентил]піролідін
 N-[4-(4-ціанофенокси)бутил]діетиламін
 1-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]піперидин
 N-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]гексаметиленімін
 N-3-[4-(1-гідроксіетил)фенокси]пропілдіетиламін
 4-(3-діетиламінопропокси)ацетофеноноксим
 1-[3-(4-ацетилфенокси)пропіл]-3-метилпіперидин
 1-[3-(4-ацетилфенокси)пропіл]-4-метилпіперидин
 1-[3-(4-пропіонілфенокси)пропіл]піперидин
 Сполуки формули (I), де:

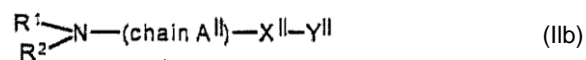
- $-NR^1R^2$ - піролідиніл, C_nH_{2n} - нерозгалужений ланцюг $-(CH_2)_n-$ та $n_3=0$, X являє собою атом кисню з n у діапазоні від 3 до 5, або X являє собою атом сірки з n, що дорівнює 4 або 5;
- $-NR^1R^2$ - піперидиніл, C_nH_{2n} - нерозгалужений ланцюг $-(CH_2)_n-$ та X - атом кисню, $n_3=0$ з $n=2$, 5 або 8 або $n_3=1$, R^3 являє собою 4-CN та $n=5$;
- $-NR^1R^2$ - діетиламін, X - атом кисню, C_nH_{2n} - нерозгалужений ланцюг $-(CH_2)_n-$ та $n_3=1$, R^3 являє собою 4-NO₂ або 4-COCH₃ з $n=3$ або R^3 являє собою 4-CN з n, що становить від 2 до 4;
- $-NR^1R^2$ - диметиламін, X - атом кисню, C_nH_{2n} - нерозгалужений ланцюг $-(CH_2)_n-$ та $n^3=1$, R^3 являє собою 4-CN з $n=3$, відомі в галузі.

За другим аспектом, у цій заявці розкриті неімідазольні сполуки, аналогічні сполукам, розкритим у WO 96/29315 та WO 93/14070.

Таким чином, перший підклас сполук (A) визначається сполуками, що мають нижченаведену загальну формулу (IIa) та загальну формулу (IIb):



або



де

- R^1 та R^2 відповідають визначенням, поданим стосовно до загальної формули (A);

- ланцюг A^{II} означає насичений або ненасичений, нерозгалужений або розгалужений вуглеводневий ланцюг, що містить від 1 атому до 6 атомів вуглецю, причому згаданий насичений вуглеводневий ланцюг може бути перерваний гетероатомом, наприклад, атомом сірки;

- X^{II} означає атом кисню або сірки, -NH-, -NHCO-, -N(алкіл)CO-, -NHCONH-, -NH-CS-NH-, -NHCS-, -O-CO-, -CO-O-, -OCONH-, -OCON(алкіл)-, -OCON(алкен)-, -OCONH-CO-, -CONH-, -CON(алкіл)-, -SO-, -CO-, -CHOH-, -N(насичений або ненасичений алкіл), -S-C(=NY)-NH-Y-, де Y" однакові або різні та відповідають наведеному вище визначенню, або -NR_{II}-C(=NR_n)-NR_{II}-, R_{II} та R_{II}' - радикал, що означає атом водню або нижчий алкіл та R_{II}" - атом водню або інша сильна електронегативна група, наприклад, ціаногрупа або група COY₁^{II}, де Y₁^{II} означає алкоксигрупу;

- ланцюг B^{II} означає арил, арилалкіл або арилалканоїл, нерозгалужений алкіленовий ланцюг $-(CH_2)_{nII}-$, де n є цілим числом, яке може змінюватися від 1 до 5, або розгалужений алкіленовий ланцюг, що містить від 2 атомів до 8 атомів вуглецю, причому алкіленовий ланцюг факультативно перерваний одним або декількома атомами кисню або сірки, або групу $-(CH_2)_{nII}-O-$ або $-(CH_2)_{nII}-S-$, де n_{II} є ціле число, що дорівнює 1 або 2;

Y^{II} означає нерозгалужену або розгалужену алкільну групу, що містить від 1 атому до 8 атомів вуглецю; циклоалкіл, що містить від 3 атомів до 6 атомів вуглецю; біциклоалкільну групу; циклоалкєнільну групу; арильну групу, наприклад, факультативно заміщену фенільну групу; 5- або 6-членний гетероциклічний радикал, що містить один або два гетероатоми, вибрані з атомів азоту та сірки, причому згаданий гетероциклічний радикал факультативно заміщений; або також біциклічний радикал, одержаний при конденсації бензольного циклу з гетероциклом, який відповідає вищенаведеному визначенню.

Ланцюг A може бути нерозгалуженим алкіленовим ланцюгом $-(CH_2)_{nII}-$, де n_{II} означає ціле число від 1 атому до 6 атомів вуглецю, за варіантом, якому віддається перевага, від 1 атому до 4 атомів вуглецю, або розгалуженим алкіленовим ланцюгом, за варіантом, якому віддається перевага, ланцюгом, заміщеним одним або декількома металними або етильними радикалами.

Ланцюг A^{II} може також бути нерозгалуженим або розгалуженим ненасиченим алкіленовим ланцюгом, та може бути, наприклад, алільною групою.

У разі, коли Y^{II} означає циклоалкільну групу, остання може бути, наприклад, циклопентильною, циклогексильною або біциклоалкільною групою.

У разі, коли Y^{II} означає заміщений фенільну групу, фенільна група може бути моно- або полізаміщена, наприклад, галогеном, нижчим алкілом, наприклад, CH₃, CF₃, CN, COCH₃, COOR₁^{II} або OR₁^{II}, де R₁^{II}, означає нижчий алкіл, наприклад, COOCH₃, групу NO₂ або групу NR₂^{II}R₃^{II}, де R₂^{II} та R₃^{II} означають радикал, який є атомом водню та/або нижчим алкілом ("нижчий алкіл" означає алкільний радикал, що містить щонайбільше 6 атомів вуглецю).

У разі коли Y^{II} означає гетероциклічний радикал, останній може бути, наприклад, піридилним радикалом, піридил-N-оксидним радикалом або піразинільним радикалом, факультативно моно- або полізаміщеним NO_2 , CF_3 , CH_3 , NH_2 , галогеном, наприклад, Cl , групою $COOCH_3$, або також тіазолільним радикалом.

У разі, коли Y^{II} означає поліциклічний радикал, утворений з конденсованих ароматичних або гетероароматичних груп, цей радикал може бути, наприклад, бензотіазолільним, хінолінільним, ізохінолінільним радикалом або аналогічними групами.

Другий підклас сполук (A) включає сполуки, що мають вищезгадані формулу (IIa) та формулу (IIb), де:

- R^1R^2 відповідають визначенню, поданому стосовно до загальної формули (A);

- ланцюг A^{II} означає нерозгалужену, розгалужену або ненасичену алкільну групу $-(CH_2)_{nII}$, де n_{II} - ціле число, яке може варіювати від 1 до 8, а за варіантом, якому віддається перевага, від 1 до 4; нерозгалужену або розгалужену алкенову групу, яка містить від 1 атому до 8 атомів вуглецю, а за варіантом, якому віддається перевага, від 1 атому до 4 атомів вуглецю; нерозгалужену або розгалужену алкінову групу, що містить від 1 атому до 4 атомів вуглецю;

- група X^{II} означає $-OCONH-$; $-OCON(алкіл)-$; $-OCON(алкен)-$; $-OCO-$; $-OCSNH-$; $-CH_2-$; $-O-$; $-OCH_2CO-$; $-S-$; $-CO-$; $-CS-$; амін; насичений або ненасичений алкіл;

- ланцюг B^{II} означає нерозгалужений, розгалужений або ненасичений нижчий алкіл, що містить від 1 атому до 8 атомів вуглецю, а за варіантом, якому віддається перевага, від 1 атому до 5 атомів вуглецю; $-(CH_2)_{nII}(гетероатом)-$, де гетероатомом за варіантом, якому віддається перевага, є атом сірки або кисню; n_{II} є цілим числом, яке може варіювати від 1 до 5, за варіантом, якому віддається перевага, від 1 до 4;

- група Y^{II} означає фенільну групу, незаміщену або моно- або полізаміщену одним або декількома однаковими або різними замісниками, вибраними з групи, яку складають атоми галогенів, OCF_3 , CHO , CF_3 , $SO_2N(алкіл)_2$, наприклад, $SO_2N(CH_3)_2$, NO_2 , $S(алкіл)$, $S(арил)$, $SCH_2(феніл)$, нерозгалужений або розгалужений алкен, нерозгалужений або розгалужений алкін, факультативно заміщений триалкілсилільним радикалом, $-O(алкіл)$, $-O(арил)$, $-CH_2CN$, кетон, альдегід, сульфон, ацеталь, спирт, нижчий алкіл, $-CH=CH-CHO$, $-C(алкіл)=N-OH$, $-C(алкіл)=N-O(алкіл)$ та інші кетопохідні, $-CH=NOH$, $-CH=NO(алкіл)$, та інші альдегідні похідні, $-C(алкіл)=NH-NH-CONH_2$, $O-феніл$ або $-OCH_2(феніл)$, $-C(циклоалкіл)=NOH$, $-C(циклоалкіл)=N-O(алкіл)$, факультативно заміщений гетероцикл; гетероцикл, що містить сірку як гетероатом; циклоалкіл; біциклічна група та за варіантом, якому віддається перевага, норборнільна група; фенільний цикл, конденсований з гетероциклом, що містить азот як гетероатом, або з карбоциклом або гетероциклом, що має функціональну кетогрупу; нерозгалужений або розгалужений нижчий алкіл, що містить від 1 атому до 8 атомів вуглецю; нерозгалужений або розгалуже-

ний алкін, що містить від 1 атому до 8 атомів вуглецю, та за варіантом, якому віддається перевага, від 1 атому до 5 атомів вуглецю; нерозгалужений або розгалужений алкіл, моно- або полізаміщений фенільними групами, кожна з яких незаміщена або моно- або полізаміщена; фенілалкілкетон, де алкільна група є розгалуженою, нерозгалуженою або циклічною; заміщений або незаміщений бензофенон; заміщений або незаміщений, нерозгалужений, розгалужений або циклічний феніловий спирт; нерозгалужений або розгалужений алкен; піперидил; фенілциклоалкіл; поліциклічна група, зокрема, флуореніл, нафтил або полігідронафтил або інданіл; фенольна група; кетон або кетопохідні; дифеніл; феноксифеніл; бензилоксифеніл.

Мається на увазі, що група X^{II} , якою позначено амін, означає вторинний або третинний амін.

Алкіл, алкен, алкін, кетогрупа, альдегід, циклоалкіл, S-алкіл, O-алкіл, феніловий спирт та феніл-циклоалкільні групи, згадані вище, а також в решті опису та формулі цього винаходу, містять від 1 атому до 8 атомів вуглецю, у варіантах, яким віддається перевага, від 1 до 5.

Також мається на увазі, що термін "кетопохідні" означає будь-який оксим, алкілоксим, гідрозон, ацеталь, аміналь, кеталь, тіон, карбазон або семікарбазон та тіоаналоги цих похідних.

Також мається на увазі, що термін "моно- або полізаміщені феніли та/або бензофенони", означає, що ці групи заміщені одним або декількома однаковими або різними замісниками, вибраними з групи, яку складають атоми галогенів, OCF_3 , CHO , CF_3 , $SO_2N(алкіл)_2$, $SO_2N(CH_3)_2$, NO_2 , $S(алкіл)$, $S(арил)$, $SCH_2(феніл)$, нерозгалужений або розгалужений алкен, нерозгалужений або розгалужений алкін, факультативно заміщений триалкілсилільним радикалом, $-O(алкіл)$, $-O(арил)$, $-CH_2CN$, кетон, альдегід, сульфон, ацеталь, спирт, нижчий алкіл, $-CH=CH-CHO$, $-C(алкіл)=N-OH$, $-C(алкіл)=N-O(алкіл)$ та інші кетопохідні, $-CH=NOH$, $-CH=NO(алкіл)$ та інші альдегідні похідні, $-C(алкіл)=NH-NH-CONH_2$, $O-феніл$ або $-OCH_2(феніл)$, $-C(циклоалкіл)=NOH$, $-C(циклоалкіл)=N-O(алкіл)$, факультативно заміщений гетероцикл.

Кетозамісник за варіантом, якому віддається перевага, вибраний з групи, яку складають нерозгалужений або розгалужений аліфатичний кетон, який може містити від 1 атому до 8 атомів вуглецю та факультативно гідроксил, циклоалкілкетон, арилалкілкетон або арилалкенілкетон, де арильна група є незаміщеною або моно- або полізаміщеною, або гетероарилкетон, де гетероарильна група за варіантом, якому віддається перевага, є моноциклічною.

Ацетальний замісник за варіантом, якому віддається перевага, являє собою аліфатичний ацеталь, що містить від 1 атому до 8 атомів вуглецю та факультативно гідроксил.

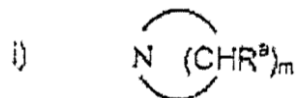
Мається на увазі, що група Y^{II} , яка представляє кетон, зокрема, означає кетон, заміщений алкілом або арилом, які можуть бути заміщеними або незаміщеними.

Що стосується гетероциклів, то вони містять від 1 гетероатому до 3 гетероатомів, за варіантом,

S(арил), SCH₂(феніл), нерозгалужений або розгалужений алкен або алкін, факультативно заміщений триалкілсилільним радикалом, -O(алкіл), -O(арил), -CH₂CN, кетон, альдегід, сульфон, ацеталь, спирт, нерозгалужену або розгалужену алкілну групу, що містить від 1 атому до 6 атомів вуглецю, -CH=CH-CHO, -C(алкіл)=N-OH, -C(алкіл)=N-O(алкіл), -CH=NOH, -CH=NO(алкіл), -C(алкіл)=NH-NH-CONH₂, O-феніл або -OCH₂(феніл), -C(циклоалкіл)=NOH, -C(циклоалкіл)=N-O(алкіл);

або їхні фармацевтично прийнятні солі, гідрати або гідратні солі, або поліморфні кристалічні структури цих сполук або їхні оптичні ізомери, рацемати, діастереоізомери або енантіомери.

За варіантом, якому віддається перевага, -NR¹R² є насиченим азотвмісним циклом формули:



де R^a та m відповідають вищенаведеним визначенням. За варіантом, якому віддається перевага, R^a - атом водню та m = 4 або 5.

За варіантом, якому віддається більша перевага, -NR¹R² вибраний з групи, яку складають піперидил та піролідиніл.

За варіантом, якому віддається перевага, азотвмісний цикл i) є моно-або дизаміщеним; за варіантом, якому віддається більша перевага, монозаміщений алкілом, наприклад, метилом.

Відповідно до аспекту, якому віддається перевага, замісник(и) знаходиться(яться) у бета-положенні відносно атому азоту.

За варіантом, якому віддається перевага, Y^{II} означає фенільну групу, заміщену щонайменше одним атомом галогену, кето-замісником, який може включати нерозгалужений або розгалужений аліфатичний кетон, що містить від 1 атому до 8 атомів вуглецю та факультативно гідроксил, циклоалкілкетон, арилалкілкетон або арилалкенілкетон, де арильна група факультативно заміщена, або гетероарилкетон.

За варіантом, якому віддається більша перевага, Y^{II} - фенільна група, заміщена щонайменше одним атомом галогену, -CHO, кетоном, альдегідом, -CH=CH-CHO, -C(алкіл)=N-OH, -C(алкіл)=N-O(алкіл), -CH=N-OH, -CH=MO(алкіл), -C(циклоалкіл)=NOH, -C(циклоалкіл)=N-O(алкіл).

За аспектом, якому віддається більша перевага, сполуки формули (IIa) вибрані з групи, яку складають:

- 3-фенілпропіл-3-піперидинопропіловий ефір
- 3-(4-хлорфеніл)пропіл-3-піперидинопропіловий ефір
- 3-фенілпропіл-3-(4-метилпіперидино)пропіловий ефір
- 3-фенілпропіл-3-(3,5-цисдиметилпіперидино)пропіловий ефір
- 3-фенілпропіл-3-(3,5-трансдиметилпіперидино)пропіловий ефір
- 3-фенілпропіл-3-(3-метилпіперидино)пропіловий ефір
- 3-фенілпропіл-3-піролідинопропіловий ефір
- 3-(4-хлорфеніл)пропіл-3-(4-метилпіперидино)пропіловий ефір

- 3-(4-хлорфеніл)пропіл-3-(3,5-цисдиметилпіперидино)пропіловий ефір

- 3-(4-хлорфеніл)пропіл 3-(3,5-трансдиметилпіперидино)пропіловий ефір,

або їхні фармацевтично прийнятні солі, гідрати або гідратні солі, або поліморфні кристалічні структури цих сполук, або їхні оптичні ізомери, рацемати, діастереоізомери або енантіомери.

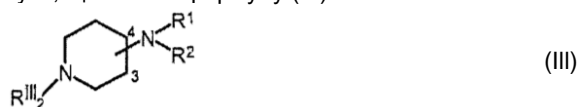
За аспектом, якому віддається ще більша перевага, сполука формули (IIa) вибрана з групи, яку складають

3-(4-хлорфеніл)пропіл-3-піперидинопропіловий ефір або його фармацевтично прийнятні солі, гідрати або гідратні солі, або поліморфні кристалічні структури цієї сполуки або її оптичні ізомери, рацемати, діастереоізомери або енантіомери.

За варіантом, якому віддається перевага, сполука знаходиться у формі фармацевтично прийнятної солі, та згадана сіль вибрана з групи, яку складають гідрохлорид, гідробромід, гідромалеат та гідрооксалат. Перевага віддається гідрохлориду 3-(4-хлорфеніл)пропіл-3-піперидинопропілового ефіру.

За третім аспектом, у цій заявці розкриті неімідазольні сполуки, аналогічні сполукам, розкритим у EP 197 840.

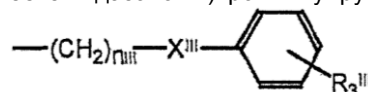
Таким чином, підклас сполук (A) включає сполуки, що мають формулу (III)



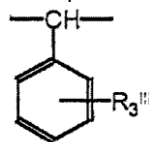
де:

NR²R² - знаходиться у положенні 3 або у положенні 4 піперидильної групи, R¹ та R² відповідають визначенням, що подані стосовно до формули (A);

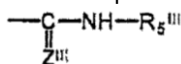
R₂^{III} означає нерозгалужену або розгалужену алкілну групу, що містить від 1 атому до 6 атомів вуглецю; піперонільну групу, 3-(1-бензимидазолоніл)пропілну групу; групу формули



де n_{III} - 0, 1, 2 або 3, X^{III} - одинарний зв'язок або альтернативно -O-, -S-, -NH-, -CO-, -CH=CH- або



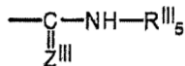
та R₃^{III} - H, CH₃, галоген, CN, CF₃ або ацильна група -COR₄^{III}, R₄^{III} -нерозгалужена або розгалужена алкільна група, що містить від 1 атому до 6 атомів вуглецю, циклоалкільна група, що містить від 3 атомів до 6 атомів вуглецю, або фенільна група, яка може бути заміщена групою CH₃ або F; або альтернативно група формули



де Z^{III} означає атом O або S або двовалентну групу NH, N-CH₃ або N-CN та R₅^{III} означає нерозгалужену або розгалужену алкілну групу, що містить від 1 атому до 8 атомів вуглецю, циклоалкіль-

ну групу, що містить від 3 атомів до 6 атомів вуглецю, яка може бути заміщена фенілом, (C₃-C₆-циклоалкіл)-(нерозгалужений або розгалужений C₁-C₃-алкіл), фенільну групу, яка може бути заміщена групою CH₃, галогеном або групою CF₃, феніл(нерозгалужений або розгалужений C₁-C₃-алкіл) або нафтил, адамантил або п-толуолсульфоніл.

Перевага віддається тим сполукам формули (III), де R^{III} означає групу



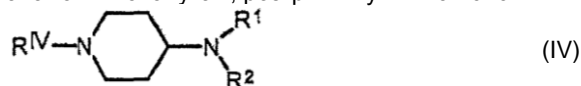
Z^{III} та R^{III}₅ відповідають вищевизначеним визначенням та Z^{III} за варіантом, якому віддається перевага, є O, S або NH.

Перевага віддається групі R^{III}₅, яка є (C₃-C₆)циклоалкілом.

Перевага віддається групам R^I та R², які відповідають визначенням, наведеним вище для формули (A).

Прикладом такої сполуки формули (III) є N'-циклогексилтіокарбамоїл-N-1,4'-біспіридин (сполука 123).

За четвертим аспектом, підклас сполук формули (A) охоплює сполуки, які мають формулу (IV), аналогічні сполукам, розкритим у EP 494 010:



де R^I та R² відповідають визначенням, поданим стосовно до загальної формули (A);

R^{IV} означає атом водню або групу COR₃^{IV}, де R₃^{IV} означає

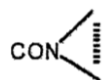
(a) нерозгалужену або розгалужену аліфатичну групу, що містить від 1 атому до 11 атомів, та, зокрема, від 1 атому до 9 атомів, вуглецю;

(b) цикланову систему, наприклад, циклопропан, фенілциклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан, норборнан, адамантан, норадамантан, хлороксонорборнан, хлоретилендіоксинорборнан, брометилендіоксинорборнан та ангідрид гідроксикарбокси-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти;

(c) бензольний цикл, незаміщений або заміщений у пара-положенні нерозгалуженою або розгалуженою аліфатичною групою, що містить від 3 атомів до 5 атомів вуглецю, а також галогеном;

(d) групу (CH₂)_{mIV}R₄^{IV} де mIV - число від 1 до 10, та R₄^{IV} означає цикланову систему, наприклад, циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклопентен, циклогексан, циклогептан, норборнан, норадамантан, адамантан та 6,6-диметилбіцикло[3.1.1]гептен; бензольний цикл, незаміщений або монозаміщений атомом фтору, атомом хлору, металною групою або метоксигрупою; тіофеновий цикл, приєднаний через положення 2 або положення 3 циклу; групу складного ефіру карбонової кислоти COOR₅^{IV}, де R₅^{IV} - цикланова система, наприклад, циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан або норборнан; групу амиду карбонової кислоти структури CONHR₆^{IV}, де R₆^{IV} означає цикланову систему, наприклад, циклопропан, циклобутан, циклопен-

тан, циклогексан або норборнан; групу амиду карбонової кислоти структури



де група

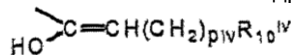


означає піролідин, піперидин або 2,6-диметилморфолін; або групу простого ефіру -OR₇^{IV}, де R₇^{IV} може бути бензольним циклом, незаміщеним або монозаміщеним атомом хлору або фтору або дизаміщеним атомом хлору та метилом;

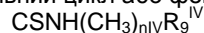
(e) групу -CH=CHR₈^{IV}, де R₈^{IV} означає цикланову систему, наприклад, циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, норборнан або норборнен;

(f) вторинну аміногрупу -NH(CH₂)_{nIV}R₉^{IV} де nIV - число від 1 до 5 та R₉^{IV} - цикланова система, наприклад, циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан або норборнан, або бензольний цикл, незаміщений, монозаміщений атомом фтору або хлору або метоксигрупою або тризаміщена метоксигрупами;

R^{IV} також означає гідроксикаленільну групу



де pIV - число від 2 до 9 та R₁₀^{IV} означає бензольний цикл або феноксигрупу; а також групу

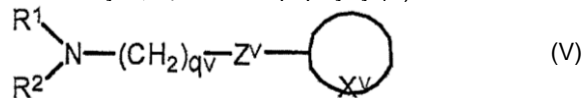


де nIV - число від 1 до 5 та R₉^{IV} відповідає вищевизначеному визначенню. Перевага віддається тим сполукам (IV), де R^{IV} означає групу COR₃^{IV}, а за варіантом, якому віддається перевага, R₃^{IV} означає аліфатичну групу а).

Прикладом сполуки (IV) є N-гептаноїл-1,4'-біпіперидин або 1-(5-циклогексилпентаноїл)-1,4-біпіперидин.

За п'ятим аспектом, ця заявка розкриває немідазольні сполуки, аналогічні описаним Плаззі та іншими (Plazzi et al. - Eur. J. Med. Chem. 1995, 30, 881).

Таким чином, інший підклас сполук (A) включає сполуки, що мають формулу (V):



де

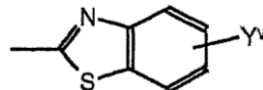
- R¹ та R² відповідають визначенню, що стосується формули (A) за п. 1 формули винаходу;

q^V має значення від 2 до 5;

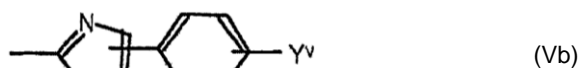
Z^V означає NH, O або S;

- X^V означає гетероцикл, факультативно конденсований, що містить один або декілька гетероатомів, таких як азот, кисень або сірка, незаміщений або заміщений однією або декількома групами, такими як арил, нижчий алкіл та галоген.

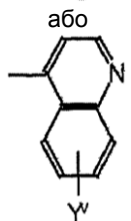
Перевага віддається тим сполукам, де X^V є гетероцикл, наприклад, такий, як:



(Va)



(Vb)



(Vc)

де Y^V - атом водню, галоген або нижчий алкіл.

Прикладами сполук (V) є:

2-((2-піперидиноетил)аміно)бензотіазол

2-(6-піперидиногексиламіно)бензотіазол

4-(6-піперидиногексиламіно)хінолін

2-метил-4-(3-піперидинопропіламіно)хінолін

2-метил-4-(6-піперидиногексиламіно)хінолін

7-хлор-4-(3-піперидинопропіламіно)хінолін

7-хлор-4-(4-піперидинобутиламіно)хінолін

7-хлор-4-(8-піперидинооктиламіно)хінолін

7-хлор-4-(10-піперидинодециламіно)хінолін

7-хлор-4-(12-піперидинододецилплагінін)хінолін

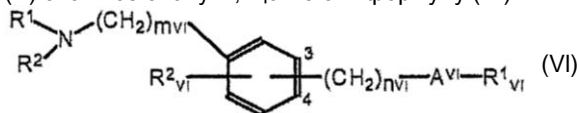
7-хлор-4-(4-(3-

піперидинопропокси)феніламіно)хінолін

7-хлор-4-(2-(4-(3-піперидинопропокси)феніл)-
етиламіно)хінолін

За шостим аспектом, ця заявка розкриває неімідазольні сполуки, аналогічні розритим у WO 95/14007.

Таким чином, інший підклас сполук формули (A) охоплює сполуки, що мають формулу (VI):



де:

Δ^{VI} вібріваний з групи, яку складають $-O-CO-$, $-NR^1_{VI}-$, $-O-CO-$, $-NR^1_{VI}-CO-NR^1_{VI}$, $-NR^1_{VI}CO-$, $-NR^1_{VI}$, $-O-$, $-CO-NR^1_{VI}$, $-COO-$, та $-C(=NR^1_{VI})-NR^1_{VI}$;

- групи R^{VI} , які можуть бути однаковими або різними у разі наявності двох або трьох таких груп у молекулі формули VI, вибрані з групи, яку складають водень та нижчий алкіл, арил, циклоалкіл, гетероциклічна та гетероцикліалкільна групи, та групи формули $-(CH_2)_{yVI}-G^{VI}$, де G^{VI} вибраний з групи, яку складають CO_2R^{3VI} , COR^{3VI} , $CONR^{3VI}R^{4VI}$, OR^{3VI} , SR^{3VI} , $NR^{3VI}R^{4VI}$, гетероарил та феніл, причому феніл факультативно замінений галогеном, нижчою алкоксигрупою або полігалогензаміненим нижчим алкілом, та y_{VI} - ціле число від 1 до 3;

- R^2_{VI} вибраний з групи, яку складають водень та атоми галогенів, алкіл, алкеніл, алкініл та трифторметил, та групи формули OR^3_{VI} , SR^3_{VI} та $NR^3_{VI}R^4_{VI}$;

- R^3_{VI} та R^4_{VI} незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень, нижчий алкіл та циклоалкіл, або R^3_{VI} та R^4_{VI} спільно з проміжним атомом азоту можуть утворювати насичений цикл, що містить від 4 атомів до 6 атомів вуглецю, які можуть бути заміщені одним або двома нижчими алкілами;

- група $-(CH_2)_{n_{VI}}-A^{VI}-R^{1}_{VI}$ приєднана у положенні 3 або положенні 4, а група R^{2}_{VI} приєднана у будь-якому вільному положенні;

- m_{VI} - ціле число від 1 до 3;

- та n_{VI} - 0 або ціле число від 1 до 3.

У разі вживання у цій заявці, нижченаведені терміни мають такі значення:

нижчий алкіль (в тому числі алкільні частини нижчої алкоксигрупи)- означає нерозгалужений або розгалужений, насичений вуглеводневий ланцюг, що містить від 1 атому до 6 атомів вуглецю, за варіантом, якому віддається перевага, від 1 атому до 4 атомів вуглецю;

нижчий алкелі (у групі R^{2}_{VI}) - означає нерозгалужений або розгалужений аліфатичний вуглеводневий радикал, що містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок (за варіантом, якому віддається перевага, у спряженні з бензольним циклом, який заміщує група R^2) та містить від 2 атомів до 6 атомів вуглецю;

нижчий алкїніл (у R^2_{vi}) - означає нерозгалужений або розгалужений аїфатичний вуглеводневий радикал, що містить щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок (за варіантом, якому віддається перевага, у спряженні з бензольним циклом, який заміщує група R^2) та містить від 2 атомів до 6 атомів вуглецю;

арил - означає карбоциклічну групу, що містить від 6 атомів до 14 атомів вуглецю та щонайменше один бензольний цикл, з усіма доступними придатними для заміщення ароматичними атомами вуглецю карбоциклічної групи, визначеними як можливі точки приєднання, згадана карбоциклічна група факультативно заміщена групами Y_{VI} в кількості від 1 до 3, кожна з яких незалежно одна від одної вибрана з групи, яку складають галоген, алкіл, гідроксил, нижча алкілоксигрупа, фенокси-, аміногрупа, нижча алкіламіногрупа, ди(нижчий алкіл)аміногрупа та полігалогензаміщений нижчий алкіл. До арильних груп, яким віддається перевага, належать 1-нафтил, 2-нафтил та інданіл, особлива перевага віддається фенілу та заміщеному фенілу;

циклоалкіл - означає насичену карбоциклічну групу, що містить від 3 атомів до 8 атомів вуглецю, за варіантом, якому віддається перевага, 5 атомів або 6 атомів вуглецю;

галоген - означає фтор, хлор, бром та йод:

гетероциклічна група - означає, на додаток до гетероарильних груп, визначених нижче, насичені та ненасичені циклічні органічні групи, що містять щонайменше один атом O, S та/або N, який перебиває карбоциклічну структуру, яка складається з одного циклу або двох конденсованих циклів, де кожний цикл є 5-, 6- або 7-членним та може містити або не містити подвійні зв'язки з недостатньою делокалізованих π -електронів, причому циклічна структура містить від 2 атомів до 8 атомів вуглецю, за варіантом, якому віддається перевага, від 3 атомів до 6 атомів вуглецю; наприклад, 2- або 3-піперидиніл, 2- або 3-піперазиніл, 2- або 3-морфолініл, або 2- або 3-тіоморфолініл;

гетероарил - означає циклічну органічну групу, яка містить щонайменше один атом O, S та/або N, що перериває карбоциклічну структуру, та містить достатню кількість делокалізованих π -електронів для забезпечення ароматичного характеру, з ароматичною гетероциклічною групою, що містить від

2 атомів до 14 атомів вуглецю, за варіантом, якому віддається перевага, від

4 атомів або 5 атомів вуглецю, наприклад, 2-, 3- або 4-піридил, 2- або 3-фурил, 2- або 3-тієніл, 2-, 4- або 5-тіазоліл,

2-, 4- або 5-піримідиніл, 2-піразиніл, або 3- або 4-піридазиніл, тощо.

Гетероарильними групами, яким віддається перевага є 2-, 3- та 4-піридил;

гетероцикліалкіл - означає гетероциклічну групу, визначену вище, що заміщує алкілну групу; наприклад, 2-(3-піперидиніл)етил, (2-піперазиніл)-метил, 3-(2-морфолініл)пропіл, (3-тіоморфолініл)метил, 2-(4-піридил)етил, (3-піридил)метил або (2-тієніл)метил.

За варіантом, якому віддається перевага, A^{VI} є $-CH_2-NR^{VI}_{VI}$ або за варіантом, якому віддається особлива перевага, $-C(=NH)-NR^{VI}_{VI}$, перевага віддається тим сполукам, де m_{VI} є 1 або 2, та n_{VI} є 0, 1 або 2.

До інших значень A , яким віддається перевага, належать $-O-CO-NR^{VI}_{VI}$, $-O-$ та $-CO-O-$. У всіх цих сполуках групи R^{VI}_{VI} відповідають вищенаведеним визначенням, а бічний ланцюг за варіантом, якому віддається перевага, є 4-хлорфенілметилом; будь-яка інша група R^{VI}_{VI} у разі її наявності за варіантом, якому віддається перевага, є атомом водню або метальною групою.

Сполуками, яким віддається особлива перевага, є ті, де кожний з n_{VI} та m_{VI} є 1, а A^{VI} означає атом кисню.

R^{VI}_{VI} за варіантом, якому віддається перевага, є арил або $-(CH_2)_{n_{VI}}-G^{VI}$, де G^{VI} - феніл.

R^1 та R^2 за варіантом, якому віддається перевага, вибрані, як визначено для формули (A).

Інший підклас сполук (A) включає сполуки формули (VI), де R^{VI}_{VI} означає арильну групу, особливо феніл, факультативно заміщений кетозамісником, R^{VI}_{VI} , n_{VI} , m_{VI} та A^{VI} відповідають вищенаведеним визначенням.

Кетозамісник відповідає вищенаведеному визначенню для Y^{III} стосовно до сполук формули (IIa) та сполук формули (IIb).

Перевага віддається тим сполукам, де кожний з n_{VI} та m_{VI} є 1, а A^{VI} являє собою атом кисню.

Прикладами сполук формули VI є:

α -(ацетилфенокси)- α' -піперидино- n -ксилол
 α -(4-ацетилфенокси)- α' -(1-піролідиніл)- n -ксилол
 α -(3-фенілпропокси)- α' -піперидино- n -ксилол
 α -(4-ацетилфенокси)- α' -(4-метилпіперидино)- n -ксилол
 α -(4-ацетилфенокси)- α' -(3,5-цис-диметилпіперидино)- n -ксилол
 α -(4-ацетилфенокси)- α' -(3,5-транс-диметилпіперидино)- n -ксилол
 α -(4-ацетилфенокси)- α' -(2-метилпіролідино)- n -ксилол

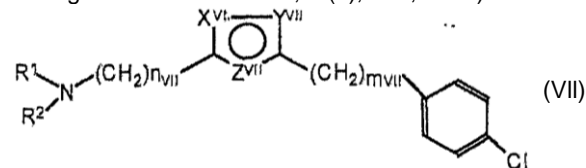
α -(4-циклопропілкарбонілфенокси)- α' -піперидино- n -ксилол

α -(4-циклопропілкарбонілфенокси)- α' -(4-метилпіперидино)- n -ксилол

α -(4-циклопропілкарбонілфенокси)- α' -піролідино- n -ксилол

N -(4-хлорбензил)-2-(4-піперидинометил)феніл)етанамідин.

За сьомим аспектом, у цій заявці розкритий інший підклас сполук (A), який включає неімідазольні сполуки, що мають формулу (VII), аналогічні сполукам, описаним Клітероу та ін. (Clitherow et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett, 6 (7), 833, 1996):



де

- R^1 та R^2 відповідають визначенням, поданим стосовно до формули (A);

- X^{VII} , Y^{VII} та Z^{VII} є однаковими або різними та означають O, N або S;

- n_{VII} варіює від 1 до 3;

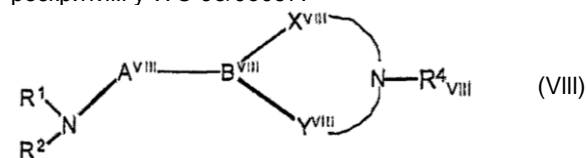
- m_{VII} є 1 або 2.

- пуп за варіантом, якому віддається перевага, є 2 або 3, за варіантом, якому віддається особлива перевага, 2, та m_{VII} за варіантом, якому віддається перевага, є 1.

Перевага віддається тим сполукам, де X^{VII} є O, а кожний з Y^{VII} та Z^{VII} є N, тобто відповідний фрагмент є 1, 2, 4-оксадіазолільною групою.

Ілюстративна сполука наведена в прикладі 130.

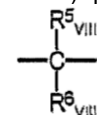
За восьмим аспектом, ця заявка розкриває інший підклас сполук (A), який включає неімідазольні сполуки, що мають формулу (VIII), аналогічні розкритим у WO 95/06037:



де R^1 та R^2 відповідають визначенням, поданим стосовно до формули (A), та де A^{VIII} є

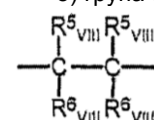
1) група формули $(CH_2)_{m_{VIII}}$, де $m_{VIII}=0-9$; або

2) група формули:



де R^5_{VIII} означає водень, (C_1-C_3) алкіл-, арил (C_1-C_3) алкіл-, арил, де арил може факультативно бути заміщений, гідроксил-, (C_1-C_3) алкоксигрупу, галоген, аміно-, ціано- або нітрогрупу; та R^6_{VIII} означає водень, (C_1-C_3) алкіл-, арил (C_1-C_3) алкіл- або арил-, де арил може факультативно бути заміщений; або

3) група формули:



де $R^{5_{VIII}}$ та $R^{6_{VIII}}$ відповідають вищенаведеним визначенням; або

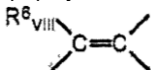
4) група формули:



якщо B^{VIII} - група формули:

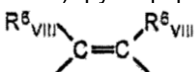


так що A^{VIII} та B^{VIII} спільно утворюють групу формули:



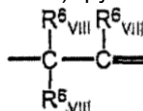
де $R^{6_{VIII}}$ відповідає вищенаведеному визначенню; або

5) група формули:



де $R^{6_{VIII}}$ відповідає вищенаведеному визначенню; або

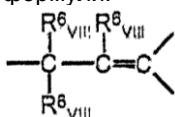
6) група формули:



якщо B^{VIII} - група формули:

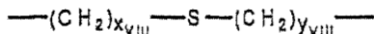


так що A^{VIII} та B^{VIII} спільно утворюють групу формули:



де $R^{6_{VIII}}$ відповідає вищенаведеному визначенню; або

7) група формули:



де $x_{VIII} + y_{VIII} = m_{VIII} - 1$; B^{VIII} є

1) група формули:

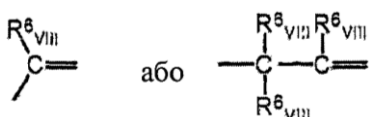


де $R^{5_{VIII}}$ відповідає вищенаведеному визначенню; або

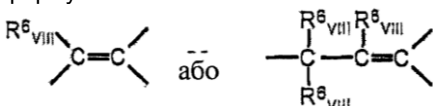
2) група формули:



якщо A - група однієї з формул:



так що A та B спільно утворюють групу однієї з формул:

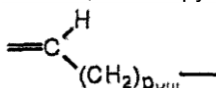


де $R^{6_{VIII}}$ відповідає вищенаведеному визначенню; або

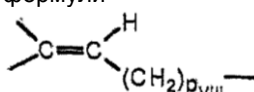
3) група формули:



якщо X^{VIII} - група формули:



так що B^{VIII} та X^{VIII} спільно утворюють групу формули

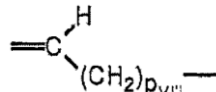


де $p_{VIII}=1-3$; або

X^{VIII} є

1) група формули $(CH_2)_{n_{VIII}}$, де $n_{VIII} = 2-4$; або

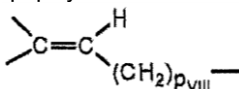
2) група формули:



якщо B^{VIII} - група формули:



так що X^{VIII} та B^{VIII} спільно утворюють групу формули:



Де $p_{VIII} = 1-3$; або

3) два атоми водню (один при атомі вуглецю та один при атомі азоту); або

4) один атом водню при атомі вуглецю та одна група $R^{7_{VIII}}$ при атомі азоту,

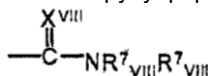
де $R^{7_{VIII}}$ означає водень, (C_1-C_{10}) алкіл-, арил (C_1-C_{10}) алкіл-, або арил,

де арил може факультативно бути заміщений;

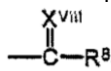
Y^{VIII} - група формули $(CH_2)_{k_{VIII}}$, де $k_{VIII} = 0-2$;

$R^{4_{VIII}}$ означає водень, (C_1-C_{10}) алкіл-, (C_1-C_3) алкіл-сульфонамід-, арил (C_1-C_{10}) алкіл-, арил, де арил може факультативно бути заміщений;

або групу формули:



або групу формули:



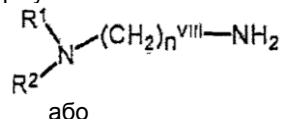
де X^{VIII} означає O, S, або NH,

$R^{7_{VIII}}$ відповідає вищенаведеному визначенню;

$R^{8_{VIII}}$ означає (C_1-C_{10}) алкіл-, арил (C_1-C_{10}) алкіл- або арил, де арил може факультативно бути заміщений та де арил є феніл, заміщений феніл, нафтил, заміщений нафтил, піридил.

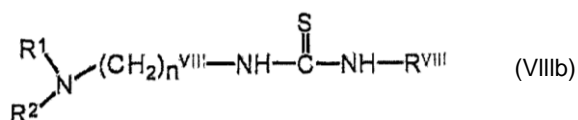
Винахід охоплює сполуки як лінійної, так і циклічної структури.

Лінійні сполуки мають, наприклад, одну з формул



або

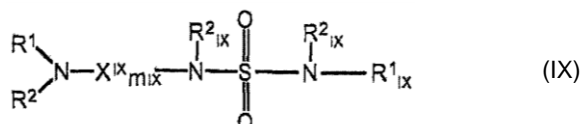
(VIIIa)



Перевага віддається групі R^1 та групі R^2 , які відповідають визначенням, поданим стосовно до формули (A).

Сполуки (VIII) розкрито в прикладі 132 та в прикладі 169.

За дев'ятим аспектом, ця заявка описує підклас сполук (A), який складають сполуки, що мають формулу (IX), аналогічні сполукам, описаним у WO 97/29092:



де:

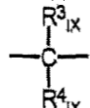
R^1 та R^2 відповідають визначенням, поданим стосовно до формули (A);

R^{1IX} - вуглеводневий радикал C_4-C_{20} (де один або декілька атомів водню можуть бути замінені галогенами, та до чотирьох атомів вуглецю [а за варіантом, якому віддається особлива перевага, від 0 атомів до 3 атомів вуглецю] можуть бути замінені атомами кисню, азоту або сірки, за умови, що R^{1IX} не містить групу -O-O-),

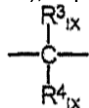
R^{2IX} , однакові або різні, є H або вуглеводневий радикал C_1-C_{15} (де один або декілька атомів водню можуть бути замінені галогенами, та до трьох атомів вуглецю можуть бути замінені атомами кисню, азоту або сірки, за умови, що R^{2IX} не містить групу -O-O-),

m_{IX} - 1-15 (за варіантом, якому віддається перевага, 1-10, за варіантом, якому віддається більша перевага, 3-10, наприклад, 4-9);

де кожна група X^{IX} є незалежно одна від одної



, або одна група X^{IX} є -N(R^{4IX})-, -O- або -S- (за умови, що ця група X^{IX} не є суміжною до групи -NR^{2IX}-), а решта груп X^{IX} незалежно од-



на від одної є R^{3IX} , де R^{3IX} - H, C_1-C_6 -алкіл, C_2-C_6 -алкеніл, -CO₂R^{5IX}, -CON(R^{5IX})₂, -CR^{5IX}₂OR^{6IX} або -OR^{5IX} (де R^{5IX} та R^{6IX} - H або C_1-C_3 -алкіл), та R^{4IX} - H або C_1-C_6 -алкіл.

Термін "вуглеводневий радикал", у значенні, вживаному у цьому описі, означає одновалентні групи, що складаються з вуглецю та водню. Вуглеводневі радикали, таким чином, охоплюють алкільні, алкенільні та алкінільні групи (як у нерозгалуженій, так і у розгалуженій формі), циклоалкільні (в тому числі поліциклоалкільні), циклоалкенільні та арилльні групи, та їхні комбінації, наприклад, алкіларил, алкеніларил, алкініларил, циклоалкіларил та циклоалкеніларил.

"Карбоциклічна" група як термін, вживаний у цьому описі, включає один або декілька замкнутих

ланцюгів або циклів, які повністю складаються з атомів вуглецю. Такі групи включають аліциклічні групи (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил та адамантил), групи, що містять як алкільні, так і циклоалкільні фрагменти (наприклад, адамантанметил), та ароматичні групи (наприклад, феніл, нафтил, інданіл, флуореніл, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, інденіл та ізоінденіл).

Термін "арил" вживається у цьому описі для позначення ароматичних карбоциклічних груп, в тому числі згаданих вище.

У разі посилання у цьому описі на заміщену карбоциклічну групу (наприклад, заміщений феніл), або заміщену гетероциклічну групу, замісники за варіантами, яким віддається перевага, присутні у кількості від 1 до 3 та вибрані з групи, яку складають C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкокси-, C_1-C_6 -алкілтіогрупа, карбоксил, C_1-C_6 -карбоалкокси-, нітрогрупа, тригалогенметил, гідрокси-, аміно-, C_1-C_6 -алкіламіно-, ди(C_1-C_6 -алкіл)аміногрупа, арил, C_1-C_6 -алкіларил, галоген, сульфамойл та ціаногрупа.

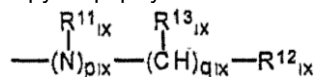
Термін "галоген", у значенні, вживаному у цьому описі, означає будь-який з атомів фтору, хлору, бром та йоду.

За варіантом, якому віддається перевага, R^{2IX} вибраний з групи, яку складають H, C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -циклоалкіл, C_1-C_6 -гідроксіалкіл, C_1-C_6 -алкілгідроксіалкіл, арил- C_1-C_6 -алкіл та заміщений арил- C_1-C_6 -алкіл. Наприклад, R^{2IX} може бути H або C_1-C_3 -алкіл.

У певних варіантах здійснення, -X^{IX}_{mIX}- є C_1-C_8 -алкілен, наприклад, бутилен.

Визначення R^{1IX} охоплює арилвмісні групи (наприклад, феніл, заміщений феніл, нафтил та заміщений нафтил) та (циклоалкіл)алкіл (наприклад, циклогексилпропіл та адамантилпропіл).

За варіантом, якому віддається перевага, R^{1IX} - група формули



де

p_{IX} - 0 або 1,

R^{11IX} - H або C_1-C_3 -алкіл,

q_{IX} - від 0 до 4,

R^{12IX} - карбоциклічна, заміщена карбоциклічна, гетероциклічна або заміщена гетероциклічна група, та

R^{13IX} - незалежно від інших вибраний з групи, яку складають H, C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -циклоалкіл, C_1-C_6 -гідроксіалкіл, C_1-C_6 -алкілгідроксіалкіл, арил- C_1-C_6 -алкіл та заміщений арил- C_1-C_6 -алкіл.

За варіантом, якому віддається перевага, R^{13IX} - водень.

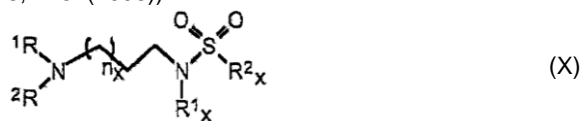
Перевага віддається сполукам (IX), де R^{1IX} - група -NH-CH₂-Ph, де Ph означає факультативно заміщений феніл.

Перевага віддається групам R^1 та R^2 , які відповідають визначенню, поданому стосовно до формули (A).

Ілюстративним прикладом є сполука 173.

За десятим аспектом, описано інший підклас сполук (A), який включає сполуки, що мають формулу (X), аналогічні сполукам, описаним Уоліном

та іншими (Wolin et al. Bioorg. & Med. Chem. Lett., 8, 2157(1998)):



де:

- R¹ та R² відповідають визначенням, поданим стосовно до формули (A);

- R¹_x - H або CH₃;

- R²_x - вибраний з групи, яку складають феніл, факультативно заміщений атомом галогену, за варіантом, якому віддається перевага, хлором, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)-алкоксигрупа, CF₃, OCF₃, NO₂, NH₂; або CH₂-феніл, факультативно заміщений, як описано вище;

- n_x - 0-3.

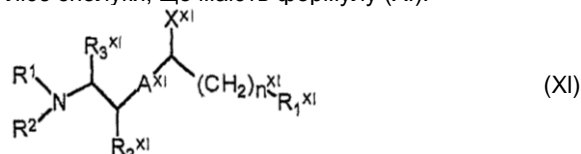
За варіантом, якому віддається перевага, n_x становить 1. За варіантом, якому віддається перевага, R² є фенільною групою, за варіантом, якому віддається особлива перевага, монозаміщеною фенільною групою.

Перевага віддається групам R¹ та R², описаним вище стосовно до формули (A).

Ілюстративним прикладом сполук (X) є сполука 174.

За одинадцятим аспектом, ця заявка розкриває неімідазольні сполуки, аналогічні розкритим у WO 96/38142.

Таким чином, інший підклас сполук (A) охоплює сполуки, що мають формулу (XI):



де R¹ та R² відповідають визначенням, поданим стосовно до формули (A);

де A^{xi} - -NHCO-, -N(CH₃)-CO-, -NHCH₂-, -N(CH₃)-CH₂-, -CH=CH-, -COCH₂-, CH₂CH₂-, -CH(OH)CH₂- або -OC-;

X^{xi} - H, CH₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, OH, OCH₃ або SH;

R²_{xi} - водень або метил чи етил;

R³_{xi} - водень або метил чи етил;

n^{xi} - 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; та

R¹_{xi} - вибраний з групи, яку складають C₃-C₈-циклоалкіл; феніл або заміщений феніл; декагідронафталін та октагідроінден; або

R¹_{xi} та X^{xi} у сукупності можуть позначати 5,6- або 6,6- насичену біциклічну структуру, де X^{xi} - NH, O, S або SO₂.

За варіантом, якому віддається перевага, для сполук формули (XI):

A^{xi} - NHCO-, -N(CH₃)-CO-, -NHCH₂-, -N(CH₃)-CH₂-, -CH=CH-, -COCH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(OH)CH₂- або -C≡C-;

X^{xi} - H, CH₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, OH, OCH₃

або SH;

R²_{xi} - водень або метил чи етил;

R³_{xi} - водень або метил чи етил;

n^{xi} - 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; та

R¹_{xi} - вибраний з групи, яку складають (a) C₃-C₈-циклоалкіл; (b) феніл або заміщений феніл; (d)

гетероциклічна група; (e) декагідронафталін та (f) октагідроінден; або

R¹_{xi} та X^{xi} у сукупності можуть спільно означати 5,6- або 6,6-насичену біциклічну структуру, де X^{xi} може бути NH, O або S.

За варіантом, якому віддається більша перевага, цей винахід пропонує сполуки,

де A^{xi} - -NHCH₂-, -N(CH₃)-CH₂-, -CH=CH-, -COCH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(OH)CH₂- або -C≡C-;

X^{xi} - H, CH₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, OH, OCH₃ або SH;

R²_{xi} - водень або метил чи етил;

R³_{xi} - водень або метил чи етил;

n^{xi} - 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; та

R¹_{xi} - вибраний з групи, яку складають (a) C₃-C₈-циклоалкіл; (b) феніл або заміщений феніл; (d) гетероциклічна група; (e) декагідронафталін та (f) октагідроінден; або

R¹_{xi} та X^{xi} у сукупності можуть означати 5,6- або 6,6-насичену біциклічну структуру, де X^{xi} може бути NH, O або S.

За варіантом, якому віддається найбільша перевага, цей винахід пропонує сполуки,

де A^{xi} - -CH=CH- або -C≡C-;

X^{xi} - H, CH₃ або NH₂;

R²_{xi} та R³_{xi} - H;

n^{xi} - 1, 2 або 3;

R¹_{xi} - вибраний з групи, яку складають (a) C₃-C₈-циклоалкіл; (b) феніл або заміщений феніл; (d) гетероциклічна група; (e) декагідронафталін та (f) октагідроінден; або

R¹_{xi} та X^{xi} у сукупності можуть означати 5,6- або 6,6-насичену біциклічну структуру, де X^{xi} - NH, O або S.

Термін "заміщений феніл" у значенні, вживаному у цьому описі означає фенільну групу, заміщену однією або декількома групами, наприклад, алкілом, галогеном, аміно-, метокси- та ціаногрупою.

Термін "алкіл" означає нерозгалужені або розгалужені ланцюгові радикали. До типових прикладів алкільних груп належать метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, етqr-бутил, ізобутил, трет-бутил тощо.

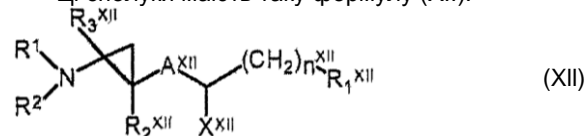
Особлива перевага віддається сполукам (XI), де A^{xi} - -CH=CH- або -C≡C-, кожний з X^{xi}, R²_{xi} та R³_{xi} є H, n^{xi} - 1 та R¹_{xi} - C₃-C₈-циклоалкіл.

R¹ та R² за варіантом, якому віддається перевага, вибрані, як описано вище стосовно до формули (A).

Прикладами сполук, яким віддається особлива перевага, є сполука 177, сполука 178 або сполука 179.

За дванадцятим аспектом, у цій заявці розкриті неімідазольні сполуки, аналогічні розкритим у WO 96/38141.

Ці сполуки мають таку формулу (XII):



де R¹ та R² відповідають визначенню, поданому стосовно до формули (A),

де R²_{xi} - водень або метил чи етил;

$R_3^{X_I}$ - водень або метил чи етил;

n^{X_I} - 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; та

$R_1^{X_I}$ вибраний з групи, яку складають (а) Сз-С₈-циклоалкіл; (б) феніл, незаміщений або заміщений однією або декількома групами, такими, наприклад, як атом галогену, нижчий алкіл або циклоалкіл, трифторметил, арил, алкоксигрупа, α-алкілоксиалкіл, арилокси-, нітрогрупа, форміл, алканол, ароіл, арилалканол, аміно-, карбоксамідо-, ціано-, алкілоксиіміно-, алкілалкоксиіміно-, арилоксиіміногрупа, α-гідроксиалкіл, алкеніл, алкініл, сульфамідогрупа, сульфоамід, сульфамідогрупа, карбоксамід, карбонілциклоалкіл, алкілкарбонілалкіл, карбоалкоксигрупа, арилалкіл або оксим, або двома замісниками, які спільно з атомами вуглецю фенільного циклу, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний насичений або ненасичений конденсований цикл або бензольний цикл; (с) алкіл; (d) гетероциклічна група; (е) декагідронафталін та (f) октагідроінден;

за умови, що

у разі якщо $X^{X_{II}}$ - Н, $A^{X_{II}}$ може бути -CH₂CH₂-, -COCH₂-, -CONH-, -CON(CH₃)-, -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂NH-, -CH₂N(CH₃)-, -CH(OH)CH₂-, -NH-CH₂-, -N(CH₃)-CH₂-, -CH₂O-, -CH₂S- або -NHCOO-;

у разі якщо $X^{X_{II}}$ - NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, OH, OCH₃, CH₃, SH або SCH₃; $A^{X_{II}}$ може бути -NHCO-, -N(CH₃)-CO-, -NHCH₂-, -N(CH₃)-CH₂-, -CH=CH-, -COCH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(OH)CH₂- або -C≡C-; та

якщо $R_1^{X_{II}}$ та $X^{X_{II}}$ у сукупності означають 5,6- або 6,6-насичену біциклічну структуру, $X^{X_{II}}$ може бути NH, O або S.

Термін "алкіл" у значенні, вживаному у цьому описі, означає нерозгалужені або розгалужені ланцюгові радикали, що утворюються з насичених вуглеводнів при видаленні одного атома водню. До типових прикладів алкільних груп належать метил, етил, «-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил тощо.

Термін "заміщений феніл" у значенні, вживаному у цьому описі означає фенільну групу, яка містить як замісники одну або декілька груп, наприклад, алкіл, галоген, аміно-, метокси- та ціаногрупи.

Термін "біциклічний алкіл" у значенні, вживаному у цьому описі означає органічну сполуку, що має дві циклічні структури, приєднані до алкільної групи. Цикли можуть бути однаковими або різними, причому вони можуть бути заміщені однією або декількома групами. До прикладів біциклічних алкільних груп належать адамантил, декагідронафталін та норборнан.

За варіантом, якому віддається перевага, циклопропан приєднаний до групи NR¹R² у транс-конфігурації.

За варіантом, якому віддається більша перевага, описані сполуки загальної формули (XII):

де $A^{X_{II}}$ - -CONH-, -CH=CH-, -NHCOO- або -C≡C-;

$X^{X_{II}}$ - Н або NH₂;

$R_2^{X_{II}}$ та $R_3^{X_{II}}$ - Н;

$n^{X_{II}}$ - 0, 1, 2 або 3;

$R_1^{X_{II}}$ - циклогексил, феніл або заміщений феніл.

У сполуках (XII), $A^{X_{II}}$ за варіантом, якому віддається особлива перевага, -CH=CH- або -C≡C-;

кожний з $R_2^{X_{II}}$, $R_3^{X_{II}}$ та $X^{X_{II}}$ за варіантом, якому віддається особлива перевага, є атомом водню;

$n^{X_{II}}$ за варіантом, якому віддається перевага, є 1, та

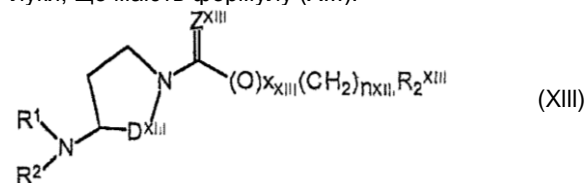
$R_1^{X_{II}}$ за варіантом, якому віддається особлива перевага, є алкільною групою.

R^1 та R^2 за варіантом, якому віддається перевага, вибрані, як описано вище стосовно до формули (A).

Типовим прикладом сполук (XII) є сполука 180.

За тринадцятим аспектом, ця заявка описує неімідазольні сполуки, аналогічні розкритим у WO 95/11894.

Таким чином, підклас сполук (A) включає сполуки, що мають формулу (XIII):



де R^1 та R^2 відповідають визначенням, поданим стосовно до формули (A),

де $D^{X_{III}}$ - CH₂ або CH₂-CH₂, $Z^{X_{III}}$ означає сірку (S) або кисень (O), за варіантом, якому віддається перевага, O, $X_{X_{III}}$ - 0 або 1, $n_{X_{III}}$ - ціле число від 0 до 6,

та $R_2^{X_{III}}$ означає заміщену або незаміщену нерозгалужену або розгалужену алкільну групу, що містить до приблизно 20 атомів вуглецю, заміщену або незаміщену карбоциклічну групу, що містить до приблизно 20 атомів вуглецю, в тому числі моно- та біциклічні групи, та заміщену або незаміщену арильну групу, що містить до приблизно 20 атомів вуглецю, або будь-яку комбінацію описаних вище груп, або солі цих сполук та з замісниками, представленими однією або декількома групами, такими, наприклад, як атом галогену, нижчий алкіл або циклоалкіл, трифторметил, арил, алкокси, α-алкілоксиалкіл, арилокси-, нітрогрупа, форміл, алканол, ароіл, арилалканол, аміно-, карбоксамідо-, ціано-, алкілоксиіміно-, алкілалкоксиіміно-, арилоксиіміногрупа, α-гідроксиалкіл, алкеніл, алкініл, сульфамідогрупа, сульфоамід, сульфамідогрупа, карбоксамід, карбонілциклоалкіл, алкілкарбонілалкіл, карбоалкоксигрупа, арилалкіл або оксим, або двома замісниками, які спільно з атомами вуглецю фенільного циклу, до яких вони приєднані, утворюють конденсований 5- або 6-членний насичений або ненасичений цикл або бензольний цикл.

За конкретним варіантом здійснення, $R_2^{X_{III}}$ може означати дизаміщений метил, наприклад, але без обмеження, дициклогексилметил (-CH(C₆H₁₁)₂), дифенілметил (-CH(C₆H₅)₂), тощо. Якщо $R_2^{X_{III}}$ є трет-бутил, циклогексил або дициклогексилметил, $X_{X_{III}}$ або $n_{X_{III}}$ не повинен дорівнювати 0. Якщо $R_2^{X_{III}}$ - адамантан, сума $X_{X_{III}}$ та $n_{X_{III}}$ повинна бути більше за 1.

За варіантом здійснення, якому віддається перевага, $D^{X_{III}}$ - CH₂-CH₂, що відповідає піперидиновій циклічній структурі. Однак мається на увазі, що $D_{X_{III}}$ може бути CH₂, що відповідає піролідиновій циклічній структурі; за ще одним варіантом здійснення, $D^{X_{III}}$ може бути (CH₂)₃, що відповідає цикло-

гептиміду (семичленному гетероциклу з одним атомом азоту).

За конкретним варіантом здійснення, застосовується тетраметилен, приєднаний до амідної або карбаматної групи. За варіантом, якому віддається перевага, циклічна алкільна або арильна група приєднана до амиду або карбамату через нерозгалужену алкільну групу. За конкретним варіантом здійснення, тетраметиленциклогексан (циклогексилбутил) приєднаний до амиду. Хоча були розглянуті конкретні гідрофобні алкільні та арильні групи, рядовому фахівцю в галузі зрозуміло, що існують численні гідрофобні групи, придатні для застосування в сполуках за цим винаходом. Всі вони охоплюються цим винаходом.

Таким чином, R_2^{XIII} може являти собою один або декілька об'ємних замісників. Як зазначено вище, за аспектом цього винаходу, якому віддається перевага, об'ємні замісники видаляють з амідної або карбаматної групи при піперидилі шляхом збільшення n_{XIII} . За одним із варіантів здійснення, $R_2^{XIII} - CHR_3^{XIII}R_4^{XIII}$, де $n_{XIII} - 3$ або 4 та R_3^{XIII} та R_4^{XIII} - циклогексил, феніл тощо. R_3^{XIII} та R_4^{XIII} можуть бути однаковими або різними групами. За іншим варіантом здійснення, R_2^{XIII} - декалін або адамантан тощо. Якщо R_2^{XIII} - адамантан, за варіантом, якому віддається перевага, n_{XIII} більше за 1 , проте сума X_{XIII} та n_{XIII} повинна бути більше ніж 1 .

У значенні, вживаному у цьому описі, вираз "нерозгалужені або розгалужені алкільні групи, що містять до приблизно 20 атомів вуглецю" означає будь-яку заміщену або незаміщену ациклическу вуглецевмісну сполуку, в тому числі алкани, алкени та алкіни. До прикладів алкільних груп належать нижчі алкіли, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил або трет-бутил; вищі алкіли, наприклад, октил, ноніл, децил тощо; та нижчі алкілени, наприклад, етилен, пропілен, пропандієн, бутілен, бутадієн тощо. Пересічному фахівцю в галузі відомі численні нерозгалужені та розгалужені алкільні групи, які охоплюються цим винаходом.

Крім того, такі алкільні групи можуть також містити різноманітні замісники, в яких один або декілька атомів водню замінені функціональними групами. До функціональних груп належать, проте без обмеження ними, гідроксил, аміногрупа, карбоксил, амід, складний ефір, простий ефір та галоген (фтор, хлор, бром та йод), та багато інших.

У значенні, вживаному у цьому описі, вислів "заміщені та незаміщені карбоциклічні групи, що містять до приблизно 20 атомів вуглецю", означає циклічні вуглецевмісні сполуки, в тому числі, але без обмеження, циклопентил, циклогексил, циклогептил, адамантил тощо. Такі циклічні групи можуть також містити різноманітні замісники, де один або декілька атомів водню замінені функціональними групами. До таких функціональних груп належать описані вище групи та нижчі алкіли, описані вище. Циклічні групи за цим винаходом можуть додатково містити гетероатом. Наприклад, за конкретним варіантом здійснення, R^{XIII} - циклогексанол.

У значенні, вживаному у цьому описі, заміщені та незаміщені арильні групи означають вуглеводневу циклічну систему, яка включає спряжені подвійні зв'язки, що звичайно містять шість або більшу парну кількість π -електронів. До прикладів арильних груп належать, але без обмеження ними, феніл, нафтил, анізил, толуіл, ксиленіл тощо. Згідно з цим винаходом, термін "арил" охоплює також гетероарильні групи, наприклад, піримідин або тіофен. Ці арильні групи можуть також бути заміщені будь-якою кількістю різноманітних функціональних груп. На додаток до функціональних груп, описаних вище у зв'язку із заміщеними алкільними групами та карбоциклічними групами, функціональними групами при арильних групах можуть бути нітрогрупи.

Як згадувалось вище, R_2^{XIII} може також означати будь-яку комбінацію алкільних, карбоциклічних або арильних груп, наприклад, 1-циклогексилпропіл, бензилциклогексилметил, 2-циклогексилпропіл, 2,2-метилциклогексилпропіл, 2,2-метилфенілпропіл, 2,2-метилфенілбутил.

За конкретним варіантом здійснення, R_2^{XIII} означає циклогексан та $n_{XIII}=4$ (циклогексилвалерол). За іншим конкретним варіантом здійснення, R_2^{XIII} означає цинамоїл.

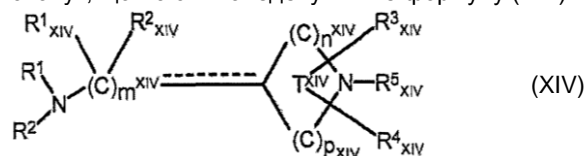
Особлива перевага віддається сполукам (XIII), де Z^{XIII} - атом кисню та де $x_{XIII} - 0$ або 1 , n_{XIII} - ціле число від 0 до 6 , за варіантом, якому віддається більша перевага, $px_{XIII}=3-6$, та за варіантом, якому віддається найбільша перевага, $n_{XIII}=4$, та R_2^{XIII} відповідає вищевизначеному визначенню. До прикладів алкільних груп, яким віддається перевага, для R_2^{XIII} належать, але без обмеження ними, циклопентил, циклогексил, адамантанметилен, дициклогексилметил, децил та трет-бутил тощо. До прикладів арильних та заміщених арильних груп, яким віддається перевага, належать, але без обмеження ними, феніл, арилциклогексилметил тощо.

Перевага віддається групам R^1 та R^2 , вибраним, як вказано стосовно до формули (A).

До типових прикладів належать сполука 123 та сполука 176.

За чотирнадцятим аспектом, ця заявка розкриває сполуки, аналогічні розкритим у WO 93/12107.

Таким чином, підклас сполук (A) стосується сполук, що мають наведену нижче формулу (XIV)



де R^1 та R^2 відповідають визначенням, поданим стосовно до формули (A);

(A) m_{XIV} - ціле число, вибране з групи, яку складають: 1 та 2 ;

(B) n_{XIV} та p_{XIV} є цілими числами та кожне з них незалежно від іншого вибране з групи, яку складають: 0 , 1 , 2 , 3 та 4 , так що сума n_{XIV} та p_{XIV} дорівнює 4 , а T^{XIV} - 6-членний цикл;

(C) кожний з R^3_{XIV} та R^4_{XIV} незалежно один від одного приєднаний до одного й того самого або

різних вуглецевих атомів циклу T^{XIV} , так що тільки одна група $R^{3_{XIV}}$ та одна група $R^{4_{XIV}}$ входить до складу циклу T^{XIV} , та кожний з $R^{1_{XIV}}$, $R^{2_{XIV}}$, $R^{3_{XIV}}$ та $R^{4_{XIV}}$ незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають:

(1) H;

(2) C_1 - C_6 -алкіл; та

(3) $-(CH_2)_{q_{XIV}}-R^{6_{XIV}}$, де q_{XIV} - ціле число від 1 до 7, та $R^{6_{XIV}}$ вибраний з групи, яку складають феніл, заміщений феніл, $-OR^{7_{XIV}}$, $-C(O)OR^{7_{XIV}}$, $-C(O)R^{7_{XIV}}$, $-OC(O)R^{7_{XIV}}$, $-C(O)NR^{7_{XIV}}R^{8_{XIV}}$, CN та $-SR^{7_{XIV}}$, де $R^{7_{XIV}}$ та $R^{8_{XIV}}$ відповідають наведеному нижче визначенню, та де замісники при згаданому заміщеному фенілі кожний незалежно один від одного вибраний з групи, яку складають $-OH$, $-O$ -(C_1 - C_6)-алкіл, галоген, C_1 - C_6 -алкіл, $-CF_3$, $-CN$ та $-NO_2$, та де згаданий заміщений феніл містить від 1 замісника до 3 замісників;

(D) $R^{5_{XIV}}$ вибраний з групи, яку складають:

(1) H;

(2) C_1 - C_{20} -алкіл;

(3) C_3 - C_6 -циклоалкіл;

(4) $-C(O)OR^{7_{XIV}}$; де $R^{7_{XIV}}$ є таким самим як $R^{7_{XIV}}$, визначений нижче, за винятком того, що $R^{7_{XIV}}$ не є H;

(5) $-C(O)R^{7_{XIV}}$;

(6) $-C(O)NR^{7_{XIV}}R^{8_{XIV}}$;

(7) аліл;

(8) пропаргіл; та

(9) $-(CH_2)_q-R^{6_{XIV}}$, де q_{XIV} та $R^{6_{XIV}}$ відповідають вищенаведеним визначенням, та у разі якщо q_{XIV} дорівнює 1, то $R^{6_{XIV}}$ не є OH або SH;

(E) кожний з $R^{1_{XIV}}$ та $R^{2_{XIV}}$ незалежно один від одного вибраний з групи, яку складають: H, C_1 - C_6 -алкіл та C_3 - C_6 -циклоалкіл;

(F) пунктирна лінія (-----) означає подвійний зв'язок, який факультативно наявний у разі якщо $m_{XIV}=1$ та n_{XIV} не є 0, та p не є 0 (тобто азот в циклі не приєднаний безпосередньо до атому вуглецю, що має подвійний зв'язок), та у разі якщо згаданий подвійний зв'язок наявний, то $R^{2_{XIV}}$ відсутній; та

(G) у разі, якщо $m_{XIV} = 2$, кожний з $R^{1_{XIV}}$ є однаковим або різним замісником для кожного m_{XIV} , та кожний з $R^{2_{XIV}}$ є однаковим або різним замісником для кожного m_{XIV} , та щонайменше два із замісників $R^{1_{XIV}}$ та/або $R^{2_{XIV}} = H$.

Фахівцям в галузі зрозуміло, що загальна кількість замісників при кожній з груп $-(C)_n^{XIV}$ та $-(C)_p^{XIV}$ дорівнює двом, та що такі замісники незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень, $R^{3_{XIV}}$ та $R^{4_{XIV}}$, так що в цілому тільки один $R^{3_{XIV}}$ та один $R^{4_{XIV}}$ є замісником у циклі T^{XIV} .

У значенні, вживаному у цьому описі, нижченаведені терміни мають такі значення, якщо не зазначено інше:

алкіл - означає нерозгалужений або розгалужений, насичений вуглеводневий ланцюг, що містить від 1 атому до 20 атомів вуглецю;

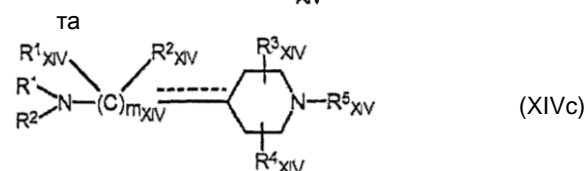
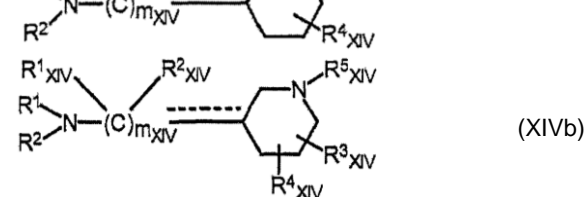
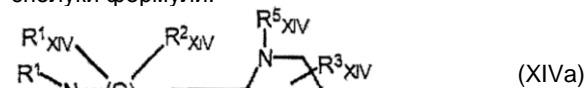
циклоалкіл - означає насичену карбоциклічну групу, що містить від 3 атомів до 6 атомів вуглецю;

галоген - означає фтор, хлор, бром або йод.

За варіантом, якому віддається перевага, для сполук формули (XIV) $m = 1$; $R^{5_{XIV}}$ вибраний з групи, яку складають H та C_1 - C_{15} -алкіл; та кожний з $R^{1_{XIV}}$ - $R^{4_{XIV}}$ незалежно один від одного вибраний з

групи, яку складають: H, C_1 - C_6 -алкіл та $-(CH_2)_{q_{XIV}}-R^{6_{XIV}}$, де $R^{6_{XIV}}$ - феніл. За варіантом, якому віддається найбільша перевага, $R^{5_{XIV}}$ вибраний з групи, яку складають H та C_1 - C_6 -алкіл, а за варіантом, якому віддається навіть ще більша перевага, H та метил; та кожний з $R^{3_{XIV}}$ та $R^{4_{XIV}}$ незалежно один від одного вибраний з групи, яку складають H та метил.

До характерних прикладів сполук належать сполуки формули:

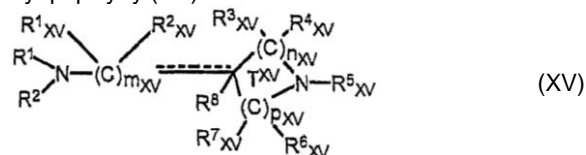


Для формули (XIVa), формули (XIVb) або формули (XIVc), $R^{5_{XIV}}$ за варіантом, якому віддається перевага, є H або CH_3 ; кожний з $R^{3_{XIV}}$ та $R^{4_{XIV}}$ за варіантом, якому віддається перевага, є атомом водню.

Перевага віддається R^1 та R^2 , які відповідають визначенню, поданому стосовно до формули (A).

За п'ятнадцятим аспектом, ця заявка розкриває сполуки, аналогічні розкритим у WO 93/12108.

Таким чином, ці сполуки мають нижченаведену формулу (XV):



де R^1 та R^2 відповідають визначенням, поданим стосовно до формули (A)

(A) m_{XV} - ціле число, вибране з групи, яку складають: 0, 1, та 2;

(B) n_{XV} та p_{XV} є цілими числами та кожне незалежно від іншого вибране з групи, яку складають: 0, 1, 2 та 3, так що сума n_{XV} та p_{XV} дорівнює 2 або 3, так що у разі якщо сума n_{XV} та p_{XV} становить 2, то T^{XV} є 4-членний цикл, та у разі якщо сума n_{XV} та p_{XV} дорівнює 3, то T^{XV} є 5-членний цикл;

(C) кожний з $R^{1_{XV}}$, $R^{2_{XV}}$, $R^{3_{XV}}$, $R^{4_{XV}}$, $R^{5_{XV}}$, $R^{6_{XV}}$, $R^{7_{XV}}$ та $R^{8_{XV}}$ незалежно один від одного вибраний з групи, яку складають:

(1) H;

(2) C_1 - C_6 -алкіл;

(3) C_3 - C_6 -циклоалкіл; та

(4) $-(CH_2)_{q_{XV}}-R^{9_{XV}}$, де q_{XV} є ціле число від 1 до 7, та $R^{9_{XV}}$ вибраний з групи, яку складають: феніл, заміщений феніл, $-OR^{10_{XV}}$, $-C(O)OR^{10_{XV}}$, $-C(O)R^{10_{XV}}$, $-OC(O)R^{10_{XV}}$, $-C(O)NR^{10_{XV}}R^{11_{XV}}$, CN та $-SR^{10_{XV}}$, де $R^{10_{XV}}$ та $R^{11_{XV}}$ відповідають наведеному нижче визначенню, та де кожний із замісників при згадано-

му заміщеному фенілі незалежно один від одного вибраний з групи, яку складають: -OH, -O-(C₁-C₆)-алкіл, галоген, C₁-C₆-алкіл, -CF₃, -CN та -NO₂, та де згаданий заміщений феніл містить від 1 замісника до 3 замісників; до прикладів -(CH₂)_{q_{XV}}-R⁹_{XV} належать бензил, заміщений бензил тощо, де замісники при заміщеному бензилі відповідають вищенаведеним визначенням для згаданого заміщеного фенілу;

(D) R⁵_{XV} вибраний з групи, яку складають:

(1) H;

(2) C₁-C₂₀-алкіл;

(3) C₃-C₆-циклоалкіл;

(4) -C(O)OR¹⁰_{XV}; де R¹⁰_{XV} є таким самим, як R¹⁰_{XV}, визначений нижче, за винятком того, що R¹⁰_{XV} не є H;

(5) -C(O)R¹⁰_{XV};

(6) -C(O)NR¹⁰_{XV}RH_{XV};

(7) аліл;

(8) пропаргіл; та

(9) -(CH₂)_{q^{XV}}-R⁹_{XV}, де q_{XV} та R⁹_{XV} відповідають вищенаведеним визначенням, за умови, що якщо q_{XV} - 1, то R⁹_{XV} не є -OH або -SH;

(E) кожний з R¹⁰_{XV} та R¹¹_{XV} незалежно один від одного вибраний з групи, яку складають: H, C₁-C₆-алкіл та C₃-C₆-циклоалкіл; та, для замісника -C(O)NR¹⁰_{XV}R¹¹_{XV}, R¹⁰_{XV} та R¹¹_{XV}, спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати цикл, що містить 5 атомів, 6 атомів або 7 атомів;

(F) пунктирна лінія (-----) означає подвійний зв'язок, який факультативно наявний у разі якщо m_{XV} - 1, та T^{XV} - 5-членний цикл, та n_{XV} не є 0, та r_{XV} не є 0 (тобто азот в циклі не приєднаний безпосередньо до атому вуглецю, що містить подвійний зв'язок), та у разі якщо згаданий подвійний зв'язок наявний, то R²_{XV} та R⁸_{XV} відсутні;

(G) у разі якщо m_{XV} - 2, кожний з R¹_{XV} є однаковим або різним замісником для кожного m_{XV}, та кожний з R²_{XV} є однаковим або різним замісником для кожного m_{XV};

(H) у разі якщо n_{XV} - 2 або 3, кожний з R³_{XV} є однаковим або різним замісником для кожного n_{XV}, та кожний з R⁴_{XV} є однаковим або різним замісником для кожного n_{XV}; та

(I) у разі якщо r_{XV} - 2 або 3, кожний з R⁶_{XV} є однаковим або різним замісником для кожного r, та кожний з R⁷_{XV} є однаковим або різним замісником для кожного r_{XV}.

У значенні, вживаному у цьому описі, нижченаведені терміни мають такі значення, якщо не зазначено інше:

алкіл - означає нерозгалужений або розгалужений, насичений вуглеводневий ланцюг, що містить від 1 атому до 20 атомів вуглецю;

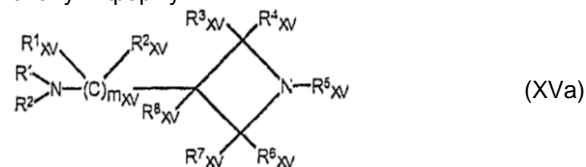
циклоалкіл - означає насичену карбоциклічну групу, що містить від 3 атомів до 6 атомів вуглецю; та

галоген - означає фтор, хлор, бром або йод.

За варіантом, якому віддається перевага, для сполук формули (XV) m_{XV} - 0 або 1; R⁵_{XV} вибраний з групи, яку складають H та C₁-C₂₀-алкіл; та кожний з R¹_{XV} - R⁴_{XV} та R⁶_{XV} - R⁸_{XV} незалежно один від одного вибраний з групи, яку складають: H, C₁-C₆-алкіл та -(CH₂)_{q_{XV}}-R⁹_{XV}, де R⁹_{XV} - феніл. За варіан-

том, якому віддається найбільша перевага, R⁵_{XV} вибраний з групи, яку складають H та метил; та кожний з R¹_{XV}, R²_{XV}, R³_{XV}, R⁴_{XV}, R⁶_{XV}, R⁷_{XV} та R⁸_{XV} незалежно один від одного вибраний з групи, яку складають: H, метил, етил, пентил, бензил, та 2-фенілетил.

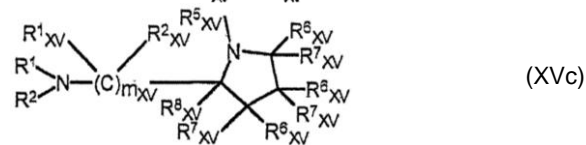
До характерних прикладів сполук належать сполуки формули:



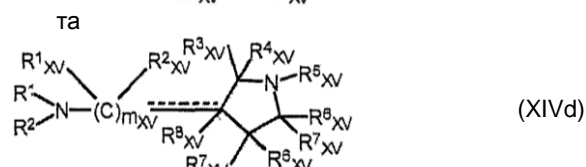
(XVa)



(XVb)



(XVc)



(XIVd)

де m_{XV} та R¹_{XV} - R⁸_{XV} відповідають визначенням, указаним для формули (XV).

Перевага віддається сполукам (XVc) або (XIVd).

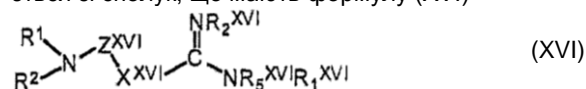
Характерними сполуками (XVa) - (XVd) є ті сполуки, де R⁵_{XV} - H або CH₃.

За варіантом, якому віддається перевага, тільки один або два із замісників R³_{XV}, R⁴_{XV}, R⁶_{XV}, R⁷_{XV}, R⁸_{XV} відрізняються від H та за варіантом, якому віддається особлива перевага, означають CH₃.

За варіантом, якому віддається перевага, R¹ та R² вибрані, як визначено стосовно до формули (A).

За шістнадцятим аспектом, ця заявка розкриває сполуки, аналогічні розкритим у WO 92/15567.

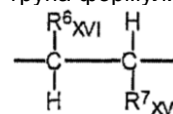
Таким чином, цей підклас сполук (A) складається зі сполук, що мають формулу (XVI)



(XVI)

де R¹ та R² відповідають визначенням, поданим стосовно до формули (A);

Z^{XVI} - група формули (CH₂)_{m_{XVI}}, де m_{XVI}=1-5 або група формули:



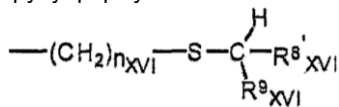
де R⁶_{XVI}=(C₁-C₃)алкіл

R⁷_{XVI}=(C₁-C₃)алкіл

де X^{XVI} може факультативно містити інші замісники, вибрані так, що вони не впливають негативно на активність похідного,

X^{XVI} означає S, NH або CH_2 ;

R^{XVI} означає водень, (C_1-C_3) алкіл-, арил (C_1-C_{10}) алкіл-, де арил може факультативно бути заміщений, арил, (C_5-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_{10}) алкіл- або групу формули:



де $n_{XVI}=1-4$, R^a_{XVI} - арил, арил (C_1-C_{10}) алкіл-, (C_5-C_7) циклоалкіл- або (C_5-C_7) циклоалкіл (C_1-C_{10}) алкіл-, та $R^{s'_{XVI}}$ - водень, (C_1-C_{10}) алкіл- або арил; R^{XVI}_I та R^{XVI}_V означає водень, (C_1-C_3) алкіл-, арил або арилалкіл-, причому арил може факультативно бути заміщений; де арил є феніл, заміщений феніл, нафтил, заміщений нафтил, піридил або заміщений піридил;

за варіантом, якому віддається перевага, R^{XVI}_2 та R^{XVI}_5 є атомами водню;

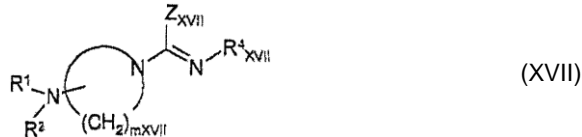
за варіантом, якому віддається перевага, m_{XVI} - 2 або 3;

за варіантом, якому віддається перевага, X^{XVI} - S або NH;

за варіантом, якому віддається перевага, R^{XVI} вибраний з групи, яку складають H або факультативно заміщений арил.

Перевага віддається R^1 та R^2 , вибраним згідно з визначеннями для формули A.

За сімнадцятим аспектом, підклас сполук (A) включає сполуки, що мають формулу (XVII), які можуть розглядатися як аналогічні розкритим у EP 680 960:



де m_{XVII} означає ціле число від 4 до 6;

R^4_{XVII} означає атом водню, нерозгалужену або розгалужену алкілну групу, циклоалкілну, циклоалкілалкілну групу, заміщену або незаміщену арильну групу або заміщену або незаміщену аралкілну групу; та Z^{XVII} означає R^{XVII}_5 або $A^{XVII}-R^{XVII}_6$, де A^{XVII} означає S або O, R^{XVII}_5 означає атом водню, нижчу алкілну, заміщену або незаміщену арильну групу або заміщену або незаміщену аралкілну групу, та R^{XVII}_6 означає нижчу алкілну, нижчу алкенільну групу, нижчу алкінілну групу або заміщену або незаміщену аралкілну групу.

Нижчі алкільні групи за варіантом, якому віддається перевага, є нерозгалуженими або розгалуженими алкільними групами, що містять від 1 атому до 6 атомів вуглецю. До конкретних прикладів належать метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил та н-гексил.

Нерозгалужені або розгалужені алкільні групи за варіантом, якому віддається перевага, містять від 1 атому до 8 атомів вуглецю. До конкретних прикладів належать метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил, 1,1-диметилпропіл, 1,2-диметилпропіл та 1,2,2-триметилпропіл.

Циклоалкільні групи за варіантом, якому віддається перевага, мають від 3 атомів до 10 атомів

вуглецю. До циклоалкільних груп належать не тільки моноциклоалкільні групи (наприклад, циклопентил, циклогексил та циклогептил), але також поліциклоалкільні групи (наприклад, біциклоалкіл та трициклоалкіл). До прикладів біциклоалкільних груп належать норборніл (наприклад, екзо-2-норборніл та ендо-2-норборніл), 3-пінаніл та біцикло[2.2.2]окт-2-іл, а до прикладів трициклоалкільних груп належать адамантільні групи (наприклад, 1-адамантил та 2-адамантил). Такі циклоалкільні групи можуть бути заміщені алкільною групою (групами) тощо.

До циклоалкілалкільних груп, яким віддається перевага, належать циклоалкільні групи, що містять від 3 атомів до 10 атомів вуглецю, з нерозгалуженою або розгалуженою алкільною групою, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю. До конкретних прикладів належать 1-циклогексилетил та 1-циклопропілетил.

Нижчими алкенільними групами за варіантом, якому віддається перевага, є нерозгалужені або розгалужені алкенільні групи, що містять від 3 атомів до 6 атомів вуглецю. До конкретних прикладів належать аліл, 1-метил-2-пропеніл, 2-метил-2-пропеніл, цис-2-бутеніл, транс-2-бутеніл та 3-метил-2-бутеніл.

Нижчі алкінільні групи за варіантом, якому віддається перевага, містять від 3 до 6 атомів вуглецю. До конкретних прикладів належить 2-пропініл.

Заміщеними арильними групами за варіантом, якому віддається перевага, є фенільні та нафтільні групи, які можуть бути заміщені атомами галогенів та трифторметилом, нижчим алкілом, нижчою алкоксигрупою, нижчою алкілтіо-, ціано- та нітрогрупою.

До конкретних прикладів належать феніл, 1-нафтил, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 4-трифторметилфеніл, 3-фторфеніл, 4-фторфеніл, 2-метоксифеніл, 4-метоксифеніл, 2-толіл та 3-толіл.

Аралкільними групами за варіантом, якому віддається перевага, є бензил, діарилметил та тритил.

Заміщеними аралкільними групами за варіантом, якому віддається перевага, є арилалкільні групи, що складаються з фенільної або нафтільної груп, які можуть бути заміщені атомами галогенів та трифторметилом, нижчим алкілом, нижчою алкоксигрупою, нижчою алкілтіо-, ціано- та нітрогрупою, та нерозгалуженою або розгалуженою алкільною групою, що містить від 1 атому до 4 атомів вуглецю.

До конкретних прикладів належать бензил, α -метилбензил, фенетил, 3-фенілпропіл, 4-фенілбутил, 4-хлорбензил, 4-фторбензил, 4-метоксibenзил, 4-хлор- α -метилбензил, 4-фтор- α -метилбензил та 4-метокси- α -метилбензил.

Серед сполук, представлених загальною формулою (XVII), перевага віддається тим сполукам, де:

m_{XVII} - від 4 до 6;

R^{XVII}_4 - атом водню; нерозгалужена або розгалужена алкільна група, що містить від 1 атому до 8 атомів вуглецю, циклоалкільна група, що містить від 3 атомів до 10 атомів вуглецю, циклоалкілалкі-

льна група, що складається із циклоалкільного фрагмента, що містить від 3 атомів до 10 атомів вуглецю, та нижнього алкілу, що містить від 1 атому до 3 атомів вуглецю, заміщеної або незаміщеної арильної групи або заміщеної або незаміщеної аралкільної групи, до якої приєднаний нижчий алкіл, що містить від 1 атому до 4 атомів вуглецю;

$R^{5_{XVII}}$ - атом водню, алкільна група, що містить від 1 атому до 6 атомів вуглецю, заміщена або незаміщена арильна група або заміщена або незаміщена аралкільна група, до якої приєднаний нижчий алкіл, що містить від 1 атому до 4 атомів вуглецю; та

$R^{6_{XVII}}$ - алкільна група, що містить від 1 атому до 6 атомів вуглецю, алкенільна група, що містить від 3 атомів до 6 атомів вуглецю, алкінільна група, що містить від 3 атомів до 6 атомів вуглецю, або заміщена або незаміщена арильна група.

Перевага віддається тим прикладам сполук, представлених загальною формулою (XVII), які задовольняють такі вимоги:

(1) Сполука, де m^{XVII} - 5 та кожний з R^1 , R^2 та R^3 - атом водню;

(2) Сполука, де $R^{4_{XVII}}$ - циклоалкіл, наприклад, моноциклоалкіл, біциклоалкіл та трициклоалкіл. Прикладом моноциклоалкілу, якому віддається перевага, є циклогексил. Прикладом біциклоалкілу, якому віддається перевага, є норборніл, більша перевага віддається 2-екзо-норборнілу. Прикладом трициклоалкілу, якому віддається перевага, є адамантил, більша перевага віддається 1-адамантилу;

(3) Сполука, де $R^{4_{XVII}}$ - заміщений або незаміщений феніл або заміщений або незаміщений фенілакіл;

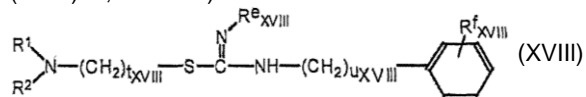
(4) Сполука, де $R^{5_{XVII}}$ - атом водню;

(5) Сполука, де A^{XVII} - S та $R^{6_{XVII}}$ - нижчий алкіл;

(6) Сполука, де нижчий алкіл є метильною групою.

За варіантом, якому віддається перевага, R^1 та R^2 вибрані, як визначено стосовно до формули (A).

За вісімнадцятим аспектом, винахід спрямований на неімідазольні сполуки, що мають формулу (XVIII), аналогічні розкритим Ван дер Гутом та іншими (Van der Goot et al. Eur. J. Med. Chem. (1992)27, 511-517):



де:

R^1 та R^2 відповідають визначенню, поданому стосовно до формули (A);

R^e_{XVIII} - H, алкіл або циклоалкіл;

R^f_{XVIII} - H або галоген, зокрема, Cl, F, Br, або алкіл;

$txVIII$ - 1-3;

$uxVIII$ - 1-4.

Перевага віддається групі R^1 та групі R^2 , які відповідають визначенню, поданому стосовно до формули (A).

Типовими прикладами є сполука 122 та сполука 167. Залишок W, що відповідає визначенню, поданому стосовно до формули (A), та зокрема, ілюстрований формулами (I)-(XVIII), за варіантом,

якому віддається перевага, містить неімідазольну групу, приєднану у положенні 4(5), та за варіантом, якому віддається більша перевага, W не містить імідазольної групи.

Сполуки можуть бути одержані за однією зі схем, описаних у міжнародній заявці WO 00/06254.

Лікування хвороби Паркінсона, обструктивного апное сну, деменції з тильцями Леві та/або судинної деменції та їхніх симптомів

Сполуки формули (A) за цим винаходом виявляють антагоністичні та/або агоністичні властивості стосовно до H_3 -рецепторів гістаміну. Вони впливають на синтез та вивільнення гістамінових моноамінів або нейропептидів у мозку та периферичних тканинах.

Авторами винаходу показано, що описані в цьому документі антагоністи/зворотні агоністи H_3 -рецептора здатні лікувати безсоння та розлади сну, пов'язані з PD, OSA, нарколепсією, DLB, VD.

Винахід, таким чином, пропонує спосіб лікування хвороби Паркінсона, обструктивного апное сну, нарколепсії, деменції з тильцями Леві та/або судинної деменції, який включає введення в організм пацієнта, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (A), описаної вище, факультативно у комбінації з терапевтично прийнятним носієм або наповнювачем.

Винахід стосується також застосування сполук формули (A) для виготовлення лікарського засобу, призначеного для лікування хвороби Паркінсона, обструктивного апное сну, нарколепсії, деменції з тильцями Леві та/або судинної деменції.

Винахід також стосується комбінації сполуки формули (A), що відповідає вищенаведеному визначенню, із засобом проти хвороби Паркінсона.

У значенні, вживаному у цьому описі, лікування хвороби Паркінсона, обструктивного апное сну, нарколепсії, деменції з тильцями Леві та/або судинної деменції охоплює лікування розладів, пов'язаних із цими захворюваннями, особливо лікування розладів сну та неспання, пов'язаних із ними.

За варіантом, якому віддається перевага, сполукою формули (A), призначеною для лікування хвороби Паркінсона, обструктивного апное сну, нарколепсії, деменції з тильцями Леві та/або судинної деменції, є сполука формул (I)-(XVIII).

Крім того, за варіантом, якому віддається ще більша перевага, спосіб лікування хвороби Паркінсона, обструктивного апное сну, нарколепсії, деменції з тильцями Леві та/або судинної деменції включає введення в організм пацієнта, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї з перелічених нижче сполук:

- 1-(5-феноксипентил)піперидин
- 1-(5-феноксипентил)піролідін
- N-метил-N-(5-феноксипентил)етиламін
- 1-(5-феноксипентил)морфолін
- N-(5-феноксипентил)гексаметиленімін
- N-етил-N-(5-феноксипентил)пропіламін
- 1-(5-феноксипентил)-2-метилпіперидин
- 1-(5-феноксипентил)-4-пропілпіперидин
- 1-(5-феноксипентил)-4-метилпіперидин
- 1-(5-феноксипентил)-3-метилпіперидин
- 1-ацетил-4-(5-феноксипентил)піперазин

1-(5-феноксипентил)-3,5-транс-диметилпіперидин
 1-(5-феноксипентил)-3,5-цис-диметилпіперидин
 1-(5-феноксипентил)-2,6-цис-диметилпіперидин
 4-карбоетокси-1-(5-феноксипентил)піперидин
 3-карбоетокси-1-(5-феноксипентил)піперидин
 1-[3-(4-циклопропілкарбонілфенокси)пропіл]піперидин
 1-[3-(4-ацетилфенокси)-2-N-метилпропіл]піперидин
 1-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]-4-метилпіперидин
 1-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]-3-метилпіперидин
 1-[3-(4-ацетилфенокси)-2-8-метилпропіл]піперидин
 1-[3-[4-(3-оксобутил)фенокси]пропіл]піперидин
 1-[3-(4-ціано-3-фторфенокси)пропіл]піперидин
 1-[3-(4-нітрофенокси)пропіл]-3-метилпіперидин
 1-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]-2-метилпіперидин
 1-[3-(4-нітрофенокси)пропіл]-2-метилпіперидин
 1-[3-(4-нітрофенокси)пропіл]-4-метилпіперидин
 1-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]-2,6-диметилпіперидин
 1-[3-(4-пропіонілфенокси)пропіл]-3-метилпіперидин
 1-[3-(4-циклобутилкарбонілфенокси)пропіл]піперидин
 1-[3-(4-циклопентилкарбонілфенокси)пропіл]піперидин
 1-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]-цис-2-метил-5-етилпіперидин
 1-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]-7'гір'с-2-метил-5-етилпіперидин
 1-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]-цис-3,5-диметилпіперидин
 1-[3-(4-пропіонілфенокси)пропіл]-4-метилпіперидин
 1-[3-(4-пропіонілфенокси)пропіл]-2-метилпіперидин
 1-[3-[4-(1-гідроксипропіл)фенокси]пропіл]-3-метилпіперидин
 1-[3-[4-(1-гідроксипропіл)фенокси]пропіл]-4-метилпіперидин
 1-[3-(4-пропіонілфенокси)пропіл]-2-метилпіперидин
 1-[3-(4-пропіонілфенокси)пропіл]-4-метилпіперидинметоксим
 1-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]-транс-3,5-диметилпіперидин
 1-[3-(4-циклопропілкарбонілфенокси)пропіл]-транс-3,5-диметилпіперидин
 1-[3-(4-циклопропілкарбонілфенокси)пропіл]-цис-3,5-диметилпіперидин
 1-[3-(4-карбометоксифенокси)пропіл]піперидин
 1-[3-(4-пропенілфенокси)пропіл]-2-метилпіперидин
 1-[3-(4-пропіонілфенокси)пропіл]-2-метилпіперидин
 1-[3-[4-(1-етоксипропіл)фенокси]пропіл]-2-метилпіперидин

1-[3-(4-пропіонілфенокси)пропіл]-4-метилпіперидин
 1-[3-(4-бромфенокси)пропіл]піперидин
 1-[3-(4-нітрофенокси)пропіл]піперидин
 1-[3-(4-N,N-диметилсульфонамідофенокси)пропіл]піперидин
 1-[3-(4-ізопропілфенокси)пропіл]піперидин
 1-[3-(4-втор-бутилфенокси)пропіл]піперидин
 1-[3-(4-пропілфенокси)пропіл]піперидин
 1-[3-(4-етилфенокси)пропіл]піперидин
 1-(5-феноксипентил)-1,2,3,6-тетрагідропіридин
 1-[5-(4-нітрофенокси)пентил]піролідін
 1-[5-(4-хлорфенокси)пентил]піролідін
 1-[5-(4-метоксифенокси)пентил]піролідін
 1-[5-(4-метилфенокси)пентил]піролідін
 1-[5-(4-ціанофенокси)пентил]піролідін
 1-[5-(2-нафтилокси)пентил]піролідін
 1-[5-(1-нафтилокси)пентил]піролідін
 1-[5-(3-хлорфенокси)пентил]піролідін
 1-[5-(4-фенілфенокси)пентил]піролідін
 1-[5-[2-(5,6,7,8-тетрагідронафтил)окси]пентил]піролідін
 1-[5-(3-фенілфенокси)пентил]піролідін
 1-(5-феноксипентил)-2,5-дигідропірол
 1-[5-[1-(5,6,7,8-тетрагідронафтил)окси]пентил]піролідін
 1-(4-феноксibuтил)піролідін
 1-(6-феноксигексил)піролідін
 1-(5-фенілтіопентил)піролідін
 1-(4-фенілтіобутил)піролідін
 1-(3-феноксипропіл)піролідін
 1-[5-(3-нітрофенокси)пентил]піролідін
 1-[5-(4-фторфенокси)пентил]піролідін
 1-[5-(4-нітрофенокси)пентил]-3-метилпіперидин
 1-[5-(4-ацетилфенокси)пентил]піролідін
 1-[5-(4-амінофенокси)пентил]піролідін
 1-[5-(3-ціанофенокси)пентил]піролідін
 N-[3-(4-нітрофенокси)пропіл]діетиламін
 N-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]діетиламін
 1-[5-(4-бензоїлфенокси)пентил]піролідін
 1-[5-[4-(фенілацетил)фенокси]пентил]піролідін
 N-[3-(4-ацетилфенокси)пропіл]діетиламін
 1-[5-(4-ацетамідофенокси)пентил]піролідін
 1-[5-(4-феноксифенокси)пентил]піролідін
 1-[5-(4-N-бензамідофенокси)пентил]піролідін
 1-[5-[4-(1-гідроксіетил)фенокси]пентил]піролідін
 1-[5-(4-ціанофенокси)пентил]діетиламін
 1-[5-(4-ціанофенокси)пентил]піперидин
 H-[5-(4-ціанофенокси)пентил]диметиламін
 N-[2-(4-ціанофенокси)етил]діетиламін
 N-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]диметиламін
 N-[4-(4-ціанофенокси)бутил]діетиламін
 N-[5-(4-ціанофенокси)пентил]дипропіламін
 1-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]піролідін
 1-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]піперидин
 N-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]гексаметиленімін
 N-[6-(4-ціанофенокси)гексил]діетиламін
 N-[3-(4-ціанофенокси)пропіл]дипропіламін
 N-3-[4-(1-гідроксіетил)фенокси]пропілдіетиламін
 4-(3-діетиламінопропокси)ацетофеноноксим
 1-[3-(4-ацетилфенокси)пропіл]піперидин

1-[3-(4-ацетилфенокси)пропіл]-3-метилпіперидин
 1-[3-(4-ацетилфенокси)пропіл]-3,5-транс-диметилпіперидин
 1-[3-(4-ацетилфенокси)пропіл]-4-метилпіперидин
 1-[3-(4-пропіонілфенокси)пропіл]піперидин
 1-[3-(4-ацетилфенокси)пропіл]-3,5-цис-диметилпіперидин
 1-[3-(4-формілфенокси)пропіл]піперидин
 1-[3-(4-ізобутирилфенокси)пропіл]піперидин
 N-[3-(4-пропіонілфенокси)пропіл]діетиламін
 1-[3-(4-бутирилфенокси)пропіл]піперидин
 1-[3-(4-ацетилфенокси)пропіл]-1,2,3,6-тетрагідроїдин
 α-(4-ацетилфенокси)-α'-(4-метилпіперидино)-п-кислота
 α-(4-ацетилфенокси)-α'-(3,5-цис-диметилпіперидино)-п-кислота
 α-(4-ацетилфенокси)-α'-(3,5-транс-диметилпіперидино)-п-кислота
 α-(4-ацетилфенокси)-α'-(2-метилпіролідино)-п-кислота
 α-(4-циклопропілкарбонілфенокси)-α'-піперидино-п-кислота
 α-(4-циклопропілкарбонілфенокси)-α'-(4-метилпіперидино)-п-кислота
 α-(4-циклопропілкарбонілфенокси)-α'-піролідино-п-кислота
 3-фенілпропіл-3-(4-метилпіперидино)пропіловий ефір
 3-фенілпропіл-3-(3,5-цис-диметилпіперидино)пропіловий ефір
 3-фенілпропіл-3-(3,5-транс-диметилпіперидино)пропіловий ефір
 3-фенілпропіл-3-(3-метилпіперидино)пропіловий ефір
 3-фенілпропіл-3-піролідинопропіловий ефір
 3-(4-хлорфеніл)пропіл-3-(4-метилпіперидино)пропіловий ефір
 3-(4-хлорфеніл)пропіл-3-(3,5-цис-диметилпіперидино)пропіловий ефір
 3-(4-хлорфеніл)пропіл 3-(3,5-транс-диметилпіперидино)пропіловий ефір
 4-(6-піперидиногексиламіно)хінолін
 2-метил-4-(3-піперидинопропіламіно)хінолін
 2-метил-4-(6-піперидиногексиламіно)хінолін
 7-хлор-4-(3-піперидинопропіламіно)хінолін
 7-хлор-4-(4-піперидинобутиламіно)хінолін
 7-хлор-4-(8-піперидинооктиламіно)хінолін
 7-хлор-4-(10-піперидинодециламіно)хінолін
 7-хлор-4-(12-піперидинододецилламіно)хінолін
 7-хлор-4-(4-(3-піперидинопропокси)феніламіно)хінолін
 7-хлор-4-(2-(4-(3-піперидинопропокси)феніл)етиламіно)хінолін
 4-(6-піперидиногексаноїл)феніл-3-піперидинопропіловий ефір
 5-нітро-2-(5-піперидинопентиламіно)піридин
 3-нітро-2-(6-піперидинопентиламіно)піридин
 5-аміно-2-(6-піперидинопентиламіно)піридин
 2-(6-піперидиногексиламіно)хінолін
 N-(4-хлорбензил)-N'-циклогексил-3-піперидинопропілізотіосечовина
 2-(6-піперидиногексиламіно)бензотіазол

10-піперидинодециламін
 3-фенілпропіл-3-(N,N-діетиламіно)пропіловий ефір
 N-(3-(N,N-діетиламіно)пропіл)N'-фенілсечовина
 N-циклогексилметил-N'-(3-піперидинопропіл)гуанідин
 N-(4-бромбензил)-N'-(4-піперидинобутил)сульфамід
 3-хлор-N-(4-піперидинобутил)-N-метилбензолсульфонамід
 N-(4-хлорбензил)-2-(4-піперидинометил)феніл)етанамідин
 1-(5-циклогексилпентаноїл)-1,4-біпіперидин
 цис-1-(6-циклогексил-3-гексен-1-іл)піперидин
 транс-1-(6-циклогексил-3-гексен-1-іл)піперидин
 1-(2-(5,5-диметил-1-гексен-1-іл)циклопропіл)піперидин.

За варіантом здійснення винаходу, якому віддається перевага, спосіб лікування за цим винаходом включає введення в організм пацієнта, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості 3-(4-хлорфеніл)пропіл-3-піперидинопропілового ефіру, факультативно у комбінації з терапевтично прийнятним носієм або наповнювачем.

Крім того, винахід стосується застосування 3-(4-хлорфеніл)пропіл-3-піперидинопропілового ефіру для виготовлення лікарського засобу, призначеного для лікування хвороби Паркінсона, обструктивного апное сну, нарколепсії, деменції з тільцями Леві та/або судинної деменції, та зокрема, для лікування симптомів цих захворювань.

У значенні, вживаному у цьому описі, "обструктивне апное сну" (яке позначається також аббревіатурою "OSA") означає розлад дихання, який виникає, головним чином, під час сну і наслідки якого можуть утримуватися на протязі годин неспання у вигляді сонливості. Це добре відоме захворювання характеризується періодичним спаданням верхніх дихальних шляхів під час сну з апное (тобто періодичними припиненнями дихання), гіпоапное (неодноразовими різкими зниженнями частоти та глибини дихання) або безперервним або тривалим зниженням вентиляції легень та надмірною сонливістю у денний час, дефектами нейропізнавальної функції та депресією. Апное впливає майже на всі системи організму і спричиняє, зокрема, підвищену ймовірність серцево-судинних розладів (Куреші та Баллард - Qureshi and Ballard, J. Allergy and Clin. Immunol., 2003, 112, 643). На цей час фармакологічні способи лікування OSA невідомі.

"Хвороба Паркінсона" ("PD") означає ідіопатичну PD або ідіопатичний паркінсонізм, описаний Джеймсом Паркінсоном у 1817 р. Тетрада клінічних ознак PD включає тремор у стані спокою, брадікінезію (уповільненість довільних рухів) або акінезію (послаблену рухливість або відсутність рухливості), рідкість м'язів та постуральні порушення, що викликають утрудненість поворотів тіла та похилу позу. Патологічним критерієм є присутність всередині цитоплазми включень еозинофілів (тілець Леві) на додаток до втрат нейронів у компактній частині чорної речовини. Окрім цих головних ознак PD, що стосуються початку та контролю рухів, які складають головну суть захворю-

вання, у значної частини хворих на PD виявляються розлади сну та безсоння. Ці "розлади сну та безсоння, пов'язані з PD" включають, зокрема, безсоння, розлади засинання та підтримання сну, уривчастість сну, парасомнії, розлади дихання уві сні, надмірна сонливість удень (в тому числі "напади сну") та порушення добового ритму (інверсія ритму періодів сну-неспання).

Деменції з тільцями Леві є результатом нагромадження таких тілець у корі головного мозку (оскільки їх нагромадження в нігро-стріальному комплексі спостерігається при хворобі Паркінсона, спорідненому дегенеративному захворюванні). Вона характеризується погіршенням пізнавальної здатності, розладами уваги, галюцинаціями, депресією та розладами сну.

Судинна деменція, друга найбільш поширена причина деменції після хвороби Альцгеймера, характеризується гострою втратою пам'яті, орієнтування та виконавчих функцій та часто пов'язується з явними ураженнями мозкових судин у пацієнтів, що страждають на гіпертензію, діабет, гіперліпідемію, апное сну протягом декількох років.

Терміни "фармацевтичний" або "фармацевтично прийнятний" стосуються молекулярних сполук та композицій, які не викликають негативних, алергічних або інших несприятливих реакцій при введенні в організм тварини або людини.

У значенні, вживаному у цьому описі, термін "фармацевтично прийнятний носій" охоплює будь-які розріджувачі, допоміжні речовини, наповнювачі або носії, наприклад, консерванти, наповнювачі, розпушувальні речовини, змочувачі, емульгатори, суспензатори, розчинники, дисперсійні середовища, покриття, протимікробні та протигрибкові засоби, ізотонічні домішки та уповільнювачі поглинання тощо. Застосування таких середовищ та засобів у комбінації із фармацевтично активними речовинами добре відоме в галузі. Мається на увазі застосування будь-яких відомих середовищ або засобів у складі композицій, за винятком несутимісності таких середовищ або засобів з активним інгредієнтом. У композиції можна також вводити додаткові активні інгредієнти.

В контексті цього винаходу, терміни "лікувати" або "лікування", вживані у цьому описі, означають зміну напрямку, послаблення, пригнічення розвитку або профілактику розладу або хворобливого стану, якого стосується цей термін, або одного або декількох симптомів такого розладу або стану.

Термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки/лікарського засобу за цим винаходом, ефективну з точки зору забезпечення бажаного терапевтичного ефекту.

Відповідно до винаходу, термін "пацієнт", або "пацієнт, який цього потребує", стосується людини або відмінного від людини ссавця, ураженого або ймовірно ураженого невропсихологічним розладом. За варіантом, якому віддається перевага, пацієнтом є людина.

Термін "лікарський засіб проти хвороби Паркінсона" означає будь-який засіб, який звичайно застосовується та вводиться в організм із метою лікування, профілактики або зведення до мінімуму ефектів хвороби Паркінсона. До звичайних засобів

проти хвороби Паркінсона належать леводопа, ропінолор, лізурид, бромкриптин, праміксепоп.

Термін "комбінація" в контексті цього винаходу стосується комбінацій двох активних інгредієнтів, які застосовуються одночасно, окремо або послідовно.

Сполуку або лікарський засіб за цим винаходом можна вводити в організм пероральним, парентеральним або місцевим шляхами, при цьому активний інгредієнт поєднується з терапевтично придатним наповнювачем або носієм.

Відповідно до винаходу, перевага віддається пероральному введенню сполуки або лікарського засобу у відповідній лікарській формі.

До лікарських форм, придатних для перорального введення в організм пацієнта, належать дискретні одиниці, наприклад, капсули, облатки або таблетки, кожна з яких містить заздалегідь визначену кількість сполуки формули (A); до них належать також порошки або гранули; розчини або суспензії у водному або неводному рідкому середовищі; або рідкі емульсії типу масла у воді або води у маслі.

Реальні рівні дозування сполук формули (A) за цим винаходом можна варіювати з метою забезпечення кількості активного інгредієнта, ефективної з точки зору досягнення бажаної терапевтичної реакції для конкретної композиції та конкретного способу введення. Тому обраний рівень дозування залежить від бажаного терапевтичного ефекту, шляху введення, бажаної тривалості лікування та інших чинників, наприклад, стану пацієнта.

Загальна добова доза сполук, корисних згідно із цим винаходом, яка вводиться в організм пацієнта у вигляді одиничної дози або часткових доз, може відповідати кількості, наприклад, від приблизно 0,001 мг до приблизно 100 мг на кг маси тіла на добу, за варіантом, якому віддається перевага, від 0,01 мг/кг на добу до 10 мг/кг на добу. Придатна ефективна доза, як правило, лежить у межах від 10 мг до 500 мг на добу та від 1 мг до 10 мг на добу для особливо активних сполук.

Прикладом режиму дозування може бути пероральне введення антагоністів/зворотних агоністів H3, описаних у цьому документі (наприклад, 3-(4-хлорфеніл)пропіл-3-піперидинопропілового ефіру) один раз на добу кожного ранку у дозі 30-50 мг на додаток до звичайного лікування допамінергічними засобами.

Дозовані одиниці композицій можуть містити часткові дози у кількостях, які можна застосовувати для забезпечення сумарної добової дози. Однак мається на увазі, що конкретний рівень дозування для кожного окремого пацієнта залежить від різноманітних факторів, у тому числі від маси тіла, загального стану здоров'я, статі, режиму харчування та шляху введення лікарського засобу, швидкостей засвоєння та виведення, комбінацій з іншими лікарськими засобами та тяжкості конкретного захворювання, що підлягає лікуванню.

Ці дози вказано з розрахунку на основну сполуку та мають бути кориговані в разі застосування солей, гідратів або гідратних солей сполук.

Застосовувана кількість кожного компонента визначається лікарем-куратором з урахуванням

етіології та тяжкості захворювання, стану та віку пацієнта, ефективності кожного компонента та інших чинників.

Винахід ілюструється поданими нижче прикладами.

Приклад 1. Лікування розладів сну/неспанння при PD антагоністами/зворотними агоністами H3 гістаміну

Паркінсонізм експериментально збуджували у групи котів шляхом оброблення тварин хімічним нейротоксином МРТР (1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридином), який селективно пригнічує допамінергічні нейрони та відтворює моторні порушення, характерні для людської PD. Група котів виявляла помітний розлад ритму неспанння-сну.

Як свідчили електроміографічні та електроенцефалографічні дослідження, лікування BF 2.-649 (3-(4-хлорфеніл)пропіл-3-піперидинопропіловим ефіром)- ефективним та селективним антагоністом H3 - при пероральній дозі 10 мг/кг нормалізувало ці ритми сну-неспанння. Зокрема, тривалі періоди сну, які в цій тваринній моделі PD замінюють послідовність періодів сну та неспанння, аналогічну такій, що відповідає надлишковій сонливості у денний час, якої зазнає значна частка пацієнтів-людей, значною мірою пригнічувалися при застосування цього лікарського засобу.

Ці дані, одержані із застосуванням дуже надійної моделі PD, показують, що лікування антагоністами/зворотними агоністами гістаміну H3 здатне не тільки лікувати надлишкову денну сонливість, яка вкрай негативно впливає на повсякденне життя пацієнтів із PD, але й відновлювати нормальний перебіг сну.

Приклад 2. Лікування обструктивного апное сну

антагоністами/зворотними агоністами гістаміну H3

На групі з 10 пацієнтів чоловічої статі з діагнозом OSA, підтвердженим полісомнографічним дослідженням, виконаним протягом ночі в умовах лікарні, які мали показник Епсуорта (Epsworth) вище 12 та індекс маси тіла менше ніж 35, досліджено ефект 3-денного лікування BF 2.649 (3-(4-хлорфеніл)пропіл-3-піперидинопропіловим ефіром) методом одиничної сліпої проби відносно плацебо при фіксованій пероральній дозі 40 мг, вживаної один раз на добу.

Результатом такого лікування у всіх пацієнтів було явне зменшення (більше ніж на 60%) кількості денних нападів сну та загальне запобігання виникненню денних нападів сну. Крім того, тривалість нічного сну не зменшувалася та його якість поліпшувалася. Це клінічне випробування вперше

посвідчило корисність застосування антагоністів/зворотних агоністів H3 при OSA.

Приклад 3. Лікування деменції з тільцями Леві антагоністами/зворотними агоністами гістаміну H3

Як правило, деменції з тільцями Леві лікують інгібіторами ацетилхоліністерази, наприклад, донепезилом, ривастигміном або галантаміном. Ці засоби підвищують концентрацію ацетилхоліну в позаклітинному просторі мозку. Комбінації сполуки за цим винаходом та одного зі згаданих засобів випробовували на пацюках. Згаданий засіб вибирали з групи, яку складають донепезил, ривастигмін та галантамін, і вводили пацюкам у комбінації з 3-(4-хлорфеніл)пропіл-3-піперидинопропіловим ефіром. Дослідження мозків пацюків способом електродіалізу свідчило, що підвищення концентрації ацетилхоліну посилювалося при спільному застосуванні сполуки за цим винаходом. Ці комбінації добре переносилися тваринами, зокрема, стосовно до параметрів серцево-судинної системи.

Приклад 4. Лікування PD антагоністами/зворотними агоністами гістаміну H3 у комбінації з лікарським засобом проти хвороби Паркінсона

Комбінації сполуки за цим винаходом та лікарського засобу проти хвороби Паркінсона випробовували на пацюках та на людях, що страждали на хворобу Паркінсона. Лікарський засіб проти хвороби Паркінсона вибирали з групи, яку складають ропінірол, лізурид, бромкриптин, леводопа, праміпрексол, та застосовували перорально у комбінації з 3-(4-хлорфеніл)пропіл-3-піперидинопропіловим ефіром у дозі 40 мг. Моторні симптоми значно поліпшувалися. Комбінація за цим винаходом дозволяла застосування лікарського засобу проти хвороби Паркінсона у менших дозах.

Приклад 5. Лікування нарколепсії антагоністами/зворотними агоністами гістаміну H3

Було виконано два клінічних дослідження на пацієнтах, що страждали на обструктивне апное сну (OSA), за схемою одиничної сліпої проби або подвійної сліпої проби відносно плацебо з полісомнографічним тестуванням пацієнтів.

В обох дослідженнях пацієнти одержували перорально 3-(4-хлорфеніл)пропіл-3-піперидинопропіловий ефір у дозі 40 мг один раз на добу протягом 3 діб та 7 діб.

В обох дослідженнях визначалися характеристики денної сонливості згідно з тестом Епсуорта або за даними про частоту нападів дрімоти або засинань у денний час. Зменшення середнього показника денної сонливості досягало 50%.