



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **69 449** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 295/08, 295/12, 295/14,**
307/14, 307/52, 401/04, A 61K
31/495, A 61P 37/00

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2001107287, 23.03.2000

(24) Дата начала действия патента: 15.09.2004

(30) Приоритет: 26.03.1999 US 60/126,521

(46) Дата публикации: 15.09.2004

(86) Заявка РСТ:
РСТ/BE00/00026, 20000323

(72) Изобретатель:

Скеннел Ральф, US,
Шателен Пьер, BE,
Той-Пелмер Анна, US,
Диффердинг Эдмон, BE,
Эллис Джеймс, US,
Лассуа Мари-Агнес, BE,
Янг Мишель, US,
Кей Ксьенг, US,
Хуссейн Сайат, US,
Гривел Гармит, US,
Левис Тимоти, US

(73) Патентовладелец:

УСБ, С.А., BE

(54) СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АСТМЫ, АЛЛЕРГИИ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение охватывает 1,4-замещенные пиперазины, 1,4-замещенные пиперидины и 1-замещенные 4-алкилиденилпиперидины. Соединения согласно настоящему изобретению представляют собой молекулы двойного действия, которые обладают как способностью ингибировать лейкотриен, так и антигистаминергическими свойствами.

Соединения согласно настоящему изобретению могут применяться в лечении состояний, в которых, как считается, принимает участие гистаминный и/или лейкотриеновый компонент. К таким состояниям относятся астма, сезонный и хронический аллергический ринит, синусит, конъюнктивит, пищевая аллергия, скомброидное

отравление, псориаз, крапивница, чесотка, экзема, ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника, хроническое закупоривание легких, тромбоз и отит. Предлагаются также способы лечения астмы и ринита путем введения больному эффективного для послабления астмы и ринита количества этих соединений.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2004, N 9, 15.09.2004. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **69 449** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07D 295/08, 295/12,**
295/14, 307/14, 307/52, 401/04,
A 61K 31/495, A 61P 37/00

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2001107287, 23.03.2000

(24) Effective date for property rights: 15.09.2004

(30) Priority: 26.03.1999 US 60/126,521

(46) Publication date: 15.09.2004

(86) PCT application:
PCT/BE00/00026, 20000323

(72) Inventor:
SCANNEL Ralph, US,
CHATELAIN Pierre, BE,
TOY-PALMER Anna, US,
Differding Edmond, BE,
Ellis James, US,
LASSOIE Marie-Agnes, BE,
YOUNG Michelle, US,
CAI Xiong, US,
HUSSOIN Sajjat, US,
GREWAL Gurmit, US,
Lewis Timothy, US

(73) Proprietor:
UCB, S.A., BE

(54) **COMPOUNDS AND METHODS FOR TREATING ASTHMA, ALLERGY AND INFLAMMATORY DISORDERS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION**

(57) Abstract:

The present invention provides 1,4 substituted piperazines, 1,4 substituted piperidines, and 1-substituted,4-alkylidenyl piperidines compounds. The compounds of the invention are dual acting molecules having both leukotriene inhibition properties as well as antihistaminergic properties. The compounds of the invention are useful for treating conditions in which there is likely to be a histamine and/or leukotriene component. These conditions include preferably asthma, seasonal and perennial allergic rhinitis, sinusitis, conjunctivitis, food allergy, scombroid poisoning, psoriasis,

urticaria, pruritus, eczema, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, chronic obstructive pulmonary disease, thrombotic disease and otitis media. Also provided are methods of treating asthma and rhinitis by administering an effective asthma and rhinitis-relieving amount of the compounds to a subject in need thereof.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2004, N 9, 15.09.2004. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 6 9 4 4 9 C 2

U A 6 9 4 4 9 C 2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **69 449** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 295/08, 295/12, 295/14,**
307/14, 307/52, 401/04, A 61K
31/495, A 61P 37/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2001107287, 23.03.2000

(24) Дата набуття чинності: 15.09.2004

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 26.03.1999 US 60/126,521

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.09.2004

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
PCT/BE00/00026, 20000323

(72) Винахідник(и):

Скеннел Ральф , US,
Шателен П'єр , BE,
Той-Пелмер Анна , US,
Діффердінг Едмон , BE,
Елліс Джеймс , US,
Лассуа Марі-Агнес , BE,
Янг Мішель , US,
Кей Ксьонг , US,
Хуссейн Сайат , US,
Гривел Гарміт , US,
Левіс Тімоті , US

(73) Власник(и):

УСБ, С.А., BE

(54) СПОЛУКИ І СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ АСТМИ, АЛЕРГІЇ І ЗАПАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

(57) Реферат:

Даний винахід охоплює 1,4-заміщені піперазини, 1,4-заміщені піперидини і 1-заміщені 4-алкіліденілпіперидини. Сполуки за даним винаходом являють собою молекули подвійної дії, які володіють як здатністю інгібувати лейкотриєн, так і антигістамінергічними властивостями. Сполуки за даним винаходом можуть застосовуватися у лікуванні станів, у яких, як вважається, бере участь гістамінний і/або

лейкотриєновий компонент. До таких станів належать астма, сезонний і хронічний алергічний риніт, синусит, кон'юнктивіт, харчова алергія, скомброїдне отруєння, псоріаз, кропивниця, свербіж, екзема, ревматоїдний артрит, запальне захворювання кишечника, хронічне закупорювання легень, тромбоз і отит. Пропонуються також способи лікування астми і риніту шляхом уведення хворому ефективної щодо послаблення астми і риніту кількості цих сполук.

У А 6 9 4 4 9 C 2

У А 6 9 4 4 9 C 2

Опис винаходу

Лейкотриєни є ефективними місцевими медіаторами, які відіграють головну роль у запальних і алергічних реакціях, включаючи артрит, астму, псоріаз і тромбоз. Лейкотриєни являють собою лінійні ейкозаноїди, що утворюються шляхом окислювання арахідонової кислоти за допомогою ліпоксигеназ. Арахідонова кислота окислюється за допомогою 5-ліпоксигенази й у результаті перетворюється на лейкотриєни А₄, В₄, С₄, D₄ або Е₄. 15-Ліпоксигеназа відповідає за перетворення арахідонової кислоти на різноманітні біологічно активні метаболіти, включаючи 15-гідрокси-5,8,11,13-ейкозатетраєнову кислоту (15-НЕТЕ). Обидва ці медіатори пов'язані з патогенезом захворювань дихальних шляхів і таких алергічних захворювань, як астма, беручи участь у бронхостенозі, секреції слизу і міграції еозинофілів. Відомо, що суміш з одним і більше таких лейкотриєнів є сильним бронхоспастичним засобом. Так, було показано, що лейкотриєни відіграють важливу роль у патології астми. Незаперечний доказ ролі лейкотриєнів при астмі був одержаний в декількох основоположних клінічних випробуваннях, котрі показали, що уведені пероральним шляхом інгібітори 5-ліпоксигенази (5-LO) (або антагоністи LTD₄-рецептора) діють на хворих астмою безумовно у цілющий спосіб. Ця дія включала у себе також поліпшення при застосуванні класичних засобів астмотерапії, таких, як бета-агоністи і кортикостероїди.

Із рівня техніки добре відомо, що деякі гідроксисечовино- і гідроксамідозаміщені ароматичні сполуки можуть діяти як 5-LO-інгібітори. Наприклад, у міжнародних заявках WO 92/09567 і WO 92/09566 наведений великий перелік сполук N-гідроксисечовини і гідроксамової кислоти, застосованих в якості інгібіторів ферменту ліпоксигенази.

Було встановлено, що гістамін бере участь у процесі запалення в цілому. Добре відомо, що антигістамінні препарати є найбільш ефективними у контролюванні алергії. Крім того, вважається, що гістамін має зв'язок із астмою. Наприклад, відомо, що як гістамін, так і цистеїніллейкотриєни (cLT) є ключовими медіаторами для тону дихальних шляхів. Клінічні дослідження показали, що комбіноване лікування дванадцяти хворих на астму за допомогою антагоніста cLT-рецептора й антигістамінного засобу послабляє ранні астматичні реакції (EAR) і пізні астматичні реакції (LAR) у значно більшому ступені, ніж за допомогою будь-якого з них, узятим поодиноці [A. Roquet, et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med, 155, 1856 (1997)]. Це свідчить про участь гістаміну в астматичних розладах.

З численних публікацій добре відомо, що деякі [біс(заміщений і/або незаміщений арил) метил- і метилен]-1-піперидинільні сполуки мають антигістамінергічну активність. Наприклад, в патентах США №№ 4,810,713 і 4,950,674 (автори Yanni et al.) описані [[біс(арил)метил- або метилен]-1-піперидиніл]-алкоксіарильні і -гетероарильні сполуки, застосовувані для лікування алергічних явищ, включаючи астму і риніт. В патенті США № 5,070,087 (автори Teng et al.) описані [біс(арил)метил- і метилен]-N-[(феноксі і фенілтіо)алкіл]піперидини, застосовувані для кількісної оцінки дії гістаміну при алергії.

В інших роботах показане застосування [біс(арил)метил]піперазин-1-ільних сполук у якості протиастматичних і протиалергічних засобів, що інгібують виділення лейкотриєнів, [наприклад, патент Японії №97077754]. У патенті США №4,525,358 показане застосування 2-[4-(дифенілметил)-1-піперазиніл]оцтової кислоти та її амідів у якості протиалергічних, протиспазматичних і антигістамінних агентів. В патенті Японії №7138230 описане застосування похідних 4-аралкіл-1-піперазиніл-ненасичених карбонових кислот у якості протиалергічних агентів для лікування, наприклад, астми і риніту. У міжнародній заявці WO 97/23466 описане одержання N-діарилметилпіперазинів, застосовуваних у якості анальгетиків.

Але ніде в рівні техніки не згадується, не передбачається і не розглядається комбінування 5-LO- або 15-LO-інгібуючих функціональних властивостей складових гідроксисечовини з антигістамінергічними властивостями [біс(заміщений і/або незаміщений арил) метил- і метилен]-1-піперидинільних або -1-піперазинільних фрагментів у єдиному цілому, яке дає сполуку, що володіє подвійною функцією - як протигістамінною, так і як інгібітора 5-LO/15-LO.

Даним винаходом охоплюються нові сполуки подвійної дії, що володіють як ліпоксигеназу-інгібуючими, так і протигістамінергічними властивостями. У кращому варіанті здійснення винаходу кожна із запропонованих нових сполук діє як інгібітор 5-LO і/або 15-LO і як антагоніст рецептора гістаміну H₁.

Сполуки за даним винаходом можуть застосовуватися у лікуванні станів, у яких бере участь гістамінний або лейкотриєновий компонент. До числа таких станів входять, переважно, астма, сезонний або хронічний алергічний риніт, синусит, кон'юнктивіт, харчова алергія, скомброїдне отруєння, псоріаз, кропивниця, свербіж, екзема, ревматоїдний артрит, запальні кишкові захворювання, хронічна обструкція легень, тромбоз і отит. Відповідно до цього, винаходом також передбачаються фармацевтичні композиції, що містять запропоновані сполуки, а також способи лікування астми і риніту за допомогою цих фармацевтичних композицій.

Сполуки, подані у даному опису, можна використовувати також для вивчення біологічних шляхів, що включають як лейкотриєни, так і гістамін, і зокрема, для подальшого, поглибленого дослідження ролі гістаміну в бронхостенозі.

Стислий опис рисунків

На Фіг.1 подана схема синтезу сполуки 1.

На Фіг.2 подана схема синтезу сполуки 12.

На Фіг.3 подана схема синтезу сполуки 17.

На Фіг.4 подана схема синтезу сполук 35 і 36.

На Фіг.5 подана схема синтезу сполуки 37.

На Фіг.6 подана схема синтезу сполуки 80.

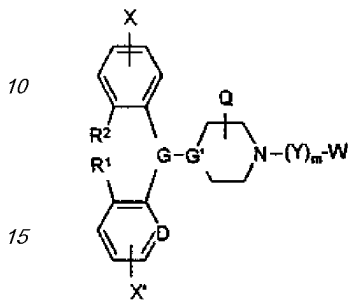
На Фіг.7 подана схема синтезу сполуки 32.

На Фіг.8 подана схема синтезу сполуки 46.

На Фіг.9 подана схема синтезу сполуки 27.

Сполуки

В одному зі своїх аспектів даний винахід пропонує сполуки за формулою I, включаючи геометричні ізомери, енантіомери, діастереомери, рацемати та їх фармацевтично прийнятні солі:

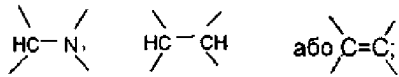


I

де

X і X' незалежно один від одного означають водень, галоген, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, трифторметил або $-(Y)_m-W'$;

G і G' разом утворюють



D означає $-CH=$ або $=N-$;

R¹ і R² незалежно один від одного означають водень або разом означають $-(CH_2)_n-$, де n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

m і m' незалежно один від одного дорівнюють 0 або 1;

Y і Y' означають $-L^1-$ або $-L^2-V(Z)_t-L^3$, де t дорівнює 0 або 1;

L¹ означає алкілен, алкенілен або одне із зазначених вище, де одна або більше метиленових груп заміщені на $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(Q)-$ або $-N(R^3)-$;

L² означає: (а) алкілен, алкенілен, алкінілен або одне із зазначених вище, де одна або більше метиленових груп заміщені на $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(Q')-$ або $-N(R^4)-$; або (б) $-L^4-C(O)-N(Q')-$ або $-L^4(Q')-$; або (в) простий зв'язок;

L³ означає: (а) алкілен, алкенілен, алкінілен або одне із зазначених вище, де одна або більше метиленових груп заміщені на $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(Q'')$ або $-N(R^5)-$; або (б) простий зв'язок;

L⁴ означає: (а) алкілен, алкенілен або алкінілен, або одне із зазначених вище, де одна або більше метиленових груп заміщені на $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(Q''')$ або $-N(R_5)-$; або (б) простий зв'язок;

V означає: (а) двовалентний арен, двовалентний гетероарен або двовалентний насичений гетероцикл, коли t дорівнює 0; або (б) тривалентний арен чи тривалентний гетероарен, коли t дорівнює 1;

Q, Q' і Q'' незалежно один від одного означають водень, $AC(O)OR^6$ або $AC(O)NR^6R^7$;

W і W' незалежно один від одного означають $-N(OM)C(O)N(R^8)R^9$, $N(R^8)C(O)N(OM)R^9$, $-N(OM)C(O)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$ або $-C(O)OR^8$ за умови, що принаймні один із W і W' є $N(OM)C(O)N(R^8)R^9$, $-N(R^8)C(O)N(OM)R^9$ або $-N(OM)C(O)R^8$;

Z означає $-A''N(OM)C(O)N(R^{10})R^{11}$, $-A''N(R^{10})C(O)N(OM)R^{11}$, $-A''N(OM)C(O)R^{11}$, $-A'C(O)N(OM)R^{11}$, $-A'C(O)NR^{10}R^{11}$, $-A'C(O)OR^{10}$, галоген, CH_3 , NR^3R^4 , $NR^3C(O)R^4$, NO_2 , CN , CF_3 , $S(O)_2NR^3R^4$, $S(O)_2R^3$, SR^3 або $S(O)R^3$;

A, A' і A'' незалежно один від одного означають простий зв'язок, алкілен, алкенілен, алкінілен, ілоалкіларил, ілоарилалкіл або ділоалкіларен або одне із зазначених вище, де одна або більше метиленових груп заміщені на $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$ або $-S(O)_2-$ і/або один або більше метиліденових залишків заміщені на $=N-$;

M і M' незалежно один від одного означають водень, фармацевтично прийнятний катіон або розщеплювану в процесі метаболізму групу; і

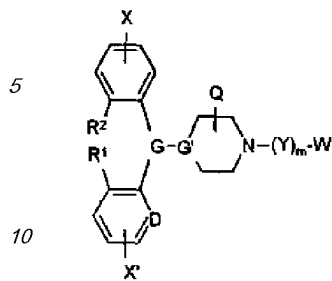
R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ і R¹¹ незалежно один від одного означають водень, алкіл, алкеніл, алкініл, арил, арилалкіл, алкіларил, алкіларилалкіл або одне із зазначених вище, де одна або більше метиленових груп заміщені на $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$ або $-S(O)_2-$ і/або один або більше метиліденових залишків заміщені на $=N-$,

за умови, що на відміну від атомів кисню, пов'язаних із сіркою в $-S(O)-$ і $-S(O)_2-$, коли одна або більше метиленових груп заміщені на $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$ або $-S(O)_2-$ і коли один або більше метиліденових залишків заміщені на $=N-$, таке заміщення не відбувається в двох гетероатомах, ковалентно зв'язаних один з одним;

і крім того, за умови, що коли m означає 0, а W не означає $-C(O)NR^8R^9$ або $-C(O)OR^8$,

і крім того, за умови, що в заміщувачі $-AC(O)OR^6$ R⁶ не може означати водень, коли A означає простий зв'язок.

Кращими сполуками згідно з даним винаходом є сполуки за формулою I':

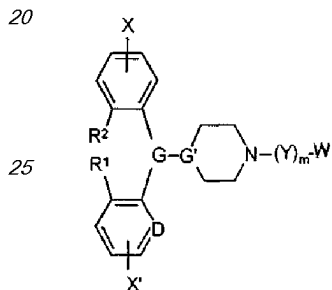


I'

15 і геометричні ізомери, енантіомери, діастереомери і їх фармацевтично прийнятні солі, де кожне з перемінних має описане вище значення, за винятком того, що: X і X' незалежно один від одного означають водень, галоген, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси або трифторметил; і

W означає -N(OM)C(O)N(R⁸)R⁹, -N(R⁸)C(O)N(OM)R⁹ або -N(OM)C(O)R⁸.

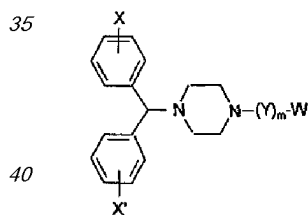
В іншому кращому варіанті здійснення винаходу запропоновані сполуки, що визначаються формулою I'':



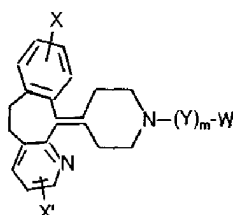
I''

і їх геометричні ізомери, енантіомери, діастереомери і фармацевтично прийнятні солі, де кожна зі змінних має вищевказане значення.

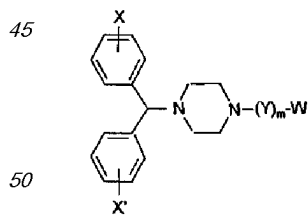
В інших кращих варіантах винаходу сполуки за формулою I визначаються формулами II і III:



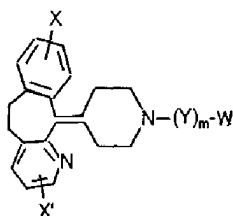
II



III



II



III

55 і їх геометричні ізомери, енантіомери, діастереомери і фармацевтично прийнятні солі, де кожна зі змінних має вищевказане значення.

Ще кращими варіантами сполук за формулами II і III і їх геометричними ізомерами, енантіомерами, діастереомерами і фармацевтично прийнятними солями є такі, у котрих змінні мають значення, наведені вище, за винятком тих, де:

- 60
1. X означає -Cl, X' означає водень, m означає 1 і W означає -N(OH)C(O)NH₂;
 2. X означає -Cl, X' означає водень, m означає 1, Y означає -L¹-, де L¹ означає алкінілен, ілоалкокси або ілоалкоксилалкіл;
 3. X означає -Cl, X' означає водень, m означає 1, Y означає -L²-V(Z)_t-L³-, t означає 0, V означає 1,4-фенілен або 1,3-фенілен, L² означає ілоалкокси і L³ означає алкілен, алкенілен або алкінілен;
 4. X означає -Cl, X' означає водень, m означає 1, Y означає -L²-V(Z)_t-L³-, t означає 0, V означає 2,5-фурилен, L² означає алкілен і L³ означає алкілен, алкенілен або алкінілен; або
- 65

5. X означає -Cl, X' означає водень, m означає 1, Y означає -L²-V(Z)_t-L³, t означає 1, L² означає ілоалкокси, V означає тривалентний гетероарен, Z означає -A'C(O)NR¹⁰R¹¹ або -A'C(O)OR¹⁰ і W означає -N(OH)C(O)NH₂;

6. X і X' означають F, m означає 1, Y означає -L²-V(Z)_t-L³, t означає 0, V означає 1,4-фенілен або 1,3-фенілен, L² означає ілоалкокси і L³ означає алкілен, алкенілен або алкінілен.

Запропоновані даним винаходом сполуки перелічені нижче в Табл.1.

Таблиця 1

№ сполуки	Структура	Стереометрія	Сіль	Точка плавлення	Маса (MS)	LOGP	Назва
10 1		Хіральна R				3,07	N-((4-(2-(4-((1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)етокси)феніл)метил)аміно-N-гідроксіамід
15 2		Хіральна R				2,72	N-((4-(2-(4-((1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)етокси)феніл)метил)амінокарбоніламіноаміоат
20 3		Хіральна R				3,62	N-((4-(3-(4-((1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)проп-1-ініл)феніл)метил)аміно-N-гідроксіамід
20 4		Хіральна R				3,27	N-((4-(3-(4-((1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)проп-1-ініл)феніл)метил)амінокарбоніламіноаміоат
25 5		Хіральна R				3,18	N-((3-(2-(4-((1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)етокси)феніл)метил)аміно-N-гідроксіамід
25 6		Хіральна R				2,82	N-((3-(2-(4-((1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)етокси)феніл)метил)амінокарбоніламіноаміоат

№ сполуки	Структура	Стереометрія	Сіль	Точка плавлення	Маса (MS)	LOGP	Назва
30 7		Хіральна R				3,08	N-((2-(2-(4-((1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)етокси)феніл)метил)аміно-N-гідроксіамід
35 8		Хіральна R				3,62	N-((3-(3-(4-((1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)проп-1-ініл)феніл)метил)аміно-N-гідроксіамід
40 9		Хіральна R				1,76	N-(4-(4-((1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)бут-2-ініл)аміно-N-гідроксіамід
45 10						3,65	аміно-N-(4-[4-8-хлор(5,6-дигідробензо[г]піридино-[2,3-b][7]анулен-11-іл)феніл)піперидил)бут-2-ініл)-N-гідроксіамід
50 11		Рацемат				3,18	аміно-N-((4-(2-(4-[біс(4-фторфеніл)-метил)піперазиніл]етокси)феніл)етил)-N-гідроксіамід
55 12		Хіральна R			533,3	4,19	N-(4-(4-(2-(4-((1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)етокси)феніл)бут-3-ініл)аміно-N-гідроксіамід

U A 6 9 4 4 9 C 2

U A 6 9 4 4 9 C 2

№ сполуки	Структура	Стереометрія	Сіль	Точка плавлення	Маса (MS)	LOGP	Назва
13		Хіральна R				3,98	N-([4-(3-(4-((1R)(4-хлорфеніл)фенілметил)піперазиніл)пропіл)феніл]метил)аміно-N-гідроксіамід
14		Рацемат				1,65	трет-бутил-2-(2-[4-((4-((аміногідроксикарбоніламіно)метил)феніл)фенілметил)піперазиніл]етоксі)ацетат
15		Рацемат				2,77	трет-бутил-2-(2-[4-((4-((аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-ініл)феніл)фенілметил)піперазиніл]етоксі)ацетат
16						1,33	аміно-N-(4-(4-(біс(4-фторфеніл)метил)піперазиніл)бут-2-ініл)-N-гідроксіамід
17		Хіральна R		148-150	536,64	4,55	N-(4-[4-(2-(4-((1R)(4-хлорфеніл)фенілметил)піперазиніл)етоксі)феніл]бутил)аміно-N-гідроксіамід
18		Рацемат				1,05	аміно-N-[2-(2-[4-((4-хлорфеніл)фенілметил)піперазиніл]етоксі)етил]-N-гідроксіамід
19		Хіральна R				2,37	N-4-(4-((1R)(4-хлорфеніл)фенілметил)піперазиніл)бутил)аміно-N-гідроксіамід

№ сполуки	Структура	Стереометрія	Сіль	Точка плавлення	Маса (MS)	LOGP	Назва
20		Рацемат	2HCl			-0,04	2-(2-[4-((4-((аміногідроксикарбоніламіно)метил)феніл)фенілметил)піперазиніл]етоксі)оцтова кислота
21		Рацемат	2HCl			1,08	2-(2-[4-((4-((аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-ініл)феніл)фенілметил)піперазиніл]етоксі)оцтова кислота
22		Хіральна R				1,34	N-[2-(2-[4-((1R)(4-хлорфеніл)фенілметил)піперазиніл]етоксі)етил]аміно-N-гідроксіамід
23		Хіральна R			533,2	4,19	N-(4-[3-(2-(4-((1R)(4-хлорфеніл)фенілметил)піперазиніл]етоксі)феніл]бут-3-ініл)аміно-N-гідроксіамід
24		Хіральна R			509,2	3,82	N-((3-(2-[4-((1R)(4-хлорфеніл)фенілметил)піперазиніл]етоксі)феніл)метил)(метил(гідроксіаміно))карбоксіамід
25		Хіральна S				1,34	N-[2-(2-[4-((1S)(4-хлорфеніл)фенілметил)піперазиніл]етоксі)етил]аміно-N-гідроксіамід

5

№ сполуки	Структура	Стереометрія	Сіль	Точка плавлення	Маса (MS)	LOGP	Назва
26		Хіральна R			455	2,44	N-([5-((4-((1R)-4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)метил](2-фурил)]метил)аміно-N-гідроксіамід
27		Хіральна R			493,2	3,45	N-([4-[5-((4-((1R)-4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)метил](2-фурил)]бут-3-ініл)аміно-N-гідроксіамід
28		Рацемат	2TFA		480,2	1,08	2-(2-[4-((4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-ініл)феніл)фенілметил]піперазиніл)етокси]оцтова кислота
29		Рацемат	2TFA		442,2	-0,04	2-(2-[4-((4-((аміногідроксикарбоніламіно)метил)феніл)фенілметил)піперазиніл]етокси]оцтова кислота
30					503,4	3,93	аміно-N-[4-(3-(2-[4-дифенілметил]піперазиніл)етокси)феніл]бутил]-N-гідроксіамід
31		Хіральна R			537,1	4,64	N-[4-[3-(2-[4-((1R)-4-хлорфеніл)-фенілметил]піперазиніл)етокси]феніл]бутил)аміно-N-гідроксіамід

25

30

№ сполуки	Структура	Стереометрія	Сіль	Точка плавлення	Маса (MS)	LOGP	Назва
32					557,14	6,08	аміно-N-[4-(4-(2-[4-(8-хлор(5,6-дигідробензо[б]піридино[2,3-б][7]анулен-11-ілден)піперидил]етокси)феніл]бут-3-ініл)-N-гідроксіамід
33		Суміш			493,2	3,48	N-[3-[5-((4-((1R)-4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)метил](2-фурил)]-1-метилпроп-2-ініл)аміно-N-гідроксіамід
34					494	3,03	аміно-N-[4-[5-((4-((біс(4-фторфеніл)-метил)піперазиніл)метил)(2-фурил)]бут-3-ініл)-N-гідроксіамід
35		Хіральна R		156-158	575,45	3,14	2-(2-[4-((1R)-4-хлорфеніл)-фенілметил]піперазиніл)етокси]-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-ініл]бензамід
36		Хіральна R			591,1	4,33	метил 2-(2-[4-((1R)-4-хлорфеніл)-фенілметил]піперазиніл)етокси]-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-ініл]бензоат
37		Хіральна R			577,1	3,89	2-[2-[4-((1R)-4-хлорфеніл)-фенілметил]піперазиніл)етокси]-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-ініл]бензойна кислота

50

55

60

65

У А 6 9 4 4 9 С 2

У А 6 9 4 4 9 С 2

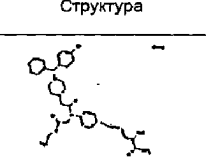
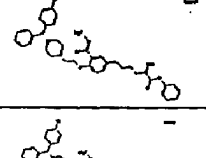
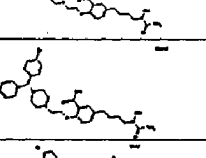
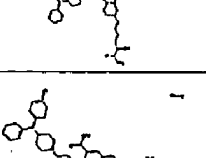
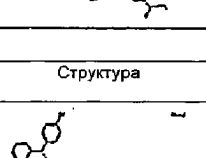
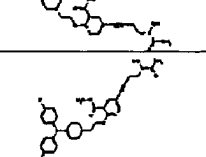
5

10

15

20

25

№ сполуки	Структура	Стереометрія	Сіль	Точка плавлення	Маса (MS)	LOGP	Назва
38		Хіральна R			616,1	3,64	етил 2-(2-(4-((1R)-4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)-N-(4-[4-аміногідроксикарбоніламіно]бут-1-ініл)феніл]ацетиламіно]ацетат
39		Хіральна R			672,1	7,37	метил 2-(2-(4-((1R)-4-хлорфеніл)(феніл)метил)-1-піперазиніл)етокси)-5-[4-гідрокси(феноксикарбоніл)аміно]бутил]бензоат
40		Хіральна R			595,2	4,83	метил 2-(2-(4-((1R)-4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)етокси)-5-[4-аміногідроксикарбоніламіно]бутил]бензоат
41		Хіральна R			581,2	4,39	2-(2-(4-((1R)-4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)етокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бутил]бензойна кислота
42		Хіральна R			580,2	3,64	2-(2-(4-((1R)-4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)етокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бутил]бензамід
43		Хіральна R	2 HCl		581,2	4,39	2-(2-(4-((1R)-4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)етокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бутил]бензойна кислота

30

35

40

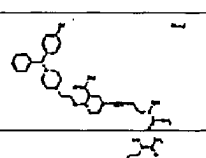
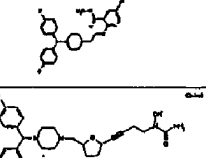
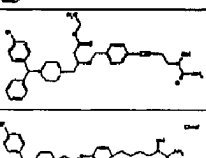
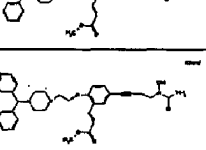


45

50

55

60

65

№ сполуки	Структура	Стереометрія	Сіль	Точка плавлення	Маса (MS)	LOGP	Назва
44		Хіральна R	2HCl		577	3,89	2-(2-(4-((1R)-4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)етокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-ініл]бензойна кислота
45					593,3	3,91	метил-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-ініл]-2-(2-(4-[біс(4-фторфеніл)-метил]піперазиніл)етокси]бензоат
46		Хіральна R			497	2,75	N-(4-[5-((4-((1R)-4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)метил](2S,5S)оксолан-2-іл)бут-3-ініл)аміно-N-гідроксіамід
47		Суміш			633	4,8	етил-3-((4-(4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-ініл)феніл)метил)аміно-4-(4-(4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл]бутаноат
48		Хіральна R			621,2	4,97	метил (2E)-3-[2-(2-(4-((1R)-4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)етокси]-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бутил]феніл]проп-2-еноат
49		Хіральна R			617,1	4,63	метил (2E)-3-[2-(2-(4-((1R)-4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)етокси]-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-ініл]феніл]проп-2-еноат

УД 69449 С2

УА 69449 С2

№ сполуки	Структура	Стереометрія	Сіль	Точка плавлення	Маса (MS)	LOGP	Назва
62		Хіральна R		153-155	589,21	3,49	2-(3-(4-((1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)пропокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-ініл]бензамід
63		Хіральна R			590,06	3,65	2-(2-(4-((1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)етокси)-5-[5-(аміногідроксикарбоніламіно)лент-1-ініл]бензамід
64		Хіральна R	2HCl	208	576,2	3,14	2-(2-(4-((1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)етокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-ініл]бензамід
65		Хіральна R				5,34	N-(4-[4-(2-(4-((1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)етокси)-3-(трифторметил)феніл]бут-3-ініл)аміно-N-гідроксіамід
66		Хіральна R	2HCl		600,36	5,34	N-(4-[4-(2-(4-((1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)етокси)-3-(трифторметил)феніл]бут-3-ініл)аміно-N-гідроксіамід
67		Хіральна R			557,5	4,1	N-(4-[4-(2-(4-((1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)етокси)-3-ціанофеніл]бут-3-ініл)аміно-N-гідроксіамід

№ сполуки	Структура	Стереометрія	Сіль	Точка плавлення	Маса (MS)	LOGP	Назва
68		Хіральна R			560,59	5,05	N-(4-[4-(4-(4-((1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)бутокси)феніл]бут-3-ініл)аміно-N-гідроксіамід
69		Хіральна R			561,57	2,63	2-(2-(4-((1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)етокси)-5-[3-(аміногідроксикарбоніламіно)проп-1-ініл]бензамід
70		Хіральна R			564,56	5,41	N-(4-[4-(4-(4-((1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)бутокси)феніл]бутил)аміно-N-гідроксіамід
71		Хіральна R			604,56	5,84	N-(4-[4-(2-(4-((1S)(4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)етокси)-3-(трифторметил)феніл]бутил)аміно-N-гідроксіамід
72		Хіральна R	2HCl		604,44	5,84	N-(4-[4-(2-(4-((1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил)піперазиніл)етокси)-3-(трифторметил)феніл]бутил)аміно-N-гідроксіамід
73						6,95	аміно-N-[4-(4-[4-(4-(8-хлор(5,6-дигідробензо[г]пиридино[2,3-б][7]анулен-11-ілден)піперидил]бутокси)феніл]бут-3-ініл)-N-гідроксіамід

№ сполуки	Структура	Стереометрія	Сіль	Точка плавлення	Маса (MS)	LOGP	Назва
74						7,31	аміно-N-[4-(4-[4-(8-хлор(5,6-дигідробензо[і]піридино[2,3-б][7]анулен-11-ілден)піперидил]бутоксифеніл)бутил]-N-гідроксіамід
75		Хіральна R			561,57	5,4	N-[4-(4-(2-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил]піперазиніл]етокси)феніл)бут-3-іл]етокси-N-гідроксикарбоксамід
76		Хіральна R	2HCl	121-123	564,64	5,41	N-[4-(4-(4-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил]піперазиніл]бутоксифеніл)бутил)аміно-N-гідроксіамід
77		Хіральна R		90-95	589,45	3,19	N-[2-(2-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил]піперазиніл]етокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-іл]феніл]ацетамід
78		Хіральна R	2HCl	400	589,7	3,19	N-[2-(2-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил]піперазиніл]етокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-іл]феніл]ацетамід
79		Хіральна R		60-65	550,49	4,9	N-[4-(4-(3-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил]піперазиніл]пропокси)феніл)бутил)аміно-N-гідроксіамід

№ сполуки	Структура	Стереометрія	Сіль	Точка плавлення	Маса (MS)	LOGP	Назва
80				64-68	562,5	4,83	аміно-N-[4-(4-[4-(4-біс(4-фторфеніл)-метил]піперазиніл]бутоксифеніл)бут-3-іл]-N-гідроксіамід
81		Хіральна (R,R,R)		42	496,57	4,39	N-[4-[(2R)-5-[(4-[(1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил]піперазиніл]метил)оксолан-2-іл]бут-3-іл]аміно-N-гідроксіамід
82		Хіральна R		52-90	536,52	2,75	N-[3-[4-(3-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил]піперазиніл]пропокси)феніл]пропіл]аміно-N-гідроксіамід
83				78	549,1	4,12	аміно-N-[4-(4-[3-(4-біс(4-фторфеніл)-метил]піперазиніл]пропокси)феніл)бут-3-іл]-N-гідроксіамід
84		Хіральна R		123-125	594,3	4	2-(3-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил]піперазиніл]пропокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бутил]бензамід
85				138-140	582,5	3,22	5-[4-[(амінокарбоніл)(гідроксі)аміно]бутил]-2-(2-[4-біс(4-трифторфеніл)метил]-1-піперазиніл]етокси)бензамід
86				30-80	539,4	3,97	N-[3-[4-(3-[4-біс(4-фторфеніл)метил]-1-піперазиніл]пропокси)феніл]пропіл]-N-гідроксісечовина

№ сполуки	Структура	Стереометрія	Сіль	Точка плавлення	Маса (MS)	LOGP	Назва
87				65-70	580,1	3,74	N-(4-{4-(2-{4-[бис(4-фторфеніл)-метил]-1-піперазиніл)етокси}-2-нітрофеніл]-3-бутиніл)-N-гідроксисечовина
88				140-415	539,2	4,12	N-(4-{4-(2-{4-[бис(4-фторфеніл)метил]-1-піперазиніл)етокси}феніл)бутил)-N-гідроксисечовина
89		Хіральна R	Фумарат	162-165	576,2	3,14	5-(4-[(амінокарбоніл)(гідроксі)аміно]-1-бутиніл)-2-(2-{4-[(R)-(4-хлорфеніл)(феніл)метил]-1-піперазиніл)етокси}бензамід
90		Хіральна R		70-75	577,9	4,17	N-(4-{4-(2-{4-[(R)-(4-хлорфеніл)(феніл)метил]-1-піперазиніл)етокси}-2-нітрофеніл]-3-бутиніл)-N-гідроксисечовина
91		Хіральна R	Малеат	169-172	576,2	3,14	5-(4-[(амінокарбоніл)(гідроксі)аміно]-1-бутиніл)-2-(2-{4-[(R)-(4-хлорфеніл)(феніл)метил]-1-піперазиніл)етокси}бензамід
92		Хіральна R	L-тарtrat	155-158	576,2	3,14	5-(4-[(амінокарбоніл)(гідроксі)аміно]-1-бутиніл)-2-(2-{4-[(R)-(4-хлорфеніл)(феніл)метил]-1-піперазиніл)етокси}бензамід

№ сполуки	Структура	Стереометрія	Сіль	Точка плавлення	Маса (MS)	LOGP	Назва
93		Хіральна R	Цитрат	153-156	576	3,14	5-(4-[(амінокарбоніл)(гідроксі)аміно]-1-бутиніл)-2-(2-{4-[(R)-(4-хлорфеніл)(феніл)метил]-1-піперазиніл)етокси}бензамід
94		Хіральна R		64-66	538	4,39	N-(3-[4-(3-{4-[(R)-(4-хлорфеніл)(феніл)метил]-1-піперазиніл)пропіл]фенокси]пропіл)-N-гідроксисечовина
95		Хіральна R		127-130	557	4,44	N-(4-{4-[(4-{4-[(R)-(4-хлорфеніл)(феніл)метил]-1-піперазиніл)-2-бутиніл]окси}феніл]-3-бутиніл)-N-гідроксисечовина

Кращі сполуки за даним винаходом перераховані в Таблиці 1.

Ще кращими є такі сполуки:

- N-{{4-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил]піперазиніл)етокси}феніл)метил}аміно-N-гідроксіамід,
- N-{{3-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл)етокси}феніл)метил}аміно-N-гідроксіамід,
- аміно-N-{{4-(2-{4-[бис(4-фторфеніл)метил]піперазиніл)етокси}феніл)етил}-N-гідроксіамід,
- N-{{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл)етокси}феніл)бут-3-ініл}аміно-N-гідроксіамід,
- N-{{4-[3-(4-[(1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил]піперазиніл)пропіл]феніл)метил}аміно-N-гідроксіамід,
- N-{{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл)етокси}феніл)бутил}аміно-N-гідроксіамід,
- N-{{4-[3-(2-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл)етокси}феніл)бут-3-ініл}аміно-N-гідроксіамід,
- N-{{3-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл)етокси}-феніл)метил}(метил(гідроксіаміно))карбоксіамід,
- N-{{4-[3-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл)етокси}феніл)бутил}аміно-N-гідроксіамід,
- аміно-N-{{4-(4-(2-[4-(8-хлор(5,6-дигідробензо[*f*]піридино[2,3-*b*][7]анулен-11-іліден)піперидил)етокси}феніл)бут-3-ініл)-N-гідроксіамід,
- N-{{3-[5-{{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл)метил}(2-фурил)}-1-метилпроп-2-ініл}аміно-N-гідроксіамід,
- аміно-N-{{4-[5-{{4-[(бис(4-фторфеніл)-метил]піперазиніл)метил}(2-фурил)]бут-3-ініл}-N-гідроксіамід,
- 2-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл)етокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-ініл]бензамід,
- метил
- 2-[2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл)етокси]-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-ініл]-бензоат,
- 2-[2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл)етокси]-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-ініл]бензойна кислота,
- метил
- 2-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл)етокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бутил]-бензоат,
- 2-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]-піперазиніл)етокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бутил]бензойна кислота,
- 2-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл)етокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бутил]-бензамід,
- 2-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл)етокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бутил]бензойна

кислота,

2-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил]піперазиніл}етокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-ініл]бенз

ойна кислота,

метил 5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-ініл]-2-(2-{4-[біс(4-фторфеніл)метил]піперазиніл}етокси)бензоат,

N-{4-[5-{{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}метил}(2S,5S)оксолан-2-іл]бут-3-ініл}аміно-N-гідроксі

амід,

метил (2E)-3-[2-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)-5-[4(аміногідроксикарбоніламіно)-бутил]феніл]

проп-2-еноат,

метил

(2E)-3-[2-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-ініл]ф

еніл]проп-2-еноат,

5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-ініл]-2-(2-{4-[біс(4-фторфеніл)метил]піперазиніл}етокси)бензойна

кислота,

N-{4-[4-(3-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}пропокси)феніл]бут-3-ініл}аміно-N-гідроксіамід,

аміно-N-[4-(4-{2-[4-(8-хлор(5,6,11-тригідробензо[b]піридино[3,2-f][7]анулен-11-іл))піперидил}етокси)феніл]

бут-3-ініл]-N-гідроксіамід,

аміно-N-[4-(4-{3-[3-(8-хлор(5,6-дигідробензо[f]піридино[2,3-b][7]анулен-11-іліден)піперидил]пропокси)феніл]

)бут-3-ініл]-N-гідроксіамід,

(2E)-3-[2-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-ін

іл]феніл]проп-2-енова кислота,

N-{4-[3-((1E)-2-карбамоїлвініл)-4-(2{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)феніл]бут-3-ініл}ам

іно-N-гідроксіамід,

N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)-3-фторфеніл]бут-3-ініл}аміно-N-гідроксіамід,

5-[4(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-ініл]-2-(2-{4-[біс(4-фторфеніл)метил]піперазиніл}етокси)бензамід,

аміно-N-[4-[4-(2-{4-[(біс(4-фторфеніл)метил]піперазиніл}етокси)-3-фторфеніл]бут-3-ініл]-N-гідроксіамід,

5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-ініл]-2-(2-[4-(8-хлор(5,6-дигідробензо[f]піридино[2,3-b][7]анулен-11

-іліден)піперидил]етокси)бензамід,

2-(3-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}пропокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-ініл]бен

замід,

2-(2-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)-5-[5-(аміногідроксикарбоніламіно)пент-1-ініл]бенз

амід,

2-(2-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-ініл]бенза

мід,

N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)-3-(трифторметил)феніл]бут-3-ініл}аміно-N-гі

дроксіамід,

N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)-3-(трифторметил)феніл]бут-3-ініл}аміно-N-гі

дроксіамід,

N-[4-[4-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)-3-ціанофеніл]бут-3-ініл}аміно-N-гідроксіамід,

N-[4-[4-(4-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}бутоксифеніл]бут-3-ініл}аміно-N-гідроксіамід,

2-(2-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)-5-[3-(аміногідроксикарбоніламіно)проп-1-ініл]бенз

амід,

N-{4-[4-(4-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}бутоксифеніл]бутил}аміно-N-гідроксіамід,

N-[4-[4-(2-{4-[(1S)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)-3-(трифторметил)феніл]бутил}аміно-N-гідрок

сіамід,

N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)-3-(трифторметил)феніл]бутил}аміно-N-гідрок

сіамід,

аміно-N-[4-(4-{4-(8-хлор(5,6-дигідробензо[f]піридино[2,3-b][7]анулен-11-іліден))піперидил]бутоксифеніл

)бут-3-ініл]-N-гідроксіамід,

аміно-N-[4-(4-{4-[4-(8-хлор(5,6-дигідробензо[f]піридино[2,3-b][7]анулен-11-іліден)піперидил]бутоксифеніл]

бутил]-N-гідроксіамід,

N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)феніл]бут-3-ініл}етокси-N-гідроксикарбоксамід,

N-{4-[4-(4-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}бутоксифеніл]бутил}аміно-N-гідроксіамід,

N-[2-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-ініл]ф

еніл]-ацетамід,

N-[2-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-ініл]фе

ніл]ацетамід,

N-{4-[4-(3-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}пропокси)феніл]бутил}аміно-N-гідроксіамід,

аміно-N-[4-[4-(4-{4-[біс(4-фторфеніл)метил]піперазиніл}бутоксифеніл]бут-3-ініл]-N-гідроксіамід,

N-{3-[4-(3-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}пропокси)феніл]пропіл}аміно-N-гідроксіамід,

аміно-N-[4-[4-(3-{4-[біс(4-фторфеніл)метил]піперазиніл}пропокси)феніл]бут-3-ініл]-N-гідроксіамід,

2-(3-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}пропокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бутил]бензамід

,

5-[4-[(амінокарбоніл)(гідроксі)аміно]бутил]-2-(2-{4-[біс(4-фторфеніл)метил]-1-піперазиніл}етокси)бензамід,

N-{3-[4-(3-{4-[біс(4-фторфеніл)метил]-1-піперазиніл}пропокси)феніл]пропіл]-N-гідроксисечовина,

N-(4-[4-(2-[4-[біс(4-фторфеніл)метил]-1-піперазиніл]етокси)-2-нітрофеніл]-3-бутиніл]-N-гідроксисечовина,
 N-[4-[4-(2-[4-[біс(4-фторфеніл)метил]-1-піперазиніл]етокси)феніл]бутил]-N-гідроксисечовина,
 5-[4-[(амінокарбоніл)(гідроксі)аміно]-1-бутиніл]-2-(2-[4-[(R)-(4-хлорфеніл)(феніл)метил]-1-піперазиніл]ето
 5 кси)бензамід,
 N-(4-[4-(2-[4-[(R)-(4-хлорфеніл)(феніл)метил]-1-піперазиніл]етокси)-2-нітрофеніл]-3-бутиніл]-N-гідроксисеч
 овина,
 5-[4-[(амінокарбоніл)(гідроксі)аміно]-1-бутиніл]-2-(2-[4-[(R)-(4-хлорфеніл)(феніл)метил]-1-піперазиніл]еток
 си)бензамід,
 10 5-[4-[(амінокарбоніл)(гідроксі)аміно]-1-бутиніл]-2-(2-[4-[(R)-(4-хлорфеніл)(феніл)метил]-1-піперазиніл]ето
 кси)бензамід,
 5-[4-[(амінокарбоніл)(гідроксі)аміно]-1-бутиніл]-2-(2-[4-[(R)-(4-хлорфеніл)(феніл)метил]-1-піперазиніл]ето
 кси)бензамід,
 N-[3-[4-(3-[4-[(R)-(4-хлорфеніл)(феніл)метил]-1-піперазиніл]пропіл)феноксипропіл]-N-гідроксисечовина.
 15 Найкращими є сполуки
 N-[4-[4-(2-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл]етокси)феніл]бутил]аміно-N-гідроксіамід,
 аміно-N-[4-(4-[2-[4-(8-хлор(5,6-дигідробензо[*f*]піридино[2,3-*b*][7]анулен-11-іліден)піперидил]етокси)феніл]б
 ут-3-ініл]-*n*-гідроксіамід,
 аміно-N-[4-[5-({4-[(біс(4-фторфеніл)метил]піперазиніл)метил(2-фурил)]бут-3-ініл]-N-гідроксіамід,
 20 2-(2-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл]етокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-ініл]бенза
 мід,
 N-[4-[5-({4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл)метил(2*S*,5*S*)оксолан-2-іл]бут-3-ініл]аміно-N-гідроксі
 амід,
 N-[4-[4-(3-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл]пропокси)феніл]бут-3-ініл]аміно-N-гідроксіамід,
 25 аміно-N-[4-[4-(4-[4-[біс(4-фторфеніл)метил]піперазиніл]бутоксифеніл]бут-3-ініл]-N-гідроксіамід.
 Термінологія

Нижче дані визначення термінів, якими називаються різноманітні хімічні фрагменти (залишки), що входять до складу сполук за даним винаходом. Якщо не зазначено іншого, то їхня чинність зберігається на протязі всього опису й у Формулі винаходу.

30 Терміном "алкіл" зветься одновалентний фрагмент насиченого лінійного розгалуженого або циклічного C₁-C₆ алкану і охоплюється, зокрема, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил, циклопентил, ізопентил, неопентил, гексил, ізогексил, циклогексил, 3-метилпентил, 2,2-диметилбутил і 2,3-диметилбутил. Алкільна група може, в разі необхідності, мати заміщувач, будь-яку піджошу групу, включаючи, але не обмежуючись лише цим, R³ або один і більше фрагментів, які вибираються з групи, що складається із галогену, гідроксилу, аміно, алкіламіно, ариламіно, алкокси, арилокси, нітро, ціано, сульфонової кислоти, сульфату, фосфорної кислоти, фосфату або фосфонату, як незахищених, так і захищених, якщо необхідно, як відомо фахівцям у даній галузі або як описано, наприклад, у роботі [Greene, et al., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Third Edition, 1999].

Терміном "алкокси" зветься алкільний фрагмент з -O-кінцем із вільною валентністю, наприклад, CH₃CH₂-O-.

40 Термін "ілоалкокси" вживається для позначення алкокси (визначеного вище), в якому з алкільного фрагмента видалений атом водню з утворенням двовалентного радикала, наприклад, -CH₂CH₂-O- або -CH(CH₃)O-.

Термін "ілоалкоксіалкіл" стосується двовалентного фрагмента діалкілового ефіру, що має одну вільну валентність у кожному з алкільних фрагментів, причому ці алкільні фрагменти можуть бути як однаковими, так і різними, наприклад, -CH₂CH₂CH₂-O-CH₂-.

45 Терміном "алкілен" зветься алкільний фрагмент (див. визначення вище), у якого видалений атом водню з утворенням двовалентного радикала, наприклад, -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂-.

Термін "алкеніл" стосується одновалентного фрагмента C₁-C₆ лінійного розгалуженого або, у випадку C₅₋₆, циклічного вуглеводню, щонайменше, з одним подвійним зв'язком, у разі необхідності заміщеного так, як зазначено вище.

50 Термін "алкенілен" стосується алкенільного фрагмента (див. визначення вище), в котрого видалений атом водню з утворенням двовалентного радикала, наприклад, -CH₂CH=CHCH₂-.

Термін "алкініл" вживається для позначення одновалентного фрагмента C₂-C₆ лінійного або розгалуженого вуглеводню, щонайменше, з одним потрійним зв'язком (у разі необхідності, заміщеного так, як описано вище), і зокрема, включає у себе ацетиленіл, пропініл і -C≡C-CH₂(алкіл), включаючи -C≡C-CH₂(CH₃).

55 Термін "алкінілен" стосується алкінільного фрагмента (див. визначення вище), у котрого видалений атом водню з утворенням двовалентного радикала, наприклад, -OC-CH(CH₃)-

Термін "арил" стосується одновалентного фенілу (переважно), біфенілу або нафтилу. Арильна група може, у разі необхідності, мати заміщувач, будь-яку піджошу групу, включаючи, але не обмежуючись лише цим, один і більше фрагментів, які вибираються з групи, що складається із галогену, гідроксилу, аміно, алкіламіно, ариламіно, алкокси, арилокси, нітро, ціано, сульфонової кислоти, сульфату, фосфонової кислоти, фосфату або фосфонату, як незахищених, так і захищених, як відомо фахівцям у даній галузі, наприклад, згідно з описаним в роботі [Greene, et al., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Third Edition, 1999], і, переважно, галоген (включаючи, але не обмежуючись лише цим, фтор), алкокси (включаючи метокси), арилокси (включаючи феноксифеніли), W, ціано або R³.

60 Терміни "арилен" і "двовалентний арен" стосуються арильного фрагмента (визначення дане вище), у котрого видалений атом водню з утворенням двовалентного радикала, наприклад, -C₆H₄-.

Термін "тривалентний арен" стосується ариленового фрагмента (визначення див. вище), у котрого видалений атом водню з утворенням тривалентного радикала, наприклад,



Термін "ілоалкіларил" стосується двовалентного алкілзаміщеного арильного фрагмента, у якому одна незв'язана валентність стосується алкільної частини, а одна - арильної частини, наприклад, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$.

Термін "ілоарилалкіл" стосується двовалентного арилзаміщеного арильного фрагмента, у якому одну незв'язану валентність має алкільна частина, а одну - арильна частина, наприклад, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Терміном "ділодіалкіларен" називається двовалентний діалкілзаміщений арен, у якому по одній незв'язаній валентності є на кожному алкільному фрагменті (які можуть бути однакові або різні), наприклад, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

Термін "гетероатом" означає O, S або N.

Термін "гетероцикл" стосується циклічного алкільного, алкенільного або алкінільного фрагмента, як визначено вище, в якому один або більше атомів вуглецю замінено гетероатомом.

Терміни "гетероарилени" і "двовалентний гетероарен" стосуються арилену (або двовалентного гетероарену), які містять, принаймні, один атом сірки, кисню або азоту в ароматичному кільці, яке може бути у разі необхідності заміненом, як описано вище для арильних груп. У якості прикладів таких аренів можна назвати фурилен, піридилен, 1,2,4-тіадіазолілен, піримідилен, тієнілен, ізотіазолілен, імідазолілен, тетразолілен, піразинілен, піримідилен, хінолілен, ізохінолілен, бензотієнілен, ізобензофурилен, піразолілен, індолілен, пуринілен, карбазолілен, бензімідазолілен і ізоксазолілен.

Термін "тривалентний гетероарен" стосується гетероаріленового фрагмента (див. визначення вище), у котрого видалений один атом водню з утворенням тривалентного радикала, наприклад,



Термін галоген стосується атомів хлору, фтору, йоду або броду. Коли метиленову групу в алкільному, алкенільному або алкінільному радикалі (чи в їхніх двовалентних радикалах-аналогах) заміщають на O, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ або $-\text{S}(\text{O})_2-$, це можна здійснювати в будь-якому підходящому положенні у фрагменті - як у кінцевому, так і не кінцевому, - наприклад, $-\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O}-$, $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}-$ і $\text{CH}_3\text{NHCH}_2-$.

Незв'язані ("відкриті") валентності радикалів, поданих у даному описі, можуть бути при будь-якому одному (і більше, у випадку двовалентних радикалів) з атомів фрагмента. Наприклад, одновалентний C_3 -алкільний фрагмент включає до свого числа як пропіл, так і ізопропіл. Інший приклад: двовалентним C_4 -алкіленовим фрагментом може бути як тетраметилен ($-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-$), так і етилетилен ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$).

Термін "органічний" або "неорганічний аніон" стосується органічного або неорганічного фрагмента, що несе негативний заряд і може бути використаний у якості негативної частини солі.

Термін "фармацевтично прийнятний катіон" стосується органічного або неорганічного фрагмента, що несе позитивний заряд і може вводитися зв'язаним із фармацевтичним агентом, наприклад, як протикатіон у солі. Фармацевтично прийнятні катіони відомі фахівцям у даній галузі і включають до свого числа, не обмежуючись лише ними, натрій, калій і (четвертинний) амоній.

Терміном "метаболічно (у процесі обміну речовин) розщеплювана група" називається фрагмент, який може відщеплюватися *in vivo* від молекули, з якою вона сполучена, і охоплює, не обмежуючись лише ними, органічний або неорганічний аніони, фармацевтично прийнятний катіон, ацил (наприклад, (алкіл)C(O), включаючи ацетил, пропіоніл і бутирил), алкіл, фосфат, сульфат і сульфонат, $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})-$ або (алкіл)OC(O)-.

Термін "інгібітор 5-ліпоксигенази" стосується сполуки, що інгібує цей фермент при 30мкМ або нижче. Термін "інгібітор 15-ліпоксигенази" стосується сполуки, що інгібує цей фермент при 30мкМ або нижче.

Застосовуваний у даному опису термін "фармацевтично прийнятні солі або комплекси" охоплює собою солі або комплекси, що зберігають задану біологічну активність вищенаведених сполук і виказують мінімальний або нульовий токсикологічний ефект. У якості прикладів таких солей можна назвати (але не обмежуючись лише ними) солі приєднання неорганічних кислот (наприклад, хлористоводневої кислоти, бромистоводневої кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти, азотної кислоти і т.п.) і солі, утворені з такими органічними кислотами, як фумарова кислота, малеїнова кислота, оцтова кислота, щавлева кислота, винна кислота, бурштинова кислота, яблучна кислота, аскорбінова кислота, бензойна кислота, дубильна кислота, памова кислота, альгінова кислота, поліглутамінова кислота, нафталінсульфонова кислота і полігалактуринова кислота. Сполуки можна вводити також у вигляді відомих фахівцям фармацевтично прийнятних четвертинних солей, наприклад, четвертинної амонійної солі за формулою $-\text{NR}^+\text{Z}$; де R означає водень, алкіл або бензил, а Z означає протиіон, включаючи хлорид, бромід, йодид, $-\text{O}$ -алкіл, толуолсульфонат, метилсульфонат, сульфонат, фосфат або карбоксилат (наприклад, фумарат, бензоат, сукцинат, ацетат, гліколят, малеат, малат, цитрат, тартрат, аскорбат, бензоат, цинамат, манделоат, бензилоат і дифенілацетат).

Термін "фармацевтично активна похідна" (дериват) стосується будь-якої сполуки, яка після введення реципієнту здатна перетворюватися, прямо або опосередковано, на подані в даному описі сполуки.

Схеми синтезу

Схеми синтезу, подані на Фіг.1-9 і в Прикладах 1-7, ілюструють способи одержання сполук за даним винаходом. Фахівець у даній галузі зможе легко модифікувати і/або пристосувати ці схеми й їхні описи для

синтезу будь-якої із запропонованих тут сполук.

Фармацевтичні композиції, способи введення і лікування

5 Сполуки за даним винаходом можуть застосовуватися для лікування станів, в котрих, як передбачається, існує гістамінний і/або лейкотриєновий компонент. До таких станів належать, як правило, астма, сезонний або хронічний алергічний риніт, синусит, кон'юнктивіт, харчова алергія, скомброїдне отруєння, псоріаз, кропивниця, свербіж, екзема, ревматоїдний артрит, запальне захворювання кишечника, хронічна легенева обструкція, тромбоз і отит. Таку біологічну активність сполуки виказують, діючи як антагоністи рецептора гістаміну H1, інгібуючи ферменти ліпоксигенази, наприклад, 5-ліпоксигеназу, або проявляючи подвійну активність, тобто діючи і як антагоніст рецептора гістаміну H1, і як інгібітор ліпоксигенази, наприклад, 5-ліпоксигенази.

10 Суб'єктів, що потребують лікування опосередкованого лейкотриєном і/або гістаміном стану (як правило, астми, сезонного або хронічного алергічного риніту, синуситу, кон'юнктивіту, харчової алергії, скомброїдного отруєння, псоріазу, кропивниці, свербіжу, екземи, ревматоїдного артрити, запального захворювання кишечника, хронічної легеневої обструкції, тромбозу й отиту) можна лікувати, уводячи хворому ефективну кількість принаймні однієї з вищенаведених сполук або її фармацевтично прийнятної похідної чи солі у фармацевтично прийнятному носії або розріджувачі з метою зменшення утворення кисневих радикалів. Активні речовини можна вводити у будь-який підходящий спосіб, наприклад, пероральний, парентеральний, внутрішньовенний, внутрішньошкірний, підшкірний, внутрішньом'язовий або місцевий, у формі рідини, крему, гелю або у твердотілій формі, у вигляді спрею для введення через рот або через ніс, або ж у вигляді аерозолі.

20 Один з аспектів даного винаходу спрямований на застосування сполук за формулою I в одержанні медичних препаратів для використання в терапії. Згідно з цим аспектом, зокрема, пропонується застосування сполук за формулою I у готуванні медичних препаратів для лікування станів, у котрих припускається наявність гістамінного і/або лейкотриєнового компонента. Винаходом пропонується застосування сполук за формулою I у готуванні медичних препаратів, придатних для лікування астми, сезонного або хронічного алергічного риніту, синуситу, кон'юнктивіту, харчової алергії, скомброїдного отруєння, псоріазу, кропивниці, свербіжу, екземи, ревматоїдного артрити, запального захворювання кишечника, хронічної легеневої обструкції, тромбозу й отиту, а головним чином - астми, сезонного і хронічного алергічного риніту.

25 Об'єктом даного винаходу, крім того, є застосування сполук за формулою I у якості лікарських засобів і, зокрема, для лікування астми, сезонного або хронічного алергічного риніту, синуситу, кон'юнктивіту, харчової алергії, скомброїдного отруєння, псоріазу, кропивниці, свербіжу, екземи, ревматоїдного артрити, запального захворювання кишечника, хронічної легеневої обструкції, тромбозу й отиту і, переважно, астми, сезонного і хронічного алергічного риніту.

30 Активну сполуку вводять у фармацевтично прийнятний носій або розріджувач у кількості, достатній для постачання хворому її терапевтично ефективної кількості, не справляючи цим на хворого серйозної токсичної дії. У кращому варіанті доза активної сполуки для усіх вищеперелічених станів складає близько 0,01-300мг/кг, краще, якщо 0,1-100мг/кг на день, і ще краще, якщо приблизно 0,5-25мг/кг маси тіла реципієнта на день. Типова доза для місцевого застосування складає 0,01-3% (мас.) у відповідному носії. Інтервал ефективних доз фармацевтично прийнятних похідних можна розрахувати, виходячи з необхідної вагової кількості вихідної сполуки. Якщо похідна виказує активність сама по собі, то ефективну дозу оцінюють так, як зазначено вище, використовуючи масу похідної, або в іншій, відомий фахівцям у даній галузі спосіб.

35 Способи за даним винаходом полягають у введенні ссавцю (у переважному випадку - людині) в опосередкованому лейкотриєном і/або гістаміном стані (переважно, хворому астмою або ринітом) фармацевтичної композиції за даним винаходом в кількості, достатній для того, щоб полегшити цей стан. Сполуки вводять відповідним чином у будь-якій підходящій стандартній лікарській формі, включаючи, але не обмежуючись лише цим, стандартну лікарську форму, що містить 1-3000мг, краще - 5-500мг активного інгредієнта на уніфіковану (стандартну) лікарську форму. Для перорального введення, зазвичай, підходящою є доза 1-500, краще -10-250, і ще краще - 25-250мг.

40 Активний інгредієнт варто вводити так, щоб досягти піка концентрації активної сполуки в плазмі, що складає близько 0,001-30мкМ, краще, якщо близько 0,01-10мкМ. Це можна забезпечити, наприклад, внутрішньовенною ін'єкцією розчину або препарату активного інгредієнта, у разі необхідності, у фізіологічному розчині або у водному середовищі, чи вводячи його у вигляді болюсу активного інгредієнта.

45 Концентрація активної сполуки в лікарському препараті залежить від швидкості усмоктування, поширення, інактивації і виділення лікарського засобу, а також від інших чинників, добре відомих фахівцям у даній галузі. Слід зазначити, що розміри доз також змінюються в залежності від маси і стану, який потрібно полегшити. Крім того, варто звернути увагу на те, що для кожного конкретного хворого схему прийому лікарського засобу потрібно згодом коректувати відповідно до індивідуальної необхідності і фахової оцінки того, хто призначає або спостерігає за введенням препаратів. Слід також пам'ятати, що зазначені в даному описі концентрації наведені лише у якості прикладу і жодною мірою не обмежують об'єму і практичного застосування композиції, що заявляється. Активний інгредієнт можна вводити відразу або можна розділити на декілька менших доз і вводити з різними інтервалами часу.

50 Препарати для перорального введення включають, зазвичай, інертний розріджувач або "істивний" носій. Вони можуть укладатися в желатинові капсули або пресуватися в таблетки. Для перорального введення активну сполуку можна об'єднувати з ексципієнтами і застосовувати у вигляді таблеток, пастилок або капсул. Фармацевтично сумісні зв'язуючі і/або ад'юванти можна включати як частину композиції.

55 Таблетки, пілюлі, капсули, драже і т.п. можуть містити будь-які з таких інгредієнтів або їм подібних

сполук: зв'язуюче, таке як мікрокристалічна целюлоза, смола трагаканта або желатин; ексципієнт, такий як крохмаль або лактоза; диспергатор, наприклад, альгінова кислота, Primogel (примогель) або кукурудзяний крохмаль; мастило, наприклад, стеарат магнію або Sterores; речовину, що сприяє проковтуванню (глідант), наприклад, колоїдний двоокис кремнію; підсолджувач, такий, як сахароза або сахарин; або смакову добавку, таку як перцева м'ята, метилсаліцилат або добавка зі смаком апельсина. Якщо стандартна лікарська форма являє собою капсулу, то вона, окрім вищеперелічених речовин, може містити рідкий носій, наприклад, жирну олію. Крім того, лікарські форми можуть містити інші різноманітні матеріали, призначені для модифікації фізичної форми стандартної дози, наприклад, покриття з цукру, шелаку або ентросолубільних агентів.

Активну сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль чи похідну можна вводити в якості компонента еліксиру, суспензії, сиропу, облатки, жувальної гумки, тощо. Сироп може містити, крім активних сполук, сахарозу як підсолджувач і деякі консерванти, барвники і коригенти.

Активну сполуку або її фармацевтично прийнятні похідні чи солі можна також змішувати з іншими активними речовинами, що не послабляють заданого ефекту, або з речовинами, що доповнюють заданий ефект, такими, як адренергічні агоністи, подібні псевдоефедрину, антибіотики, протигрибкові речовини та інші протизапальні або протівірусні сполуки.

Розчини або суспензії для парентерального, інтрадермального, підшкірного, внутрішньовенного, внутрішньом'язового або місцевого застосування можуть містити такі компоненти: стерильний розріджувач (розчинник), такий як вода для ін'єкцій, фізіологічний розчин, жирні олії, поліетиленгліколи, гліцерин, пропіленгліколь та інші синтетичні розчинники; антибактеріальні агенти, такі як бензиловий спирт або метилпарабени; антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота або бісульфіт натрію; хелатизуючі агенти, такі як етилендіамінтетраоцтова кислота; буфери, наприклад, ацетати, цитрати або фосфати; і агенти для коригування тону, наприклад, хлористий натрій або декстрозу. Потрібний препарат можна укласти в ампули, одноразові шприци або скляні чи пластикові флакони багатократного дозування.

При внутрішньовенному введенні кращими носіями є фізіологічний сольовий розчин або забуферений фосфатом фізіологічний розчин (PBS).

В одному з варіантів здійснення винаходу активні сполуки готують із носіями, що захищають сполуки від швидкого видалення з організму, у препараті пролонгованої дії, включаючи імпланти і мікроінкапсульовані пристрої постачання. Можна використовувати біоруйнівні, біосумісні полімери, такі, як співполімер етилену і вінілацетату, поліангідриди, полігліколева кислота, колаген, поліортоєфіри і полімолочна кислота. Способи одержання таких препаратів добре відомі фахівцям у даній галузі. Можна використовувати матеріали виробництва, наприклад, фірм Alza Corporation (CA) і Guilford Pharmaceuticals (Baltimore, Md). Фармацевтично прийнятними носіями можуть бути також ліпосомні суспензії. В їх готуванні можна застосовувати способи, добре відомі фахівцям у даній галузі, наприклад, такі, як описано в патенті США №4,522,811. Зокрема, ліпосомні рецептури можна готувати, розчиняючи відповідний ліпід (або ліпіди) (наприклад, стеароїлфосфатидилетаноламін, стеароїлфосфатидилхолін, арахадоїлфосфатидилхолін і холестерин) у неорганічному розчиннику, який потім випаровують, залишаючи тонку плівку висушеного ліпиду на поверхні контейнера. Після цього водний розчин активної сполуки або її монофосфатної, дифосфатної і/або трифосфатної похідної вводять у контейнер. Далі вміст контейнера перемішують (струшуванням) вручну, щоб "відірвати" ліпід від бічних стінок контейнера і диспергувати ліпідні агенти, утворюючи тим самим ліпосомну суспензію.

Нижче подані Приклади, метою яких є виключно ілюстрація винаходу без обмеження його об'єму і сутності. Фахівцям у даній галузі зрозуміло, що існує можливість створення найрізноманітніших варіацій цих Прикладів у рамках заявленого винаходу.

Приклади Приклад 1

Одержання N-[[4-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)феніл]-метил]аміно-N-гідроксіаміду (сполука 1, Фіг.1).

4-(2-Брометокси)бензиловий спирт (сполука 101)

До розчину 4-гідроксибензилового спирту (2,0г, 16,11ммоль) у ДМФА (10мл) добавили карбонат калію (2,67г, 19,3ммоль). Реакційну суміш перемішали при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і до неї добавили 1,2-диброметан (3,03г, 16,13ммоль). Далі реакційну суміш перемішали при кімнатній температурі ще протягом 20 годин, після чого до неї добавили воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили водою і розсоллом, упарили, одержавши олію, яку очистили за допомогою флеш-хроматографії в колонці (силікагель, гексан/етилацетат у співвідношенні 3:1), одержавши сполуку 101 (1,7г, 45,7%); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,64 (т, 2H), 4,29 (т, 2H), 4,62 (с, 2H), 6,91 (д, 2H), 7,30 (д, 2H).

4-{2-[4-((1R)(4-хлорфеніл)фенілметил)піперазиніл]стокси}бензиловий спирт (сполука 103)

До розчину сполуки 101 (205мг, 0,89ммоль), [(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]-піперазину (102) (230мг, 0,80ммоль) у хлористому метилені (2,5мл) добавили триетиламін (122,0мг, 1,21ммоль). Реакційну суміш перемішують при 50°C протягом 20 годин. Розчинник випарили, а залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії в колонці (силікагель, гексан/етилацетат у співвідношенні 3:1), одержавши сполуку 103 (330мг, 94,1%); ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,45 (м, 4H), 2,62 (м, 4H), 2,81 (т, 2H), 4,08 (т, 2H), 4,22 (с, 1H), 4,51 (с, 2H), 6,87 (д, 2H), 7,28 (м, 6H), 7,39 (м, 5H).

N-[[4-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)феніл]метил]феноксикарбоніламінофеноксиформіат (сполука 104)

До перемішаного розчину сполуки 103 (330мг, 0,76ммоль), феноксикарбоніламінофеноксиформіату (251,6мг, 0,92ммоль) і трифенілфосфіну (225,2мг, 0,86ммоль) у ТГФ (8мл) при 0°C добавили

діізопропілазодикарбоксилат (174,1мг, 0,86ммоль). Після добавлення реакційну суміш нагріли до кімнатної температури і перемішали при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник випарили, а залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії у колонці (силікагель, гексан/етилацетат 2:1), одержавши сполуку 104 (410мг, 78,4%): ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,47 (м, 4H), 2,65 (м, 4H), 2,84 (т, 2H), 4,12 (т, 2H), 4,23 (с, 1H), 4,95(с, 2H), 6,92 (д, 2H), 7,20 (м, 5H), 7,26 (м, 6H), 7,40 (м, 10H).

N-{[4-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}стоксифеніл)метил]аміно-N-гідроксіамід (сполука 1)

У посудину із загвинчуваною кришкою помістили розчин сполуки 104 (410мг, 0,59ммоль) у метанолі (15мл), і розчин охолодили до -78°C у бані сухий лід/ацетон. Після цього у цю посудину добавили рідкий аміак (2-3мл) і посудину закрили. Баню "сухий лід/ацетон" видалили, і реакційну суміш перемішали при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після перемішування реакційну суміш знову охолодили в ацетоні із сухим льодом і знизили тиск. Посудину відкрили, і розчинник випарили. Сполуку 1 відокремили у колонці за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1) (215мг, 73,2%): ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,42 (м, 4H), 2,59 (м, 4H), 2,74 (т, 2H), 3,98 (т, 2H), 4,20 (с, 1H), 4,57(с, 2H), 5,22 (уш.с, 2H), 6,77 (д, 2H), 7,25 (м, 6H), 7,36 (м, 5H).

Приклад 2

Одержання

N{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)феніл]-бут-3-ініл}аміно-N-гідроксіаміду (сполука 12, Фіг.2)

4-(2-Брометокси)-1-йодбензол (сполука 105)

До розчину 4-йодфенолу (10,0г, 45,45ммоль) у ДМФА (50мл) добавили карбонат калію (12,6г, 91,17ммоль). Реакційну суміш перемішали при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, і потім до неї добавили 1,2-диброметан (17,07г, 90,91ммоль). Далі реакційну суміш перемішали при кімнатній температурі ще протягом 16 годин і потім "погасили" водою й екстрагували хлористим метилом. Органічний шар промили водою і розсоллом, і упарили, одержавши олію, яку очистили за допомогою флеш-хроматографії у колонці (силікагель, гексан), одержавши сполуку 105 (2,7г, 18,2%): ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,63 (т, 2H), 4,26 (т, 2H), 6,70 (д, 2H), 7,58 (д, 2H).

4-[4-(2-Брометокси)феніл]бут-3-ін-1-ол (сполука 106)

До суміші сполуки 105 (2,7г, 8,26ммоль), 3-бутин-1-олу (696,3мг, 9,94ммоль), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію (II) (1,15г, 1,64ммоль) і йодиду міді (317,1мг, 1,67ммоль) добавили триетиламін (45мл). Реакційну суміш перемішали при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник випарили, а залишок очистили у колонці за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат, 3:1), одержавши сполуку 106 (1,3г, 58,6%): ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,70 (м, 4H), 3,65 (т, 2H), 3,82 (м, 2H), 4,30 (т, 2H), 6,83 (д, 2H), 7,37 (д, 2H).

4-{4-[2-(4-((1R)(4-хлорфеніл)фенілметил)піперазиніл)етокси]феніл]бут-3-ін-1-ол (сполука 107)

До розчину сполуки 106 (1,5г, 5,58ммоль), [(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]-піперазину (102) (1,6г, 5,59ммоль) у ДМФА (15мл) добавили триетиламін (871,2мг, 8,63ммоль). Реакційну суміш перемішали при 50°C протягом 20 годин, добавили до неї воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили водою і розсоллом, просушили над сульфатом магнію, профільтрували й упарили. Олію, що утворилась, очистили у колонці за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат, 1:1), одержавши сполуку 107 (2,6г, 98,1%): ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,42 (м, 4H), 2,61 (м, 4H), 2,68 (т, 2H), 2,82 (т, 2H), 3,80 (т, 2H), 4,10 (т, 2H), 4,21 (с, 1H), 6,80 (д, 2H), 7,26 (м, 5H), 7,35 (м, 6H).

N-{4-[4-(2-(4-((1R)(4-хлорфеніл)фенілметил)піперазиніл)етокси)феніл]бут-3-ініл}феноксикарбоніламінофеноксиформіат (сполука 108)

До перемішаного розчину сполуки 107 (1,5г, 3,16ммоль), феноксикарбоніламінофеноксиформіату (1,05г, 3,85ммоль) і трифенілфосфіну (937,1мг, 3,57ммоль) у ТГФ (35мл) при 0°C добавили діізопропілазодикарбоксилату (721,4мг, 3,57ммоль). Після цього реакційну суміш нагріли до кімнатної температури і перемішали при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник випарили, а залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії у колонці (силікагель, гексан/етилацетат, 2:1), одержавши сполуку 108 (1,4г, 60,6%): ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,44 (м, 4H), 2,62 (м, 4H), 2,82 (м, 2H), 2,91 (т, 2H), 4,10 (м, 4H), 4,21 (с, 1H), 6,80 (д, 2H), 7,18 (м, 5H), 7,30 (м, 8H), 7,37 (м, 8H).

N-(4-[4-(2-(4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл)стоксифеніл]бут-3-ініл)аміно-N-гідроксіамід (сполука 12)

У посудину із загвинчуваною кришкою помістили розчин сполуки 108 (1,4г, 1,92ммоль) у метанолі (50мл), і посудину з розчином охолодили до -78°C у бані сухий лід/ацетон. Далі у цю посудину добавили рідкий NH₃ (6мл), і посудину закрили. Після цього суміш із бані із сухим льодом в ацетоні дістали і перемішали при кімнатній температурі протягом 16 годин. Далі суміш знову охолодили в ацетоні із сухим льодом, і тиск в реакторі понизили. Посудину відкрили і розчинник випарили. Сполуку 12 відокремили за допомогою флеш-хроматографії у колонці (силікагель, CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1) (580мг, 56,9%): ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,45 (м, 4H), 2,65 (м, 4H), 2,72 (т, 2H), 2,84 (т, 2H), 3,80 (т, 2H), 4,10 (т, 2H), 4,22 (с, 1H), 5,25 (уш. с, 2H), 6,80 (д, 2H), 7,25 (м, 5H), 7,36 (м, 6H).

Приклад 3

Одержання

N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил]піперазиніл}етокси)-феніл]бутан-1-ол}аміно-N-гідроксіаміду (сполука 17, Фіг.3)

4-[4-(2-Брометокси)феніл]бутан-1-ол (сполука 109)

Розчин сполуки 106 (1,3г, 4,83ммоль) у метанолі (15мл) гідрували на 10% паладії на вугіллі (130мг)

протягом 7 годин під тиском із балона. Каталізатор відфільтрували, і фільтрат упарили, одержавши сполуку 109 (1,31г, 99,2%): ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,65 (м, 4H), 2,60 (т, 2H), 3,66 (м, 4H), 4,28 (м, 2H), 6,83 (д, 2H), 7,10 (д, 2H).

4-{4-[2-(4-((1R)(4-хлорфеніл)фенілметил)піперазиніл)етокси]феніл]бутан-1-ол (сполука 110)

До розчину сполуки 109 (1,3г, 4,76ммоль), [(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазину (102) (1,39г, 4,86ммоль) у ДМФА (12мл) добавили триетиламін (762,3мг, 7,55ммоль). Реакційну суміш перемішали при 50°C протягом 16 годин, добавили до неї воду, і суміш екстрагували хлористим метиленом. Органічний шар промили водою і розсоллом, просушили над сульфатом магнію, профільтрували і упарили, одержавши олію, яку очистили за допомогою флеш-хроматографії у колонці (силікагель, гексан/етилацетат, 1:1), одержавши сполуку 110 (2,42г, 104%): ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,65 (м, 4H), 2,45 (м, 4H), 2,62 (м, 6H), 2,81 (т, 2H), 3,66 (т, 2H), 4,08 (т, 2H), 4,21 (с, 1H), 6,81 (д, 2H), 7,08 (д, 2H), 7,25 (м, 4H), 7,36 (м, 5H), 8,02 (уш. с., 1H).

N-{4-[4-(2-(4-((1R)(4-хлорфеніл)фенілметил)піперазиніл)етокси)феніл]бутан-1-ол}феноксикарбоніламдвофено ксиформіат (сполука 111)

До перемішаного розчину сполуки 110 (1,5г, 3,14ммоль), феноксикарбоніламінофеноксиформіату (1,05г, 3,85ммоль) і трифенілфосфіну (938,0мг, 3,58ммоль) у ТГФ (35мл) при 0°C добавили діізопропілазодикарбоксилат (724,0мг, 3,58ммоль). Після добавлення реакційну суміш нагріли до кімнатної температури і перемішали при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник випарили, а залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії у колонці (силікагель, гексан/етилацетат, 2:1), одержавши сполуку 111 (1,58г, 68,7%).

N-{4-[4-(2-(4-((1R)(4-хлорфеніл)фенілметил)піперазиніл)етокси)феніл]бутил}аміно-N-гідроксіамід (сполука 17)

У реактор (посудину із загвинчуваною кришкою) помістили розчин сполуки 111 (1,58г, 2,16ммоль) у метанолі (50мл), і реактор з розчином охолодили до -78°C в ацетоні із сухим льодом. Після цього у реактор добавили рідкий аміак (6мл), і посудину закрили. Реактор з розчином видалили із льодяної бані в ацетоні, і реакційну суміш поставили на перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім суміш знову охолодили в льодяній бані в ацетоні і тиск в реакторі знизили. Реактор відкрили, і розчинник випарили. Сполуку 17 відокремили у флеш-хроматографічній колонці (силікагель, 19:1 CH₂Cl₂/CH₃OH) і додатково очистили шляхом рекристалізації, використовуючи етилацетат-гексан як розчинник (550мг, 47,4%): ¹H ЯМР(CDCl₃) δ 1,60 (м, 4H), 2,44 (м, 4H), 2,52 (т, 2H), 2,67 (м, 4H), 2,83 (т, 2H), 3,48 (т, 2H), 4,08 (т, 2H), 4,21 (с, 1H), 6,78 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 7,25 (м, 4H), 7,35 (м, 5H).

Приклад 4

Одержання

метил-2-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-ініл]бензоату (сполука 36, Фіг.4),

2-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-ініл]бензаміду (сполука 35, Фіг.4)

2-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-ініл]бензойної кислоти (сполука 37, Фіг.5).

4-йодфенол, метилацетат (сполука 112)

До розчину 5-йодсаліцилової кислоти (5,0г, 18,94ммоль) у метанолі (100мл) добавили декілька крапель сірчаної кислоти. Розчин перемішали у стані кипіння протягом 24 годин. Розчинник (метанол) випарили до малого об'єму, добавили у розчин воду і екстрагували хлористим метиленом. Органічний шар промили 10% розчином NaHCO₃, водою і розсоллом, просушили над сульфатом магнію, профільтрували і піддали упарюванню, одержавши цільову сполуку (3,5г, 66,5%): ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,96 (с, 3H), 6,78 (д, 1H), 7,70 (дд, 1H), 8,12 (д, 1H).

Метил 2-гідрокси-5-(4-гідроксибут-1-ініл)бензоат (сполука 113)

До суміші сполуки 112 (2,0г, 7,19ммоль), 3-бутин-1-олу (655,2мг, 9,35ммоль), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію (II) (1,0г, 1,42ммоль) і йодиду міді (276,3мг, 1,45ммоль) добавили триетиламін (40мл). Реакційну суміш перемішали при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник випарили, а залишок очистили у флеш-хроматографічній колонці (силікагель, гексан/етилацетат 2:1), одержавши сполуку 113 (1,6г, 101,3%): ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,68 (т, 2H), 3,81 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 6,92 (д, 1H), 7,50 (дд, 1H), 7,93 (д, 1H).

Метил 2-(2-брометокси)-5-(4-гідроксибут-1-ініл)бензоат (сполука 114)

До розчину сполуки 113 (1,6г, 7,27ммоль) у ДМФА (8мл) добавили карбонат калію (1,51г, 10,91ммоль). Реакційну суміш перемішали при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і добавили до неї 1,2-диброметан (5,47г, 29,09ммоль). Далі суміш перемішали при кімнатній температурі ще протягом 16 годин, після чого її доповнили водою і екстрагували хлористим метиленом. Органічний шар промили водою, розсоллом і піддали упарюванню, одержавши олію, яку очистили у флеш-хроматографічній колонці (силікагель, гексан/етилацетат 2:1), одержавши сполуку 114 (710мг, 29,8%): ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,70 (т, 2H), 3,68 (т, 2H), 3,82 (т, 2H), 3,90 (с, 3H), 4,35 (т, 2H), 6,90 (д, 1H), 7,50 (дд, 1H), 7,88 (д, 1H).

Метил 2-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)-5-(4-гідроксибут-1-ініл)бензоат (сполука 115)

До розчину сполуки 114 (300,0мг, 0,92ммоль), [(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазину (102) (262,4мг, 0,92ммоль) у ДМФА (2мл) добавили триетиламін (139,0мг, 1,38ммоль). Реакційну суміш перемішали при 50°C протягом 20 годин, додали воду і екстрагували хлористим метиленом. Органічний шар промили водою і розсоллом, просушили над сульфатом магнію, профільтрували і упарили, одержавши олію, яку очистили за допомогою флеш-хроматографії у колонці (силікагель, етилацетат), одержавши сполуку 115 (510мг, 102,4%): ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,44 (м, 4H), 2,68 (м, 6H), 2,90 (м, 2H), 3,81 (т, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,08 (м, 2H), 4,21 (с,

1Н), 6,90 (д, 1Н), 7,25 (м, 4Н), 7,38 (м, 5Н), 7,49 (дд, 1Н), 7,85 (д, 1Н).

N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}стокси)-3-(метоксикарбоніл)феніл]бут-3-ініл}фенілкарбоніламінофеноксиформіат (сполука 116)

До перемішаного розчину сполуки 115 (320,0мг, 0,60ммоль), феноксикарбоніламінофеноксиформіату (198,4мг, 0,73ммоль) і трифенілфосфіну (55,7мг, 0,21ммоль) у ТГФ (2мл) при 0°C добавили діізопропілазодикарбоксилат (78,2мг, 0,68ммоль). Після добавлення реакційну суміш нагріли до кімнатної температури і перемішали при цій температурі протягом 2 годин. Розчинник випарили, а залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії у колонці (силікагель, гексан/етилацетат 1:1), одержавши сполуку 116 (350мг, 73,9%). ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 2,42 (м, 4Н), 2,65 (м, 6Н), 2,90 (м, 2Н), 3,82 (с, 3Н), 4,15 (м, 4Н), 4,21 (с, 1Н), 6,85 (д, 1Н), 7,25 (м, 8Н), 7,40 (м, 12Н), 7,82 (с, 1Н).

Метил

2-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}стокси)-5-[4-(аміно-[гідроксикарбоніламіно]бут-1-ініл)бензоат (сполука 36)

2-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}стокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно]бут-1-ініл)бензамід (сполука 35)

У посудину (реактор) із загвинчуваною кришкою помістили розчин сполуки 116 (350мг, 0,44ммоль) у метанолі (20мл) і охолодили до -78°C в бані із сухого льоду в ацетоні. У реактор налили рідкий аміак (3мл), і посудину закрили. Далі реактор із льодяної бані витягли, і реакційну суміш перемішали при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після цього реакційну суміш знову охолодили сухим льодом в ацетоні, і тиск в реакторі зняли. Реактор відкрили, і розчинник випарили. Сполуку 36 відокремили у флеш-хроматографічній колонці (силікагель, CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1), одержавши її у вигляді твердої речовини білого кольору. Суміш сполук 35 і 36 додатково очистили за допомогою флеш-хроматографії у колонці (силікагель, CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1), одержавши додатково сполуку 36 (усього 31мг) і сполуку 35 (що містила близько 5% сполуки 36). Сполуку 35 додатково відокремили від сполуки 36 шляхом рекристалізації, використовуючи в якості розчинника суміш етилацетат-гексан (35мг).

Сполука 36: ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 2,45 (м, 4Н), 2,70 (м, 6Н), 2,90 (т, 2Н), 3,75 (т, 2Н), 3,83 (с, 3Н), 4,18 (т, 2Н), 4,21 (с, 1Н), 5,34 (уш. с, 2Н), 6,85 (д, 1Н), 7,25 (м, 4Н), 7,37 (м, 5Н), 7,43 (дд, 1Н), 7,80 (с, 1Н).

Сполука 35: ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 2,40 (м, 4Н), 2,54 (м, 4Н), 2,75 (т, 2Н), 2,80 (т, 2Н), 3,80 (т, 2Н), 4,20 (м, 3Н), 5,42 (уш. с, 2Н), 5,80 (уш. с, 1Н), 6,87 (д, 1Н), 7,25 (м, 4Н), 7,36 (м, 5Н), 7,45 (дд, 1Н), 8,14 (д, 1Н), 8,75 (уш. с, 1Н).

2-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно]бут-1-ініл)бензойна кислота (сполука 37)

У невелику круглодонну колбу помістили сполуку 36 (30мг, 0,05ммоль). У цю ж колбу добавили 1М КОН/CH₃OH (0,30мл, 0,30ммоль). Реакційну суміш перемішали при кімнатній температурі протягом 48 годин і потім охолодили у льодяній бані. Далі до неї добавили 1М HCl/ефір (0,30мл, 0,30ммоль) і суміш очистили у флеш-хроматографічній колонці (силікагель, 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH), одержавши сполуку 37 у вигляді твердої речовини білого кольору (9мг, 31,4%): ¹Н ЯМР (CD₃OD) δ 2,56 (м, 4Н), 2,66 (т, 2Н), 2,96 (м, 4Н), 3,10 (т, 2Н), 3,68 (т, 2Н), 4,32 (т, 2Н), 4,34 (с, 1Н), 6,98 (д, 1Н), 7,20 (д, 1Н), 7,30 (м, 4Н), 7,44 (м, 6Н).

Приклад 5

Одержання

аміно-N-{4-[4-(2-{4-(8-хлор(5,6-дигідробензо[*f*]піридино[2,3-*b*][7]-анулен-11-іліден))піперидил}етокси)феніл]бут-3-ініл}-N-гідроксаміду (сполука 32, Фіг.7)

4-(2-Брометокси)-1-йодбензол

До перемішаного розчину 4-йодфенолу (25г, 110ммоль) і K₂CO₃ (31г, 220ммоль) у ДМФА (250мл) протягом 1 години добавили 1,2-диброметан (5мл, 55ммоль). Розчин нагріли і витримали при 50°C, перемішуючи його в атмосфері Ag протягом ночі. Для завершення реакції добавили ще 1,2-диброметан (20мл, 220ммоль) і K₂CO₃ (6г, 43ммоль), і суміш витримали в атмосфері Ag при 50°C ще протягом 12 годин. Реакційну суміш доповнили водою і екстрагували хлористим метиленом, просушили над Na₂SO₄, профільтрували, і розчинник випарили у вакуумі. Сиру суміш очистили за допомогою хроматографії на силікагелі, де в якості елюенту застосовували 10%-й етилацетат у гексані. В результаті одержали цільову сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (5,5г, 17ммоль).

4-[4-(2-Брометокси)феніл]бут-3-ін-1-ол

До суміші 4-(2-брометокси)-1-йодбензолу (5,5г, 17ммоль), 3-бутин-1-олу (1,9мл, 25ммоль), CuI (952мг, 5ммоль) і дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію (II) (3,5г, 5ммоль) у хлористому метилені (100мл) добавили по краплях Et₃N (3,5мл, 25ммоль). Реакційну суміш перемішали протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Розчинник випарили у вакуумі, і для розчинення до суміші добавили етилацетат. Далі реакційну суміш відфільтрували перепусканням через целіт, видаливши із неї більшу частину Pd. Сирий продукт очистили хроматографією на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш гексан/етилацетат (2:1). У результаті отримали 4г зазначеної сполуки у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору.

4-[4-(2-{4-(8-хлор-5,6-дигідробензо[*f*]піридино[2,3-*b*][7]-анулен-11-іліден)-піперидил}етокси)бут-3-ін-1-ол

8-Хлор-11-(4-піперидиліден)-5,6-дигідробензо[*a*]піридино[2,3-*d*][7]-анулен (2,5г, 7,75ммоль)

4-[4-(2-брометокси)феніл]бут-3-ін-1-ол (2,5г, 9,2ммоль) розчинили у хлористому метилені. До цього розчину добавили Et₃N (2,6мл, 18,5ммоль), і реакційну суміш кип'ятили в атмосфері аргону протягом ночі. Хлористий метилен випарили у вакуумі. Вихідні речовини, що не прореагували, регенерували після очищення

хроматографією з елюентом 10% MeOH у хлористому метилені. В результаті отримали вищезазначену сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (1,9г, 3,76ммоль).

Феніл- $\{N\text{-}\{4\text{-}\{4\text{-}\{2\text{-}\{4\text{-}\{8\text{-хлор}\{5,6\text{-дигідробензо}\{f\}\{пiридино}\{2,3\text{-b}\}\{7\}\}\}\}\}\}\}\{анулен\text{-}11\text{-іліден}\}\{пiперидил\}\{етокси\}\}\{феніл\}\{бут\text{-}3\text{-ініл}\}\{феноксикарбоніламіноокси\}\}\{форміат\}$
Розчин

4- $\{4\text{-}\{2\text{-}\{4\text{-}\{8\text{-хлор}\text{-}5,6\text{-дигідробензо}\{пiридино}\{2,3\text{-b}\}\{7\}\}\}\}\}\}\{анулен\text{-}11\text{-іліден}\}\{пiперидил\}\{етокси\}\}\{бут\text{-}3\text{-ін-}1\text{-олу}\}$ (1,9г, 3,76ммоль), трифенілфосфіну (1,2г, 4,7ммоль) і N,O-біс(феноксикарбоніл)гідроксиламіну (1,3г, 4,7ммоль) у ТГФ (20мл) охолодили при 0°C у льодяній бані. До розчину при перемішуванні по краплях добавили діізопропілазодикарбоксилату (950мг, 4,7ммоль). Реакційну суміш нагріли до кімнатної температури і перемішували протягом однієї години. По завершенні реакції розчинник випарили у вакуумі. Продукт очистили хроматографією на силікагелі з 10% MeOH у хлористому метилені в якості елюенту. У результаті одержали 4,5г вищезазначеної сполуки (із невеликою кількістю домішок).

Аміно-N- $\{4\text{-}\{4\text{-}\{2\text{-}\{4\text{-}\{8\text{-хлор}\{5,6\text{-дигідробензо}\{f\}\{пiридино}\{2,3\text{-b}\}\{7\}\}\}\}\}\}\{анулен\text{-}11\text{-іліден}\}\{пiперидил\}\{етокси\}\}\{феніл\}\{бут\text{-}3\text{-ініл}\}\text{-}N\text{-гідроксіамід}$

Феніл- $\{N\text{-}\{4\text{-}\{4\text{-}\{2\text{-}\{4\text{-}\{8\text{-хлор}\{5,6\text{-дигідробензо}\{f\}\{пiридино}\{2,3\text{-b}\}\{7\}\}\}\}\}\}\{анулен\text{-}11\text{-іліден}\}\{пiперидил\}\{етокси\}\}\{феніл\}\{бут\text{-}3\text{-ініл}\}\{феноксикарбоніламіноокси\}\}\{форміат\}$ (4,5г) розчинили у MeOH, насиченому NH₃ (100мл). Розчин закрили гумовою мембраною і перемішали при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарили у вакуумі, а сирий продукт очистили хроматографією на силікагелі з 10% MeOH, насиченому NH₃, у хлористому метилені в якості елюента. В результаті одержали вищезазначену сполуку 32 (800мг) (в альтернативному варіанті реакцію можна проводити в ампулі під тиском).

Приклад 6

Одержання

N- $\{4\text{-}\{4\text{-}\{3\text{-}\{4\text{-}\{1R\}\{4\text{-хлорфеніл}\}\}\}\}\}\{фенілметил\}\{пiперазиніл\}\{пропокси\}\}\{феніл\}\{бут\text{-}3\text{-ініл}\}\{аміно\text{-}N\text{-гідроксіаміду}\}$ (сполука 52)

4-(2-Бромпропокси)-1-йодбензол

До розчину 4-йодфенолу (15г, 70ммоль) і K₂CO₃ (12,4г, 90ммоль) у ДМФА (30мл) при перемішуванні добавили протягом 1 години 1,2-дибромпропан (7,8мл, 90ммоль). Розчин нагріли до 50°C і перемішували при цій температурі протягом ночі в атмосфері аргону. Після цього його доповнили водою (500мл) і екстрагували хлористим метилом. Далі суміш просушили над Na₂SO₄, профільтрували, а розчинник випарили у вакуумі. Після очищення хроматографією на силікагелі, де в якості елюенту використовували 10% етилацетат у гексані, одержали вищезазначену сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (10г, 29ммоль).

4- $\{4\text{-}\{2\text{-}\{Бромпропокси\}\}\}\}\{феніл\}\{бут\text{-}3\text{-ін-}1\text{-ол}$

До розчину 4-(2-бромпропокси)-1-йодбензолу (10г, 29ммоль), 3-бутин-1-олу (2,6мл, 37ммоль), CuI (980мг, 5,2ммоль) і дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (3,6г, 5,2ммоль) у хлористому метилені (40мл) по краплях добавили Et₃N (6,0мл, 44ммоль). Реакційну суміш перемішали протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Розчинник випарили у вакуумі, а до суміші добавили етилацетат для розчинення сполуки. Суміш профільтрували перепусканням через целіт, видаливши з неї більшу частину Pd. Сирий продукт очистили хроматографією на силікагелі, де в якості елюенту використовували суміш гексан/етилацетат (2:1). У результаті одержали 2,6г вищезазначеної сполуки у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору.

4- $\{4\text{-}\{3\text{-}\{4\text{-}\{1R\}\{4\text{-хлорфеніл}\}\}\}\}\}\{фенілметил\}\{пiперазиніл\}\{пропокси\}\}\{феніл\}\{бут\text{-}3\text{-ін-}1\text{-ол}$

$\{1R\}\{4\text{-хлорфеніл}\}\{фенілметил\}\{пiперазиніл\}$ (1,6г, 5,6ммоль) і 4- $\{4\text{-}\{2\text{-}\{Бромпроп\text{-}окси\}\}\}\}\{феніл\}\{бут\text{-}3\text{-ін-}1\text{-ол}$ (2,0г, 7,04ммоль) розчинили у хлористому метилені (10мл). Добавили по краплях Et₃N (1мл, 7,04ммоль) і розчин кип'ятили в атмосфері аргону протягом ночі. Розчинник випарили, а сполуку очистили хроматографією на силікагелі, з елююванням етилацетатом. У результаті одержали 2,0г вищезазначеної сполуки у вигляді білої твердої речовини.

N- $\{4\text{-}\{4\text{-}\{3\text{-}\{4\text{-}\{1R\}\{4\text{-хлорфеніл}\}\}\}\}\}\{фенілметил\}\{пiперазиніл\}\{пропокси\}\}\{феніл\}\{бут\text{-}3\text{-ініл}\}\{феноксикарбоніламінофеноксиформіат\}$

Розчин 4- $\{4\text{-}\{3\text{-}\{4\text{-}\{1R\}\{4\text{-хлорфеніл}\}\}\}\}\}\{фенілметил\}\{пiперазиніл\}\{пропокси\}\}\{феніл\}\text{-}бут\text{-}3\text{-ін-}1\text{-олу}$ (1,6г, 5,6ммоль), трифенілфосфіну (1,3г, 5,1ммоль) і N,O-біс(феноксикарбоніл)гідроксиламіну (1,4г, 5,1ммоль) у ТГФ (20мл) охолодили до 0°C у льодяній бані. До розчину при перемішуванні по краплях добавили діізопропілазодикарбоксилату (1г, 5,1ммоль). Потім реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури і перемішали протягом однієї години. По завершенні реакції розчинник випарили у вакуумі. Продукт додатково не очищали.

N- $\{4\text{-}\{4\text{-}\{2\text{-}\{4\text{-}\{1R\}\{4\text{-хлорфеніл}\}\}\}\}\}\{фенілметил\}\{пiперазиніл\}\{пропокси\}\}\{феніл\}\{бут\text{-}3\text{-ініл}\}\{аміно\text{-}N\text{-гідроксіаміду}\}$ (сполука 52)

N- $\{4\text{-}\{4\text{-}\{3\text{-}\{4\text{-}\{1R\}\{4\text{-хлорфеніл}\}\}\}\}\}\{фенілметил\}\{пiперазиніл\}\{пропокси\}\}\{феніл\}\{бут\text{-}3\text{-ініл}\}\{феноксикарбоніламінофеноксиформіат\}$ розчинили у MeOH і добавили до 20мл рідкого (сухий лід/ацетон) NH₃ у пробірці високого тиску. Пробірку закрили і залишили нагріватися до кімнатної температури. Вміст пробірки перемішували протягом ночі, після чого тиск повільно зняли, і пробку із пробірки витягнули, сполучивши систему з відкритою атмосферою. Після цього розчинник випарили у вакуумі. Очищення хроматографією на силікагелі з 10% MeOH, насиченим NH₃, у хлористому метилені в якості елюента, дало вищезазначену сполуку 52 (1,05г).

Приклад 7

Одержання

аміно-N- $\{4\text{-}\{4\text{-}\{4\text{-}\{4\text{-}\{біс\{4\text{-фторфеніл}\}\}\}\}\}\}\{метил\}\{пiперазиніл\}\{бутокси\}\}\{феніл\}\{бут\text{-}3\text{-ініл}\}\text{-}N\text{-гідроксіаміду}$ (сполука 80, Фіг.6)

1-(4-Бромбутокси)-4-йодбензол (117)

До розчину 4-йодфенолу (100г, 0,5моля) і K_2CO_3 (70г, 0,5моля) у ДМФА (400мл) при перемішуванні добавили 1,4-дибромбутан (100мл, 0,84моля) протягом 1 години. Розчин перемішали протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Розчин доповнили H_2O (1000мл) і екстрагували CH_2Cl_2 . Потім органічний шар промили 1000мл розсолу, просушили над $MgSO_4$ і концентрували, одержавши тверду речовину білого кольору (100г); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2,15-1,87 (м, 6H), 3,50-3,20 (м, 4H), 3,94 (т, 2H), 6,85 (д, 2H), 7,55 (д, 2H).

4-[4-(4-Бромбутокси)фенол]бут-3-ін-1-ол (118)

Розчин сполуки 117 (100г, 0,3моля), 3-бутин-1-олу (45мл, 0,6моля), CuI (800мг, 4,2ммоль) і дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (2,9г, 4,2ммоль) у хлористому метилені (400мл) охолодили до $0^\circ C$ (у льодяній бані). За низької температури по краплях добавили Et_3N (84мл, 0,6моля), суміш нагріли до кімнатної температури і перемішали в атмосфері аргону протягом ночі. Хлористий метилен випарили у вакуумі. Напіврідку сполуку, що утворилася, розчинили у мінімальній кількості CH_2Cl_2 і перепустили через товстий шар силікагелю з елюванням 10% $EtOAc$ у гексані, а потім розчином 50% $VOAc$:50% гексану. У результаті одержали 75г твердої речовини світло-коричневого кольору: 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2,10-1,80 (м, 4H), 2,66 (т, 2H), 3,25 (т, 1H), 3,50 (т, 2H), 3,80 (т, 2H), 3,94(т, 2H), 6,85 (д, 2H), 7,55 (д, 2H).

Сполука (119). 4-біс(4-фторфеніл)метилпіперазин (58г, 0,2моля) і сполуку 118 (74г, 0,25моля) розчинили у CH_2Cl_2 (500мл). До розчину добавили Et_3N (43мл, 0,31моля). Суміш перемішали протягом 48 годин при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Після випарювання розчинника у вакуумі напіврідку речовину, що утворилася, розчинили у мінімальній кількості CH_2Cl_2 перепустили через товстий шар силікагелю і елювали розчином 50% $EtOAc$:50% гексану, а потім $EtOAc$, відокремивши цільову сполуку. Концентрування розчину дало піну брудно-білого кольору (70г) 90% чистоти; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,78-1,75 (м, 6H), 2,72-2,45 (м, 12H), 3,78 (т, 2H), 3,94 (т, 2H), 4,23 (с, 1H), 6,76 (д, 2H), 6,97 (т, 4H), 7,37-7,25 (м, 6H).

Сполука 80. Розчин 119 (70г, 0,14моля), трифенілфосфіну (45г, 0,17моля) і N,O -біс(феноксикарбоніл)гідроксиламіну (46г, 0,17моля) у ТГФ (500мл) охолодили льодом до $0^\circ C$. До розчину при перемішуванні добавили по краплях діізопропілазодикарбоксилат (34мл, 0,17моля). Утворену реакційну суміш витягли із льодяної бані, нагріли до кімнатної температури і перемішали протягом однієї години. Закінчення реакції контролювали за допомогою ТСХ. Розчинник випарили у вакуумі, сирий продукт розчинили у 700мл $MeOH$, насиченому аміаком. Суміш перемішали протягом ночі в круглодонній колбі, закритій гумовими мембранами. Реакційну суміш екстрагували кислотою й основою і перепустили через товстий шар силікагелю (45г) з елюентом 10% $MeOH$ у хлористому метилені. Продукт рекристалізували із 500мл киплячого $EtOAc$ і охолодили при кімнатній температурі протягом ночі, одержавши в результаті 20г чистої сполуки. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,78-1,75 (м, 6H), 2,57- 2,45 (м, 10H), 2,72 (т, 2H), 3,78 (т, 2H), 3,94(т, 2H), 4,23 (с, 1H), 5,34 (уш. с, 2H), 6,76 (д, 2H), 6,97 (т, 4H), 7,37-7,25 (м, 6H).

Нижче, в Таблиці II подані дані ЯМР для кращих сполук за даним винаходом.

Таблиця II	
Сполука №	1H ЯМР ($CDCl_3$) δ (м.д.)
17	1,60 (м, 4H), 2,44 (м, 4H), 2,52 (т, 2H), 2,67 (м, 4H), 2,83 (т, 2H), 3,48 (т, 2H), 4,08 (т, 2H), 4,21 (с, 1H), 6,78 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 7,25 (т, 4H), 7,35 (т, 5H)
32	2,20-2,95 (т, 14H), 3,35 (т, 2H), 3,72 (т, 2H), 4,05 (т, 2H), 5,62 (brs, 2H), 6,72 (д, 2H), 7,10 (т, 4H), 7,25 (д, 2H), 7,45 (д, 1H), 8,35 (д, 1H)
34	2,45 (br d, 8H), 2,75 (т, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,70 (т, 2H), 4,20 (с, 1H), 5,57 (br s, 2H), 6,15 (д, 1H), 6,39 (д, 1H), 6,95 (т, 4H), 7,33 (dd, 4H)
35	2,40 (т, 4H), 2,54 (т, 4H), 2,75 (т, 2H), 2,80 (т, 2H), 3,80 (т, 2H), 4,20 (т, 3H), 5,42 (br s, 2H), 5,80 (br s, 1H), 6,87 (д, 1H), 7,25 (т, 4H), 7,36 (т, 5H), 7,45 (dd, 1H), 8,14 (д, 1H), 8,75 (br s, 1H)
46	1,40-1,55 (т, 1H); 1,85-1,96 (т, 1H); 2,05-2,20 (т, 2H); 2,30-2,70 (т, 12H); 3,62 (ddd, 2H); 4,18 (с, 1H); 4,27 (br d, 1H); 4,63 (br t, 1H); 5,58 (br s, 2H); 7,15-7,35 (м, 9H)
52	1,95 (м, 2H), 2,65-2,35 (м, 10H), 2,72 (т, 2H), 3,78 (т, 2H), 3,93 (т, 2H), 4,20 (с, 1H), 5,25 (brs, 2H), 6,75 (д, 2H), 7,15-7,40 (м, 11H)
80	1,78 - 1,75 (м, 6H), 2,57 - 2,45 (м, 10H), 2,72 (т, 2H), 3,78 (т, 2H), 3,94 (т, 2H), 4,23 (с, 1H), 5,34 (с br, 2H), 6,76 (д, 2H), 6,97 (т, 4H), 7,37 - 7,25 (м, 6H)

Приклад 8

Протокол СНО-К1 НІR-зв'язування

Цей тест, зазвичай, проводять для того, щоб визначити спроможність сполуки поводити себе як ліганд, що зв'язує рецептор гістаміну $H1$. Оскільки в цьому тесті використовують клоновані рецептори $H1$ людини, він може дати гарне наближення до того, чого слід очікувати при введенні сполуки людині.

Докладно методика тесту розглянута нижче. Клітини СНО-К1, що експресують людський клонований рецептор $H1$, вирощували до моношару в планшетах для культур тканин. Клітини зібрали, використовуючи D-PBS-буфер (JRH Biosciences), зберігали при $4^\circ C$ і піддали центрифугуванню ($4^\circ C$, 500г, 10хв). Кінцевий клітинний осад гомогенізували і знову суспендували за допомогою Tris/сахарозного буфера (20мМ Tris, 250мМ сахарози, рН 7,4 при $4^\circ C$). Аліквоти препарату мембрани зберігали при $-70^\circ C$.

У день проведення аналізу препарат мембрани разморозили і піддали центрифугуванню (ротатор TLA 100,3, $4^\circ C$, 15хв, 23000об/хв). Осад знову суспендували спочатку в Tris/сахарозному буфері, а потім за необхідністю додатково розбавляли аналітичним буфером А (50мМ Na/KPO_4 , 2мМ $MgCl_2$, 0,5% (мас/об.) BSA, рН 7,5).

Для аналізу зв'язування препарат мембрани, випробувану сполуку і 3H -піриламін (2нМ наприкінці) у буфері

А с кінцевим 1% (мас.) ДМСО інкубували в 96-ямковому планшеті із поліпропілену протягом 3 годин при 37°C. Неспецифічне зв'язування визначали при 10мкМ піриламину. Для переносу з 96-ямкового планшета на попередньо оброблений 0,1% (об.) PEI фільтр-планшет GF/B використовували 96-ямковий харвестер (Packard). Планшет "зчитували" на приладі Packard Topcounter після добавлення сцинтиляційної рідини Microscint 20 (Packard). По цих даних розраховували K_i для кожної сполуки, зв'язаної з рецепторами гістаміну H1. Одержані результати наведені нижче в Таблиці 1.

Приклад 9

Інгібування продукування LTB_4 у цілісній людській крові

У цьому тесті досліджувалась спроможність сполуки інгібувати стимульоване кальцій-іонофором продукування лейкотриєну V_4 у людській крові. Оскільки таке продукування лейкотриєну V_4 опосередковується активацією ферментом 5-ліпоксигеназою, то цей тест дозволяє прогнозувати спроможність сполуки інгібувати людський фермент 5-ліпоксигеназу.

Аналіз проводили таким чином. Кров нормальних людей-добровольців відбирали у пробірки з гепарином. Гепаринізовану кров у кількості 1мл піпеткою переносили в поліпропіленову пробірку ємністю 1,5мл. До цього зразка добавляли або різноманітні концентрації випробуваної сполуки (5мкл), розчиненої в ДМСО, або 5мкл ДМСО в якості контрольного носія. Зразки інкубували на водяній бані при 37°C протягом 15 хвилин. Після цього у кожний зразок добавили по 5мкл кальцій-іонофору А 23187 (з кінцевою концентрацією 50мкМ), зразки струсили і знову поставили у водяну баню на 30 хвилин. Потім зразки піддали центрифугуванню зі швидкістю обертання 2500об/хв протягом 10 хвилин при 4°C. Супернатант у кількості 50мкл перенесли у попередньо охолоджені пробірки Епендорфа, які містили по 950мкл буфера для ферментного імуноаналізу (EIA). Вироблюваний промисловістю набір EIA (Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI, USA), застосовувався у наступних вимірюваннях продукування LTB_4 у зразках. Рівні LTB_4 , продукованого в контрольному зразку носія, порівнювали із рівнями при добавленні випробуваної сполуки. Виходячи з цього, розраховували інгібування продукування LTB_4 (у відсотках) при кожній концентрації випробуваної сполуки і визначали IC_{50} для інгібування продукування LTB_4 для кожної випробуваної сполуки. Одержані результати наведені нижче в Таблиці 1.

Сполука №	СНОН1 K_i (нМ)	HWB IC_{50} (нМ)	Сполука №	СНОН1 K_i (нМ)	HWB IC_{50} (нМ)	Сполука №	СНОН1 K_i (нМ)	HWB IC_{50} (нМ)
1	24	1515	16	94	2657	32	7	263
3	260	1681	87	58	251	34	550	142
5	23	2041	18	15	2101	35	135	85
46	133	313	22	8	1473	36	420	94
8	220	5768	23	10	287	37	4	6589
9	12	4222	24	7	253	40	120	122
11	130	3626	26	4	1714	42	35	106
12	380	267	27	150	650	52	6	105
80	27	78	30	36	412	43	2	2742
13	10	2444	17	15	254			

Приклад 10

Антигістамінергічна активність in vivo

Самці морських свинок Hartley вагою 350-400 грамів були придбані у фірми Charles River Labs. Інгібування гістамінної активності визначали за методикою Концета-Рослера (Konzett and Rossler) [Naonyn-Schmiedepergs Arch. Exp. Path. Pharmacol. 195, 71-74 (1940)]. Присиплених морських свинок піддали штучній вентиляції. Визначили ендотрахеальний тиск. Послідовними внутрішньовенними ін'єкціями гістаміну у свинок індукували бронхостеноз. Випробувані сполуки вводили тваринам перорально у формі 1% метоцелюлозної суспензії з різними інтервалами часу (у групі) перед введенням гістаміну.

Подані в Табл.2 результати цих досліджень показують інгібування (у відсотках) гістамін-індукованого бронхостенозу вибраними сполуками з декількома часовими інтервалами після перорального прийому. За суттєве вважалось інгібування на 50% і більше.

Сполука №	Доза випробуваної сполуки	Час (години)	Інгібування, %
1	5мг/кг	3	56%
12	2мг/кг	3	62%
12	2мг/кг	6	66%
87	2мг/кг	3	66%
87	2мг/кг	6	73%
23	2мг/кг	3	80%
23	2мг/кг	6	92%
27	2мг/кг	3	86%
27	2мг/кг	6	91%
32	2мг/кг	3	65%
34	2мг/кг	3	81%
34	2мг/кг	6	89%

17	2мг/кг	3	66%
17	2мг/кг	6	73%
35	2мг/кг	3	72%
35	2мг/кг	6	88%
52	2мг/кг	3	69%
80	2мг/кг	3	98%

З таблиці очевидно, що сполуки за даним винаходом мають високу спроможність інгібувати гістамін-індукований бронхостеноз. Крім того, деякі зі сполук, уведених однократною дозою, мають антигістамінергічну активність пролонгованої дії. Наприклад, сполука 27 при дозі 2мг/кг все ще інгібує гістамін-індукований бронхостеноз на 91% через 6 годин після перорального прийому.

Ці експерименти також свідчать про те, що випробувані сполуки при пероральному прийомі є біодоступними.

Приклади

Інгібування 5-ліпоксигенази in vivo

Самці морських свинок Hartley, вагою 350-400 грамів були придбані у фірми Charles River Labs. Випробувані сполуки готували у дозах 1-2мг/мл в 1% метилцелюлозі для перорального прийому. Піддослідних тварин поділили на групи по 5 свинок (5). Кожний тест включав контрольну групу тварин, яким давали у вигляді дози носій. Дозовані кількості носія або сполук тваринам в усіх групах вводили перорально через зонд. Тваринам давали відпочити одну, три або шість годин після введення дози. Контрольним тваринам давали відпочити три години. Через відповідні проміжки часу тварин піддавали анестезії уретаном (Urethane) у кількості 1,5г/кг, вб. Кров відбирали "гепаринізованим" шприцом шляхом серцевої пункції.

Аліквоти крові (0,5мл) поміщали у пробірки Епендорфа з різними позначками. Кожний зразок заправляли арахідоною кислотою у кількості 5мкл (15мМ) і поміщали на 5 хвилин у водяну баню з температурою 37°C. Через 5 хвилин кров стимулювали 5мкл (5мМ) кальцій-іонофору A23187 і витримували у водяній бані ще 30 хвилин. Через тридцять хвилин зразки крові витягали із водяної бані і піддавали центрифугуванню зі швидкістю обертання 14000об/хв протягом 2 хвилин. Плазму розбавляли EIA буфером і виконували EIA відповідно до інструкцій виробника (Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI, USA).

Отримані результати подані в Табл.3 і показують інгібування (у відсотках) 5-ліпоксигенази вибраними сполуками з різними інтервалами часу після перорального введення доз. За суттєве вважалось інгібування на 50% і більше.

Сполука №	Доза	Часовий інтервал, години	Інгібування, %
1	2мг/кг	1	62%
12	2мг/кг	6	80%
87	2мг/кг	1	70%
87	2мг/кг	6	94%
23	2мг/кг	1	80%
27	2мг/кг	1	88%
32	2мг/кг	1	88%
17	2мг/кг	3	70%
17	2мг/кг	6	94%
35	2мг/кг	1	87%
35	2мг/кг	3	97%
52	2мг/кг	3	61%
80	2мг/кг	3	73%
80	2мг/кг	6	88%
34	2мг/кг	3	38%

З таблиці очевидно, що сполуки за даним винаходом мають високу спроможність інгібування ферменту 5-ліпоксигенази. Крім того, деякі з цих сполук, уведених однократною дозою, мають стосовно 5-ліпоксигенази здатність пролонгованого інгібування. Наприклад, сполука 87 при дозі 2мг/кг все ще інгібує активність 5-ліпоксигенази на 94% через 6 годин після перорального введення.

Ці експерименти також показують, що випробувані сполуки при пероральному прийомі є біодоступними.

Приклад 12

Інгібування 15-ліпоксигенази

За допомогою даного тесту була досліджена спроможність запропонованих сполук інгібувати продукування 15-гідрокси-5,8,11,13-ейкозатетраєнової кислоти (15-НЕТЕ) через дію 15-ліпоксигенази на арахідонову кислоту. Для проведення тесту 15-ліпоксигеназу очистили від кролячих перитонеальних поліморфно-ядерних лейкоцитів. Цей фермент відповідає за перетворення арахідонової кислоти (шляхом окислювання на атомі вуглецю 15 арахідонової кислоти) на 15-гідроперокси-5,8,11,13-ейкозатетраєнову кислоту (15-НРЕТЕ), яка потім відновлюється у 15-гідрокси-5,8,11,13-ейкозатетраєнову кислоту (15-НЕТЕ).

Даний тест полягав у тому, що арахідонову кислоту інкубували спільно із 15-НЕТЕ протягом 5 хвилин при 37°C при наявності випробуваної сполуки у різних концентраціях (10^{-8} - 10^{-5} М) і без неї. Продукування 15-НЕТЕ в кожному зразку визначали за допомогою радіоімунного аналізу. Рівні 15-НЕТЕ, продукованої у контрольному

зразку з носієм, порівнювали із рівнями в зразках, що містили випробувані сполуки. По цих даних визначали процент інгібування продукування 15-НЕТЕ для кожної випробуваної сполуки та IC_{50} для інгібування продукування 15-НЕТЕ для кожної випробуваної сполуки. Були одержані такі рівні IC_{50} (нМ): 1300, 170, 46, 61 і 110 для сполук відповідно 1, 32, 35, 52 і 80.

5

10

15

20

25

30

35

40

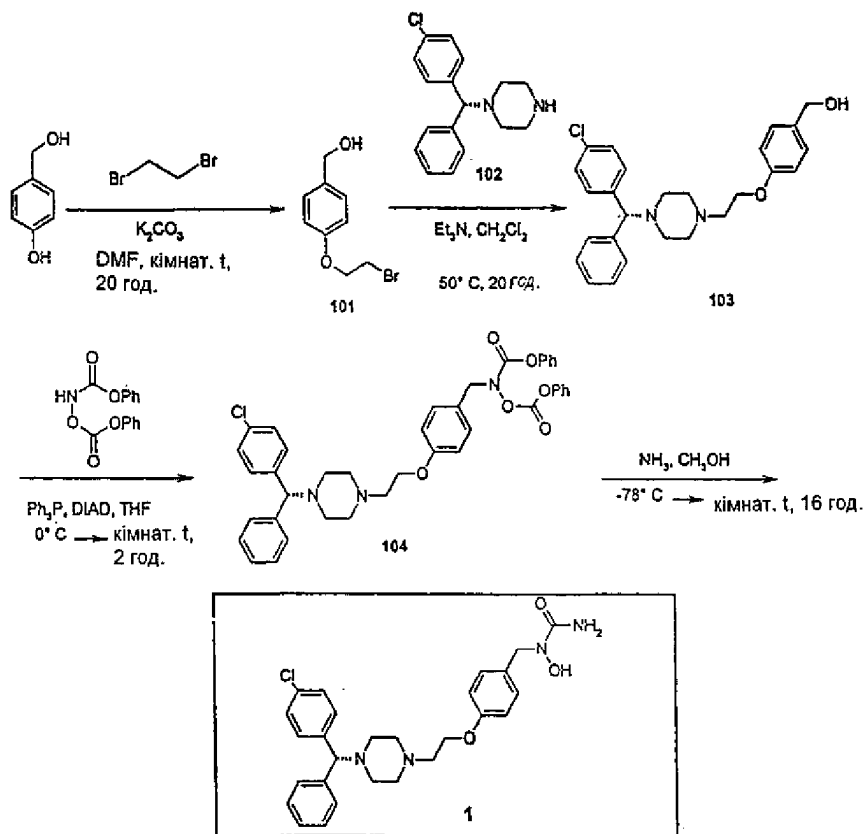
45

50

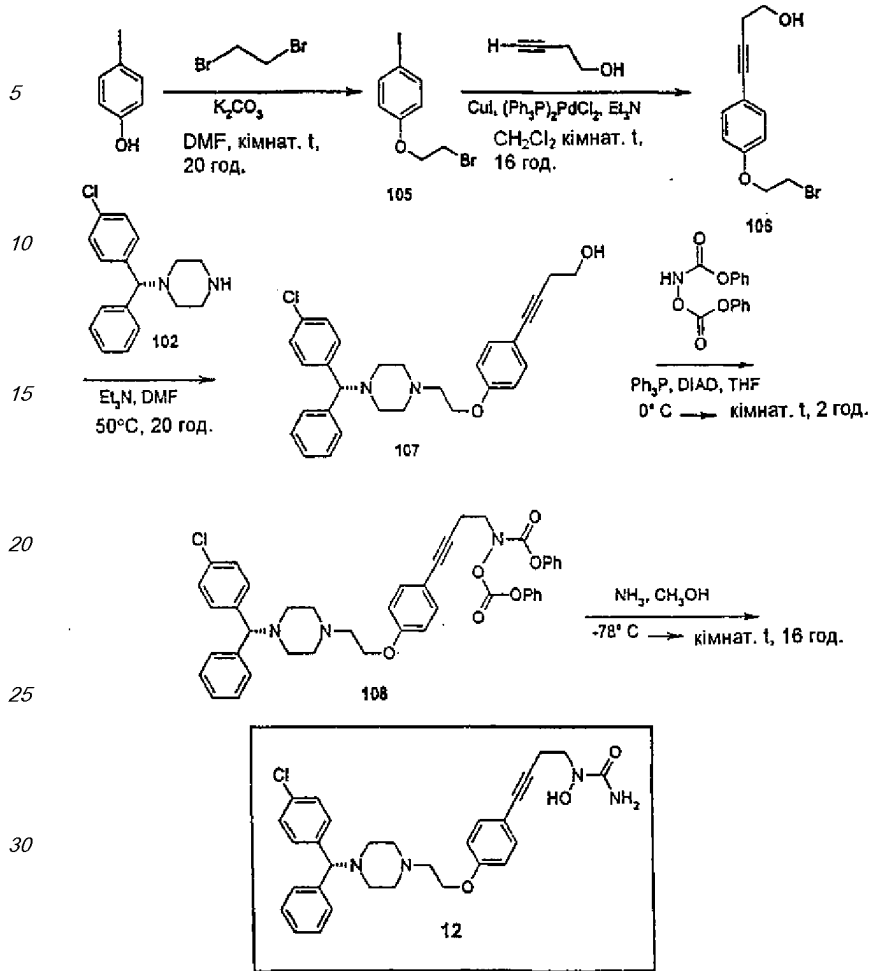
55

60

65



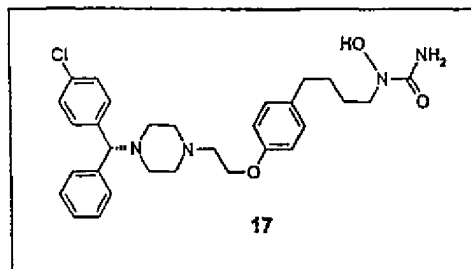
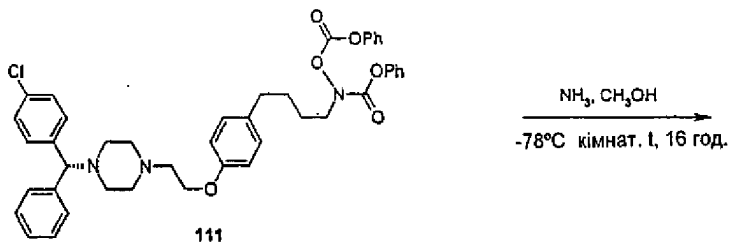
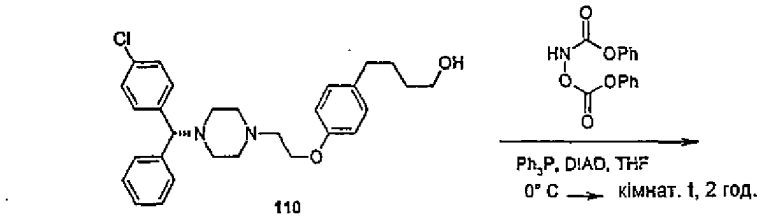
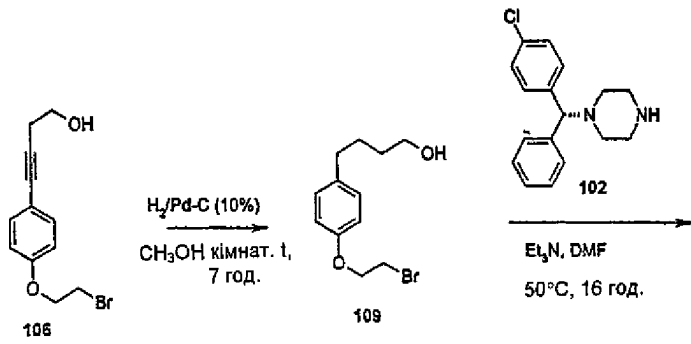
Фиг. 1.



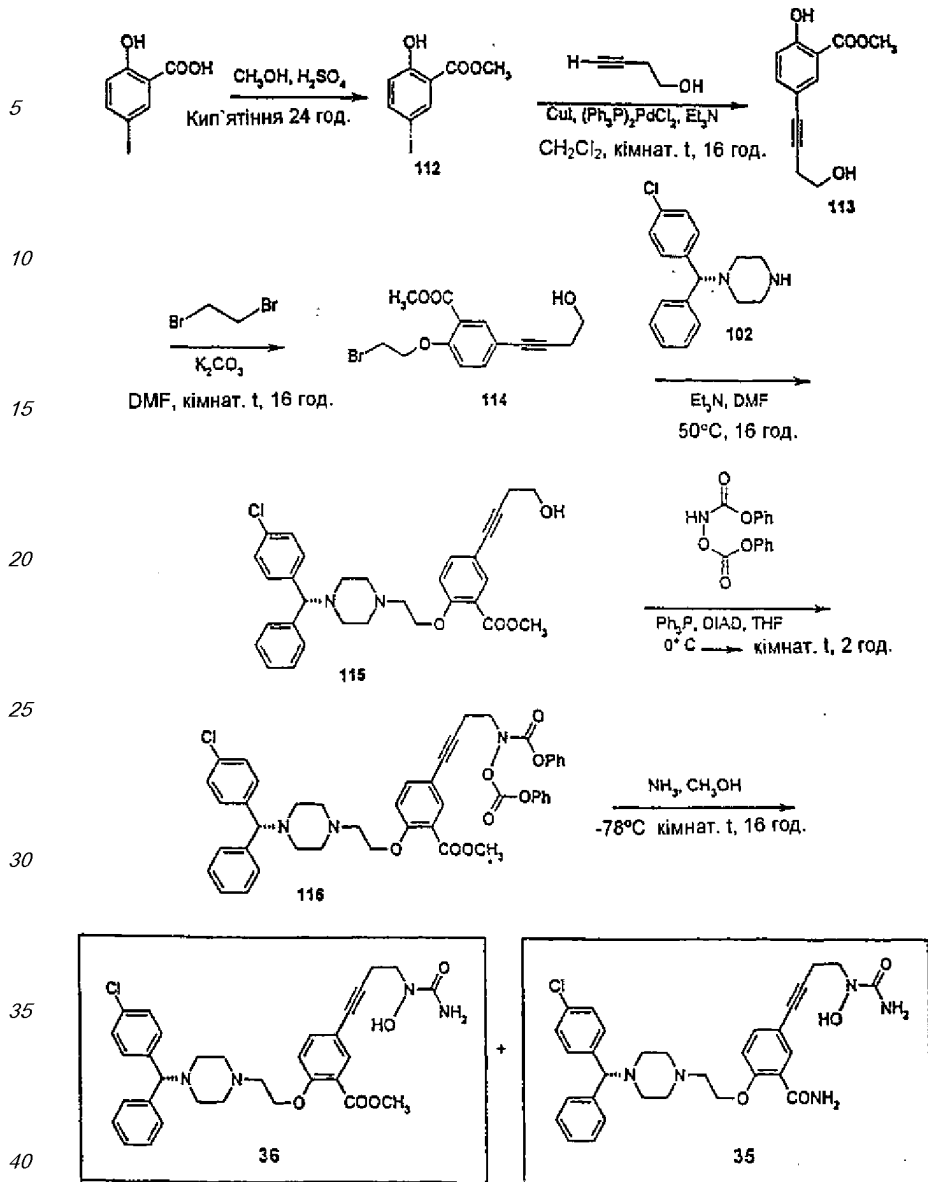
Фиг. 2.

2/9

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

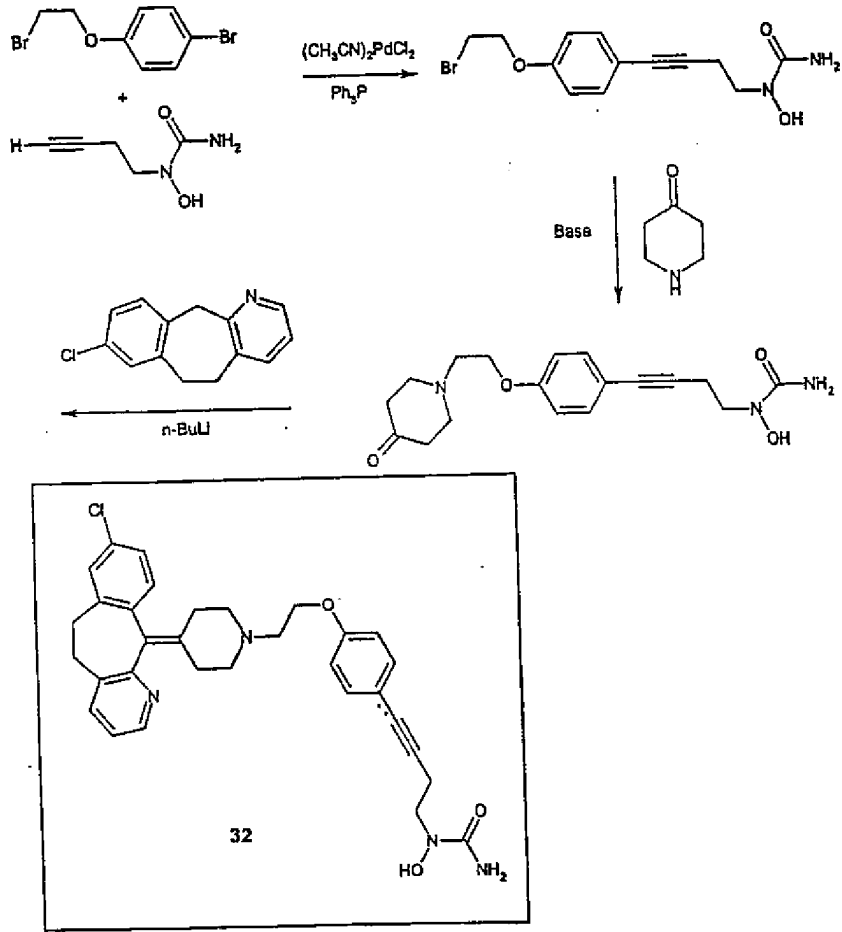


Фиг. 3.

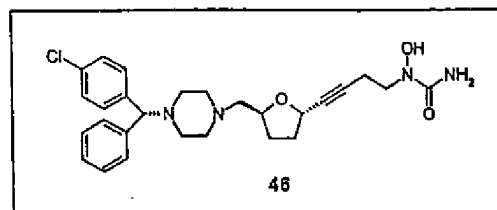
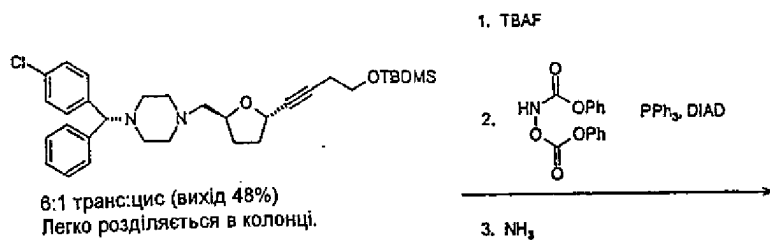
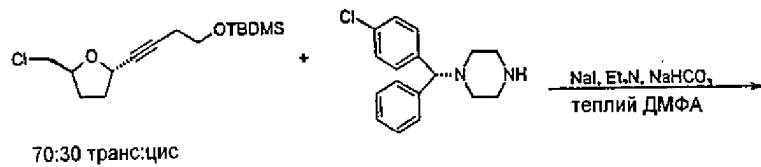
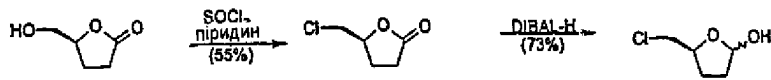


Фиг. 4.

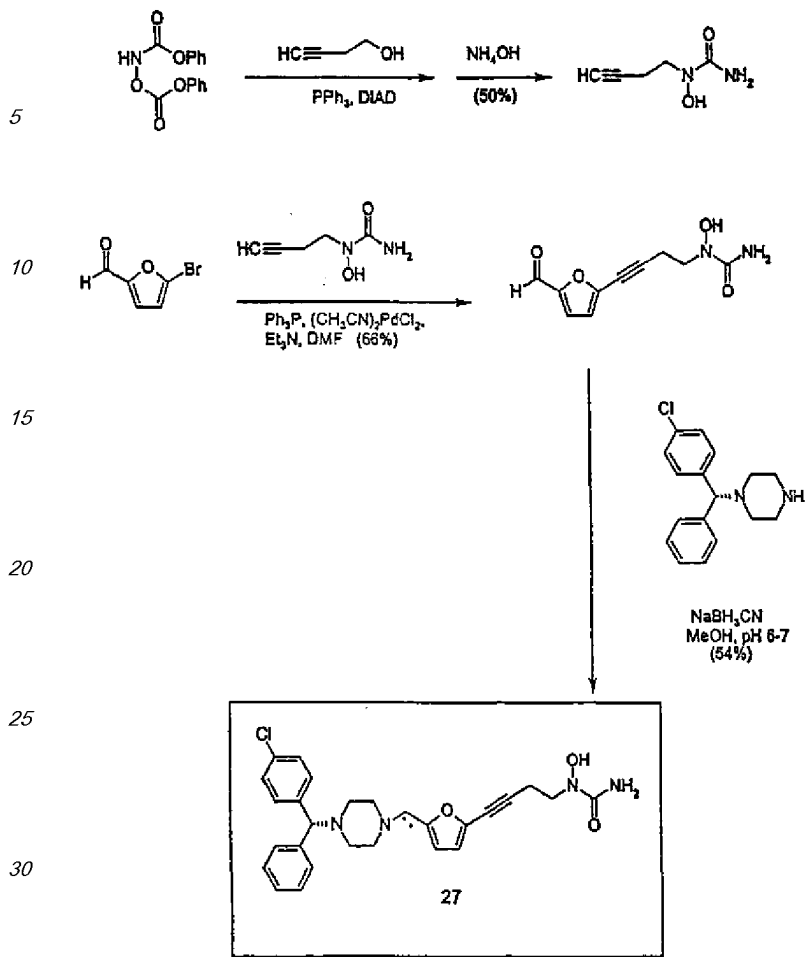
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



Фиг. 7



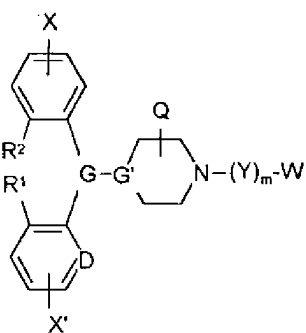
Фіг. 8



Фиг. 9

Формула винаходу

1. Сполука за формулою I



55

i ii геометричні ізомери, енантіомери, діастереомери і фармацевтично прийнятні солі, де X і X' незалежно один від одного означають водень, галоген, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, трифторметил або $-(Y')_m-W'$;

G і G' разом утворюють

60 D означає $-CH=$ або $=N-$;

R¹ і R² незалежно один від одного означають водень або разом означають $-(CH_2)_n-$, де n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

m і m' незалежно один від одного дорівнюють 0 або 1;

Y і Y' означають $-L^1-$ або $-L^2-V(Z)_t-L^3$, де t дорівнює 0 або 1;

65 L¹ означає алкілен, алкенілен або одне із зазначених вище, де одна або більше метиленових груп заміщені на $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(Q)-$ або $-N(R^3)-$;

L² означає: (а) алкілен, алкенілен, алкінілен або одне із зазначених вище, де одна або більше метиленових груп заміщені на -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(Q')- або -N(R⁴)-; або (б) -L⁴C(O)-N(Q')- або -L⁴(Q')-; або (в) простий зв'язок;

5 L³ означає: (а) алкілен, алкенілен, алкінілен або одне із зазначених вище, де одна або більше метиленових груп заміщені на -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(Q'')- або -N(R⁵)-; або (б) простий зв'язок;

L⁴ означає: (а) алкілен, алкенілен або алкінілен, або одне із зазначених вище, де одна або більше метиленових груп заміщені на -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(Q''')- або -N(R⁵)-; або (б) простий зв'язок;

10 V означає: (а) двовалентний арен, двовалентний гетероарен або двовалентний насичений гетероцикл, коли t дорівнює 0; або (б) тривалентний арен чи тривалентний гетероарен, коли t дорівнює 1;

Q, Q' і Q'' незалежно один від одного означають водень, -AC(O)OR⁶ або -AC(O)NR⁶R⁷;

15 W і W' незалежно один від одного означають -N(OM)C(O)N(R⁸)R⁹, N(R⁸)C(O)N(OM)R⁹, -N(OM)C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹ або -C(O)OR⁸ за умови, що принаймні один із W і W' є N(OM)C(O)N(R⁸)R⁹, -N(R⁸)C(O)N(OM)R⁹ або -N(OM)C(O)R⁸;

Z означає -A''N(OM')C(O)N(R¹⁰)R¹¹, -A''N(R¹⁰)C(O)N(OM')R¹¹, -A''N(OM')C(O)R¹¹, -A'C(O)N(OM')R¹¹, -A'C(O)NR¹⁰R¹¹, -A'C(O)OR¹⁰, галогід, CH₃, NR³R⁴, NR³C(O)R⁴, NO₂, CN, CF₃, S(O)₂NR³R⁴, S(O)₂R³, SR³ або S(O)R³;

20 A, A' і A'' незалежно один від одного означають простий зв'язок, алкілен, алкенілен, алкінілен, ілоалкіларил, ілоарилалкіл або ділоалкіларен або одне із зазначених вище, де одна або більше метиленових груп заміщені на -O-, -NH-, -S-, -S(O)- або -S(O)₂- і/або один або більше метиліденових залишків заміщені на =N-;

M і M' незалежно один від одного означають водень, фармацевтично прийнятний катіон або розщеплювану в процесі метаболізму групу; і

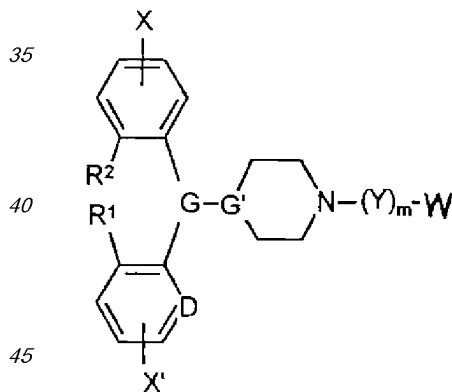
25 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ і R¹¹ незалежно один від одного означають водень, алкіл, алкеніл, алкініл, арил, арилалкіл, алкіларил, алкіларилалкіл або одне із зазначених вище, де одна або більше метиленових груп заміщені на -O-, -NH-, -S-, -S(O)- або -S(O)₂- і/або один або більше метиліденових залишків заміщені на =N-;

за умови, що на відміну від атомів кисню, пов'язаних із сіркою в -S(O)- і -S(O)₂-, коли одна або більше метиленових груп заміщені на -O-, -NH-, -S-, -S(O)- або -S(O)₂- і коли один або більше метиліденових залишків заміщені на =N-, таке заміщення не відбувається в двох гетероатомах, ковалентно зв'язаних один з одним;

30 і крім того, за умови, що коли m означає 0, а W не означає -C(O)NR⁸R⁹ або -C(O)OR⁸;

і крім того, за умови, що в заміснику -AC(O)OR⁶ R⁶ не може означати водень, коли A означає простий зв'язок.

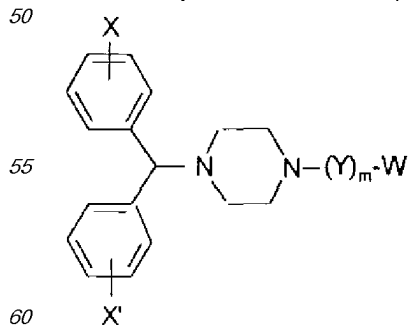
2. Сполука за п. 1, яка має формулу I''



в котрій значення замісників визначені в п. 1,

та її геометричні ізомери, енантіомери, діастереомери і фармацевтично прийнятні солі.

3. Сполука за п.1, яка має формулу II

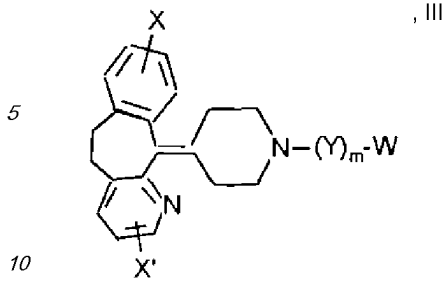


в котрій значення замісників визначені в п. 1,

та її геометричні ізомери, енантіомери, діастереомери і фармацевтично прийнятні солі.

4. Сполука за п. 1, яка має формулу III

65



в котрій значення замісників визначені в п. 1,

та її геометричні ізомери, енантіомери, діастереомери і фармацевтично прийнятні солі.

5. Сполука за будь-яким з пп. 3 або 4, яка відрізняється тим, що X означає -Cl, X' означає водень, m
15 означає 1 і W означає -N(OH)C(O)NH₂.

6. Сполука за будь-яким з пп. 3 або 4, яка відрізняється тим, що X означає -Cl, X' означає водень, m
означає 1, Y означає -L', де -L' означає алкінілен, ілоалкокси або ілоалкоксіалкіл.

7. Сполука за будь-яким з пп. 3 або 4, яка відрізняється тим, що X означає -Cl, X' означає водень, m
20 означає 1, Y означає -L²-V(Z)_t-L³, t означає 0, V означає 1,4-фенілен або 1,3-фенілен, L² означає ілоалкокси, і L³
означає алкілен, алкенілен або алкінілен.

8. Сполука за будь-яким з пп. 3 або 4, яка відрізняється тим, що X означає -Cl, X' означає водень, m
означає 1, Y означає -L²-V(Z)_t-L³, t означає 0, V означає 2,5-фурилен, L² означає алкілен і L³ означає алкілен,
алкенілен або алкінілен.

9. Сполука за будь-яким з пп. 3 або 4, яка відрізняється тим, що X означає -Cl, X' означає водень, m
25 означає 1, Y означає -L²-V(Z)_t-L³, t означає 1, L² означає ілоалкокси, V означає тривалентний гетероарен, Z
означає A'C(O)NR¹⁰R¹¹ або A'C(O)OR¹⁰ і W означає -N(OH)C(O)NH₂.

10. Сполука за будь-яким з пп. 3 або 4, яка відрізняється тим, що X і X' означають F, m означає 1, Y
означає -L²-V(Z)_t-L³, t означає 0, V означає 1,4-фенілен або 1,3-фенілен, L² означає ілоалкокси і L³ означає
30 алкілен, алкенілен або алкінілен.

11. Сполука, яку вибирають із групи, що складається з
N-[[4-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)феніл]метил]аміно-N-гідроксіаміду,
N-[[3-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)феніл]метил]аміно-N-гідроксіаміду,
аміно-N-[[4-(2-{4-[[біс(4-фторфеніл)метил]піперазиніл}етокси)феніл]етил]-N-гідроксіаміду,
35 N-[[4-[[4-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)феніл]бут-3-иніл]аміно-N-гідроксіаміду,
N-[[4-(3-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}пропіл)феніл]метил]-аміно-N-гідроксіаміду,
N-[[4-[[4-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)феніл]бутил]аміно-N-гідроксіаміду,
N-[[4-[[3-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)феніл]бут-3-иніл]аміно-N-гідроксіаміду,
N-[[3-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)феніл]метил](метил(гідроксіаміно))карбоксіамід

у,
40 N-[[4-[[3-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)феніл]бутил]аміно-N-гідроксіаміду,
аміно-N-[[4-[[4-{2-[[4-(8-хлор(5,6-дигідробензо[*f*]піридино[2,3-*b*][7]анулен-11-іліден)піперидил]етокси)феніл]б
ут-3-иніл]-N-гідроксіаміду,
N-[[3-[[5-[[4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл]метил](2-фурил)]-1-метилпроп-2-иніл]аміно-N-гідроксі
45 міду,
аміно-N-[[4-[[5-[[4-[[біс(4-фторфеніл)метил]піперазиніл]метил](2-фурил)]бут-3-иніл]-N-гідроксіаміду,
2-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-иніл]бенза
міду,
метил

2-[2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси]-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-иніл]бензоату,
50 2-[2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси]-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-иніл]бензо
ойної кислоти,
метил

2-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бутил]бензоату,
55 2-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бутил]бензойної
кислоти,
2-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)-бутил]бензаміду,
2-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бутил]бензойної
кислоти,

2-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил]піперазиніл}етокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-иніл]бенз
60 ойної кислоти,
метил

5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-иніл]-2-(2-{4-[[біс(4-фторфеніл)метил]піперазиніл]етокси]бензоату,
65 N-[[4-[[5-[[4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл]метил](2*S*,5*S*)оксоалан-2-іл]бут-3-иніл]аміно-N-гідрок
сіаміду,
метил

- (2E)-3-[2-(2-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл]етокси)-5-[4(аміногідроксикарбоніламіно)бутил]феніл]проп-2-еноату,
метил
- 5 (2E)-3-[2-(2-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл]етокси)-5-[4(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-иніл]феніл]проп-2-еноату,
5-[4(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-иніл]-2-(2-[4-[біс(4-фторфеніл)метил]піперазиніл]-етокси)бензойної кислоти,
N-{4-[4-(3-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл]пропокси)феніл]бут-3-иніл}аміно-N-гідроксіаміду,
10 аміно-N-{4-[4-(2-[4-(8-хлор(5,6,11-тригідробензо[b]піридино[3,2-f][7]анулен-11-іл))піперидил]етокси}феніл)бут-3-иніл]-N-гідроксіаміду,
аміно-N-{4-[4-(3-[4-(8-хлор(5,6-дигідробензо[f]піридино[2,3-b][7]анулен-11-іліден)піперидил]пропокси)феніл)бут-3-иніл]-N-гідроксіаміду,
15 (2E)-3-[2-(2-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл]етокси)-5-[4(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-иніл]феніл]проп-2-енової кислоти,
N-{4-[3-((1E)-2-карбамойлвініл)-4-(2-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл]етокси)феніл]бут-3-иніл}аміно-N-гідроксіаміду,
N-{4-[4-(2-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл]етокси)-3-фторфеніл]бут-3-иніл}аміно-N-гідроксіаміду,
20 5-[4(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-иніл]-2-(2-[4-[біс(4-фторфеніл)метил]піперазиніл]етокси)бензаміду,
аміно-N-{4-[4-(2-[4-[(біс(4-фторфеніл)метил]піперазиніл]етокси)-3-фторфеніл]бут-3-иніл]-N-гідроксіаміду,
5-[4(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-иніл]-2-[4-(8-хлор(5,6-дигідробензо[f]піридино[2,3-b][7]анулен-11-іліден)піперидил]етокси)бензаміду,
2-(3-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл]пропокси)-5-[4(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-иніл]бензаміду,
25 2-(2-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл]етокси)-5-[5(аміногідроксикарбоніламіно)пент-1-иніл]бензаміду,
2-(2-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл]етокси)-5-[4(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-иніл]бензаміду,
N-{4-[4-(2-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил]піперазиніл]етокси)-3-(трифторметил)феніл]бут-3-иніл}аміно-N-гідроксіаміду,
30 N-{4-[4-(2-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл]етокси)-3-(трифторметил)феніл]-бут-3-иніл}аміно-N-гідроксіаміду,
N-{4-[4-(2-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл]етокси)-3-ціанофеніл]бут-3-иніл}аміно-N-гідроксіаміду,
N-{4-[4-(4-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл]бутоксифеніл]бут-3-иніл}аміно-N-гідроксіаміду,
35 2-(2-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл]етокси)-5-[3(аміногідроксикарбоніламіно)проп-1-иніл]бензаміду,
N-{4-[4-(4-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл]бутоксифеніл]бутил}аміно-N-гідроксіаміду,
N-{4-[4-(2-[4-[(1S)(4-хлорфеніл)фенілметил][піперазиніл]етокси)-3-(трифторметил)феніл]бутил}аміно-N-гідроксіаміду,
40 N-{4-[4-(2-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)-фенілметил]піперазиніл]етокси)-3-(трифторметил)феніл]бутил}аміно-N-гідроксіаміду,
аміно-N-{4-[4-(4-[4-(8-хлор(5,6-дигідробензо[f]піридино[2,3-b][7]анулен-11-іліден))піперидил]бутоксифеніл)бут-3-иніл]-N-гідроксіаміду,
аміно-N-{4-[4-(4-[4-(8-хлор(5,6-дигідробензо[f]піридино[2,3-b][7]анулен-11-іліден)піперидил]бутоксифеніл)бутил]-N-гідроксіаміду,
45 N-{4-[4-(2-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл]етокси)феніл]бут-3-иніл}етокси-N-гідроксикарбоксаміду,
N-{4-[4-(4-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл]бутоксифеніл]бутил}аміно-N-гідроксіаміду,
N-[2-(2-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл]етокси)-5-[4(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-иніл]феніл]ацетаміду,
50 N-[2-(2-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл]етокси)-5-[4(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-иніл]феніл]ацетаміду,
N-{4-[4-(3-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл]пропокси)феніл]бутил}аміно-N-гідроксіаміду,
аміно-N-{4-[4-(4-[4-[біс(4-фторфеніл)метил]піперазиніл]бутоксифеніл]бут-3-иніл]-N-гідроксіаміду,
55 N-{3-[4-(3-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл]пропокси)феніл]пропіл}аміно-N-гідроксіаміду,
аміно-N-{4-[4-(3-[4-[біс(4-фторфеніл)метил]піперазиніл]пропокси)феніл]бут-3-иніл]-N-гідроксіаміду,
2-(3-[4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл]пропокси)-5-[4(аміногідроксикарбоніламіно)бутил]бензаміду,
у,
5-[4-[(амінокарбоніл)(гідроксі)аміно]бутил]-2-(2-[4-[біс(4-фторфеніл)метил]-1-піперазиніл]етокси)бензаміду,
60 N-{3-[4-(3-[4-[біс(4-трифторфеніл)метил]-1-піперазиніл]пропокси)феніл]пропіл]-N-гідроксисечовини,
N-{4-[4-(2-[4-[біс(4-фторфеніл)метил]-1-піперазиніл]етокси)-2-нітрофеніл]-3-бутиніл]-N-гідроксисечовини,
N-{4-[4-(2-[4-[біс(4-фторфеніл)метил]-1-піперазиніл]етокси)феніл]бутил]-N-гідроксисечовини,
5-[4-[(амінокарбоніл)(гідроксі)аміно]-1-бутиніл]-2-(2-[4-[(R)-(4-хлорфеніл)(феніл)метил]піперазиніл]етокси)бензаміду,
65 N-{4-[4-(2-[4-[(R)-(4-хлорфеніл)-(феніл)метил]-1-піперазиніл]етокси)-2-нітрофеніл]-3-бутиніл]-N-гідроксисечовини,

5-4-[(амінокарбоніл)(гідроксі)аміно]-1-бутиніл]-2-(2-{4-[(R)-(4-хлорфеніл)(феніл)метил]-1-піперазиніл}ето

кси)бензаміду,
5-4-[(амінокарбоніл)(гідроксі)аміно]-1-бутиніл]-2-(2-{4-[(R)-(4-хлорфеніл)(феніл)метил]-1-піперазиніл}ето

кси)бензаміду,
5-4-[(амінокарбоніл)(гідроксі)аміно]-1-бутиніл]-2-(2-{4-[(R)-(4-хлорфеніл)(феніл)метил]-1-піперазиніл}ето

кси)бензаміду,
N-{3-[4-(3-{4-[(R)-(4-хлорфеніл)(феніл)метил]-1-піперазиніл}пропіл)феноксипропіл]-N-гідроксисечовини.

12. Сполука, яку вибирають із групи, що складається з

10 N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)феніл]бутил}аміно-N-гідроксіаміду,
аміно-N-[4-(4-{2-[4-(8-хлор(5,6-дигідробензо[*f*]піридино[2,3-*b*][7]анулен-11-іліден)піперидил]етокси)-феніл)
бут-3-иніл]-N-гідроксіаміду,

аміно-N-[4-[5-({4-[(біс(4-фторфеніл)метил]піперазиніл)метил(2-фурил)]бут-3-иніл]-N-гідроксіаміду,

2-(2-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}етокси)-5-[4-(аміногідроксикарбоніламіно)бут-1-иніл]бенза

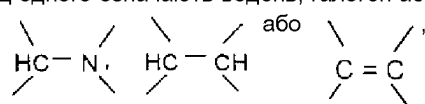
15 міду,
N-{4-[5-({4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл)метил(2*S*,5*S*)оксоалан-2-іл]бут-3-иніл}аміно-N-гідрокс

іаміду,
N-{4-[4-(3-{4-[(1R)(4-хлорфеніл)фенілметил]піперазиніл}пропокси)феніл]бут-3-иніл}аміно-N-гідроксіаміду й
аміно-N-[4-[4-(4-{4-[біс(4-фторфеніл)метил]піперазиніл]бутоксифеніл]бут-3-иніл]-N-гідроксіаміду.

13. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що

X і X¹ незалежно один від одного означають водень, галоген або -(Y')_m-W';

G і G' разом утворюють



D означає -CH= або =N-;

R¹ і R² незалежно один від одного означають водень або разом означають -(CH₂)₂-;

m і m' незалежно один від одного означають 0 або 1;

Y і Y¹ означають -L¹ - або -L²-V(Z)_t-L³, де t дорівнює 0 або 1;

30 L¹ означає алкілен, алкенілен, алкінілен або одне із зазначених вище, де одна або більше метиленових груп
заміщені на -O-;

L² означає (а) алкілен, алкенілен, алкінілен або одне із зазначених вище, де одна або більше метиленових
груп заміщені на -O- або -N(Q')-, або (б) -L⁴C(O)-N(Q')-;

L³ означає (а) алкілен, алкенілен, алкінілен або одне із зазначених вище, де одна або більше метиленових
35 груп заміщені на -O- або -N(Q'')-;

L⁴ означає алкілен;

V означає (а) двовалентний арен, двовалентний гетероарен або двовалентний насичений гетероцикл, коли t
означає 0, або (б) тривалентний арен або тривалентний гетероарен, коли t означає 1;

Q означає водень;

40 Q' і Q'' незалежно один від одного означають водень, -AC(O)OR⁶ або -AC(O)NR⁶R⁷;

W і W' незалежно один від одного означають -N(OM)C(O)N(R⁸)R⁹, N(R⁸)C(O)N(OM)R⁹, -N(OM)C(O)R⁸,
-C(O)NR⁸R⁹ або -C(O)OR⁸ за умови, що принаймні один із W і W' є N(OM)C(O)N(R⁸)R⁹, -N(R⁸)C(O)N(OM)R⁹ або
-N(OM)C(O)R⁸;

Z означає -A'C(O)NR¹⁰R¹¹, -A'C(O)OR¹⁰, галоген, NR³C(O)R⁴, NO₂, CN, CF₃;

A й A' незалежно один від одного означають простий зв'язок, алкілен, алкенілен, алкінілен, ілоалкіларил,
ілоарилалкіл або ділоалкіларен або одне із зазначених вище, де одна або більше метиленових груп заміщені на
-O-;

M і M' незалежно один від одного означають водень, фармацевтично прийнятний катіон або розщеплювану в
50 процесі метаболізму групу; і

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ і R¹¹, якщо вони наявні, незалежно один від одного означають водень або
алкіл, де одна або декілька метиленових груп заміщені на -O-;

за умови, що на відміну від атомів кисню, зв'язаних з атомами сірки в -S(O)- і -S(O)₂-, коли одна або більше
метиленових груп заміщені на -O-, -NH-, -S-, -S(O)- або -S(O)₂- і коли одна або більше метиліденових груп
55 заміщені на =N-, за такого заміщення не утворюються два ковалентно зв'язаних один з одним гетероатоми;

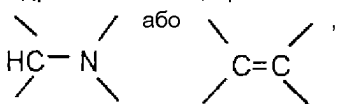
і за умови, що коли m означає 0, W не означає -C(O)NR⁸R⁹ або -C(O)OR⁸;

і ще за умови, що в заміснику -AC(O)OR⁶ R⁶ не може означати водень, коли

A означає простий зв'язок.

14. Сполука за п. 13, яка відрізняється тим, що X і X¹ незалежно один від одного означають -H- або галоген;

G і G' разом утворюють



Y означає -L²-V(Z)_t-L³, де t означає 0 або 1;

L² означає C₁-C₆ алкілен, у якому одна або більше метиленових груп можуть бути заміщені на -O-;

$V(Z)_t$ означає фенілен, у разі необхідності заміщений групами $-A'C(O)NR^{10}R^{11}$, $-A'C(O)OR^{10}$, галоген, $NR^3C(O)R^4$, NO_2 , CN , CF_3 або фурилен чи оксаланілен;

5 L^3 означає C_1-C_6 алкілен, у якому одна або більше метиленових груп можуть бути заміщені на $-O-$, або C_2-C_6 алкінілен;

W означає $-N(OM)C(O)N(R^8)R^9$, $N(R^8)C(O)N(OM)R^9$ або $-N(OM)C(O)R^8$;

A' означає метилен, вінілен або простий зв'язок;

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ і R^{11} , у разі їх наявності, незалежно один від одного означають водень або

10 C_1-C_6 алкіл, у якому одна або більше метиленових груп може бути заміщена на $-O-$.

15. Сполука за п. 14, яка відрізняється тим, що

X означає фтор або хлор;

X' означає водень або фтор;

Y означає $-L^2-V(Z)_t-L^3$, де t означає 0 або 1;

15 L^2 означає C_1-C_6 алкілен, у якому одна метиленова група може бути заміщена на $-O-$;

$V(Z)_t$ означає фенілен, який у разі необхідності містить замісник $-A'C(O)NR^{10}R^{11}$, $-A'C(O)OR^{10}$, галоген, $NR^3C(O)R^4$, NO_2 , CN або CF_3 , або фурилен, або оксоаланілен;

L^3 означає C_1-C_6 алкілен, у якому одна метиленова група може бути заміщена на $-O-$ або C_2-C_6 алкінілен;

W означає $-N(OH)C(O)NH_2$;

20 A' означає метилен, вінілен або простий зв'язок;

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ і R^{11} , у разі їх наявності, незалежно один від одного означають водень або

C_1-C_6 алкіл, у якому одна метиленова група може бути замінена на $-O-$.

16. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що X і X' незалежно один від одного означають водень, галоген, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси або трифторметил;

25 W означає $-N(OM)C(O)N(R^8)R^9$, $-N(R^8)C(O)N(OM)R^9$ або $N(OM)C(O)R^8$.

17. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що L^4 означає алкілен;

Z означає $-N(OM')C(O)N(R^{10})R^{11}$, $-N(R^{10})C(O)N(OM')R^{11}$, $N(OM')C(O)R^{11}$, $-A'C(O)N(OM')R^{11}$, $-A'C(O)NR^{10}R^{11}$ або $-A'C(O)OR^{10}$.

30 18. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що

X і X' незалежно один від одного означають $-H$, галоген, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси або трифторметил;

L^4 означає алкілен;

W означає $-N(OM)C(O)N(R^8)R^9$, $-N(R^8)C(O)N(OM)R^9$ або $N(OM)C(O)R^8$;

35 Z означає $-N(OM')C(O)N(R^{10})R^{11}$, $-N(R^{10})C(O)N(OM')R^{11}$, $N(OM')C(O)R^{11}$, $-A'C(O)N(OM')R^{11}$, $-A'C(O)NR^{10}R^{11}$ або $-A'C(O)OR^{10}$.

19. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що коли M або M' означає метаболічно відщеплювану групу, цю групу вибирають серед органічного або неорганічного аніона, фармацевтично прийнятного катіона, ацилу, алкілу, фосфату, сульфату і сульфонату, $NH_2C(O)-$ або (алкіл)ОС(О)-.

40 20. Сполука за п. 19, яка відрізняється тим, що ацил являє собою (алкіл)С(О), включаючи ацетил, пропіоніл і бутирил.

21. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку за будь-яким з пп. 1-20.

45 22. Спосіб одночасного інгібування як лейкотриєн-, так і гістамін-опосередковуваних біологічних процесів, який полягає у введенні ефективної лейкотриєн- і гістамін-інгібуючої кількості сполуки, за будь-яким з пп. 1-20 суб'єкту, що потребує такого інгібування.

23. Спосіб лікування астми, сезонного і хронічного алергічного риніту, синуситу, кон'юнктивіту, харчової алергії, скомброїдного отруєння, псоріазу, кропивниці, свербіжу, екземи, ревматоїдного артриту, запального захворювання кишечника, хронічного закупорювання легень, тромбозу й отиту, який полягає у введенні терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-20.

50 24. Спосіб за п. 23, який відрізняється тим, що захворювання, котре потребує лікування, є астмою і сезонним та хронічним ринітом.

55 Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2004, N 9, 15.09.2004. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

60

65