

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **018971**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2013.12.30

(21) Номер заявки
201001755

(22) Дата подачи заявки
2010.12.07

(51) Int. Cl. **C07D 209/52** (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

(54) **СОЕДИНЕНИЯ АЗАБИЦИКЛО[3.2.0]ГЕПТ-3-ИЛА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, КОТОРЫЕ ИХ СОДЕРЖАТ**

(31) **09/05957**

(32) **2009.12.09**

(33) **FR**

(43) **2011.10.31**

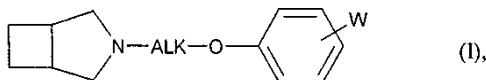
(56) **WO-A1-2005089747**
SI-A-9300625
WO-A1-1996004245
RU-C1-2136678

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ (FR)

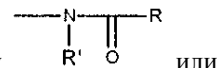
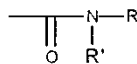
(72) Изобретатель:
**Касара Патрик, Шолле Анне-Мари,
Дено Ален, Лестажа Пьер, Панайи
Фани (FR)**

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Пивницкая Н.Н.,
Кузенкова Н.В., Веселицкий М.Б.,
Каксис Р.А., Комарова О.М., Белоусов
Ю.В. (RU)**

(57) Соединения формулы (I)



где ALK представляет собой алкиленовую цепь, W представляет собой группу



или

, где R и R' имеют значения, указанные в описании. Лекарственное средство.

B1**018971****018971****B1**

Настоящее изобретение относится к новым соединениям азабицикло[3.2.0]гепт-3-ила, к способу их получения и к фармацевтическим композициям, которые их содержат.

Соединения согласно настоящему изобретению представляют чрезвычайный интерес с фармакологической точки зрения в связи с их взаимодействием с центральной гистаминергической системой в условиях *in vivo*.

Старение популяции в связи с повышением предполагаемой продолжительности жизни при рождении приводит к значительному повышению случаев патологии центральной нервной системы, связанных со старением, в особенности болезни Альцгеймера. Основными клиническими проявлениями старения головного мозга и в особенности патологиями нервной системы, связанными со старением, являются недостаточности процессов памяти и познавательных способностей, что может привести к слабоумию.

В результате проведенных нейрофармакологических исследований было показано, что в центральной нервной системе гистамин посредством центральной гистаминергической системы выполняет роль нейромедиатора или нейромодулятора в физиологических или патофизиологических процессах (Pell и Green, *Annu. Rev. Neurosci.*, 1986, 9, 209-254; Schwartz и др., *Physiol. Rev.*, 1991, 71, 1-51). Таким образом, было показано, что гистамин принимает участие в различных физиологических и поведенческих процессах, таких как терморегуляция, нейроэндокринная регуляция, ноцицепция, циркадный ритм, каталептические состояния, двигательная активность, агрессивность, пищевое поведение, функции обучения и памяти, а также синаптическая пластичность (Hass и др., *Histaminergic neurones : morphology and function*, Boca Raton, FL: CRC Press, 1991, сс. 196-208; Brown и др., *Prog. Neurobiology*, 2001, 63, 637-672; Smith и др., *Neuroimmunomodulation*, 2007, 14, сс. 317-325).

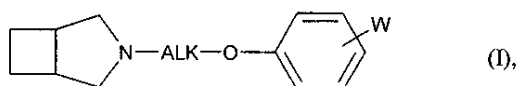
В исследованиях, проведенных на животных, было показано, что повышение эндогенных экстрасинаптических уровней гистамина может содействовать состояниям бодрствования, обучения и процессам памяти и регулировать потребление пищи (Brown и др., *Prog. Neurobiol.*, 2000, 63, 637-672; Passani и др., *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2000, 24, 107-113). Вследствие этого, возможными терапевтическими показаниями для соединений, способных повышать кругооборот или высвобождение гистамина на центральном уровне, является лечение нарушений познавательных способностей, связанных со старением головного мозга, с острыми и хроническими нейродегенеративными заболеваниями и с шизофренией, а также для лечения нарушений настроения, синдрома Туретте (Gulhan Ercan-Sencicek и др., *New England Journal of Medicine*, 20 мая 2010 г., 1901-1908), шизофрении, нарушений сна, нарушений ритма сон-пробуждение и синдрома гиперактивности с недостаточностью внимания. Кроме того, в исследованиях было показано, что введение гистамина в центральные гипоталамические ядра влияет на регуляцию ощущения сытости у крыс, которое снижает потребление пищи. Кроме того, было показано, что у крыс, страдающих генетически вызванным ожирением, наблюдается гипофункция гистаминергической передачи (Machidori и др., *Brain Research*, 1992, 590, 180-186). Следовательно, возможными терапевтическими показаниями для соединений согласно настоящему изобретению также являются нарушения пищевого поведения и ожирение.

Настоящее изобретение относится к новым азабициклическим соединениям, которые отличаются от соединений, приведенных в заявке WO 2005/089747, наличием 3-азабицикло[3.2.0]гептановой кольцевой системы.

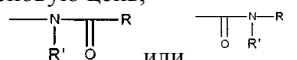
Неожиданно это структурное отличие от соединений заявки WO 2005/089747 обеспечивает соединениям согласно изобретению не только существенные прокогнитивные свойства, но также эффективные бодрствующие, антиседативные, антигипнотические и анксиолитические свойства.

На неврологическом уровне эта комбинация активностей предоставляет возможности не только новых лечений нарушений познавательных способностей, связанных со старением головного мозга, с нейродегенеративными заболеваниями или с травмами черепа, но также лечения поведенческих нарушений, связанных с этими патологиями, такими как нарушения сна, апатия и/или депрессивные состояния. Кроме того, фармакологический профиль соединений по изобретению предоставляет возможность новых лечений в психиатрии, например синдрома Туретте, шизофрении, нарушений настроения или нарушений сна.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



где ALK представляет собой алкиленовую цепь,



W представляет собой группу где R и R', каждый независимо друг от друга, представляют собой атом водорода или линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, необязательно замещенную одной или несколькими группами, выбранными из галогена, гидроксидной и алкоксигруппы, подразумевается, что

термин "алкилен" обозначает линейный или разветвленный двухвалентный радикал, содержащий от 2 до 6 атомов углерода,

термин "алкокси" обозначает алкилоксигруппу, в которой алкильная цепь, которая является линейной или разветвленной, содержит от 1 до 6 атомов углерода,

к их энантиомерам и диастереоизомерам, а также к их солям присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

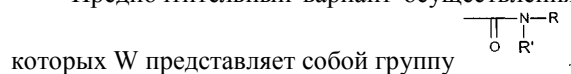
Среди фармацевтически приемлемых кислот можно отметить, но не ограничиваясь только ими, соляную кислоту, бромисто-водородную кислоту, серную кислоту, фосфоновую кислоту, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, молочную кислоту, пировиноградную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, глутаровую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, малеиновую кислоту, лимонную кислоту, аскорбиновую кислоту, щавелевую кислоту, метансульфоновую кислоту, камфорную кислоту и т.д.

Среди фармацевтически приемлемых оснований можно отметить, но не ограничиваясь только ими, гидроксид натрия, гидроксид калия, триэтиламин, трет-бутиламин и т.д.

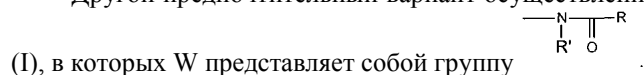
Предпочтительными соединениями формулы (I) являются соединения, в которых группа W расположена в пара-положении.

ALK предпочтительно представляет собой линейный двухвалентный радикал, содержащий от 2 до 6 атомов углерода, такой как, например, этиленовая, пропиленовая или бутиленовая группа, более предпочтительно пропиленовая группа.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I), в



Другой предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы



Благоприятно R и R', каждый независимо друг от друга, представляют собой атом водорода, металльную группу или этильную группу, эти группы необязательно замещены метоксигруппой.

Более предпочтительно W представляет собой группу -CO-NH-CH₃, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NH₂, -CO-N(CH₂CH₃)₂, -NH-CO-CH₃, -N(CH₃)-CO-CH₃ или -NH-CO-CH₂-OCH₃.

Соединения мезо-конфигурации являются особенно предпочтительными.

Еще более предпочтительно изобретение относится к соединениям формулы (I), которые представляют собой

4-{3-[(1R,5S)-3-азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}бензамид,

N-(4-{3-[(1R,5S)-3-азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}фенил)ацетамид,

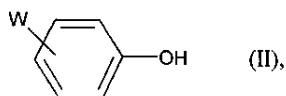
4-{3-[(1R,5S)-3-азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}-N,N-диметилбензамид,

N-(4-{3-[(1R,5S)-3-азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}фенил)-N-метилацетамид,

и их солям присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

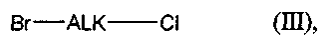
Среди солей присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой, особенно предпочтительными являются гидрохлориды, оксалаты и цитраты.

Изобретение также относится к способу получения соединений формулы (I), который характеризуется тем, что в качестве исходного вещества используют соединение формулы (II)



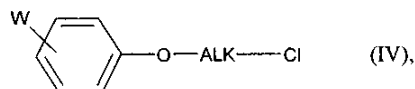
где W имеет значения, указанные для формулы (I),

и с этим соединением формулы (II) конденсируют в щелочной среде соединение формулы (III)



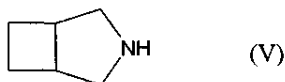
где ALK имеет значения, указанные для формулы (I),

получая соединение формулы (IV)

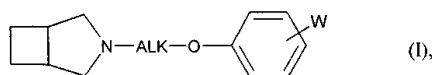


где W и ALK имеют значения, указанные выше,

с которым конденсируют соединение формулы (V)



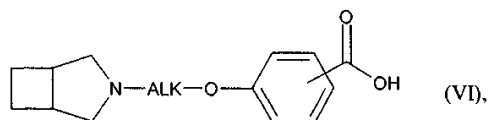
получая соединение формулы (I), как определено выше



которое может быть очищено в соответствии с обычной методикой разделения, превращено, если это является желательным, в его соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием и разделено, при необходимости, на его оптические изомеры в соответствии с обычной методикой разделения.

Соединения формул (II), (III) и (V) являются коммерчески доступными или могут быть получены квалифицированным специалистом в данной области техники с помощью общепринятых химических реакций, описанных в литературе.

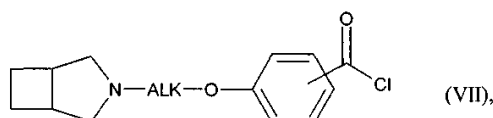
Альтернативно, соединения формулы (VI)



где ALK группа имеет значения, как определено выше,

могут использоваться в качестве промежуточных продуктов для синтеза соединений формулы (I/a), частные случаи соединений формулы (I), где W представляет собой -CONRR¹-группу, путем сочетания с амином формулы NHRR', где R и R' имеют значения, указанные для формулы (I).

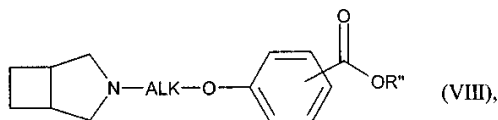
Аналогичным образом, соединения формулы (VII)



где ALK группа имеет значения, указанные выше,

могут использоваться в качестве промежуточных продуктов для синтеза соединений формулы (I/a), частные случаи соединений формулы (I), где W представляет собой -CONRR'-группу, путем сочетания с амином формулы NHRR', где R и R' имеют значения, указанные для формулы (I).

Кроме того, соединения формулы (I/a), частные случаи соединений формулы (I), где W представляет собой -CONRR'-группу, также могут быть получены путем конденсации амина NHRR', где R и R' имеют значения, указанные для формулы (I), используя соединения формулы (VIII)

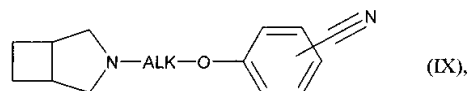


где ALK группа имеет значения, указанные выше, и

R'' представляет собой линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу или бензильную группу,

соединения формулы (VIII) получают посредством соответствующих карбоновой кислоты (VI) или хлорангидрида карбоновой кислоты (VII), представленных выше.

В завершение, также представляется возможным получать соединения формулы (I/a) путем гидролиза соединений формулы (IX)



где ALK группа имеет значения, указанные выше.

Фармакологические исследования соединений формулы (I) свидетельствуют о том, что они обладают прокогнитивными свойствами посредством содействия процессам памяти и обучения, а также бодрствующими, антиседативными, антигипнотическими и анксиолитическими свойствами.

На неврологическом уровне соединения в соответствии с изобретением могут являться полезными для лечения нарушений познавательных способностей, связанных со старением головного мозга или с нейродегенеративными заболеваниями, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Пика, деменция телец Леви, деменции лобной доли и подкорковые деменции, лобно-височные деменции, сосудистые деменции, болезнь Хантингтона и рассеянный склероз, для новых лечений нарушений познавательных способностей, связанных с травмами черепа, а также для лечения нарушений психики и поведения, связанных с этими патологиями, такими как нарушения сна, апатия и тревожно-депрессивные состояния. Особенными мишенями являются нарушения сна, связанные с болезнью Альцгеймера и с бо-

лезнью Паркинсона, такие как дневная гиперсомния. Кроме того, с помощью соединений согласно настоящему изобретению можно лечить моторные расстройства, связанные с болезнью Паркинсона.

На психиатрическом уровне эти соединения могут являться полезными для лечения нарушений настроения, и в особенности для лечения тревожно-депрессивных состояний, синдрома Туретте, шизофрении и связанных с ними нарушений познавательных способностей, боли, а также для лечения нарушений сна, нарушений ритма сон-пробуждение и синдрома гиперактивности с недостаточностью внимания (ADHD). Среди нарушений сна в особенности можно отметить нарколепсию и апноэ во сне. Также мишенями являются нарушения сна, такие как гиперсомния, происходящая при обструктивном синдроме апноэ во время сна или при синдроме гиперактивности с недостаточностью внимания, а также дневная сонливость.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим одно соединение формулы (I) в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями.

В фармацевтических композициях в соответствии с изобретением весовое соотношение активного компонента (вес активного компонента относительно общего веса композиции) составляет от 1 до 50%.

Среди фармацевтических композиций в соответствии с изобретением особенно можно отметить те, которые являются пригодными для перорального, парентерального, назального, трансдермального, ректального, подъязычного, глазного введения или введения в дыхательные пути, в особенности таблетки или драже, подъязычные таблетки, саше, пакетики, капсулы, таблетки для медленного растворения под языком, лепешки, суппозитории, кремы, мази, кожные гели и ампулы для питья или инъекций.

Полезная дозировка изменяется в зависимости от пола, возраста и веса тела пациента, пути введения, природы терапевтического показания и любых совместных лечений и находится в интервале от 0,05 до 500 мг в сутки для лечения на от 1 до 3 введений в сутки.

Ассоциация соединения формулы (I) с L-допой (L-дигидроксифенилаланином) и еще более предпочтительно ассоциация 4-{3-[(1R,5S)-3-азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}бензамида или его соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием с L-допой также составляют неотъемлемую часть изобретения. Ассоциации этого типа могут использоваться для лечения нарушений познавательных способностей и моторных нарушений при болезни Паркинсона.

Примеры, представленные ниже, иллюстрируют изобретение, но никоим образом его не ограничивают. Структуры соединений, описанных в примерах, подтверждали в соответствии с общепринятыми спектрофотометрическими техниками (ИК, ЯМР, масс-спектрометрия и т.д.).

Для информации, все соединения, представленные ниже, обладали стереохимией мезо-типа.

Пример 1, путь синтеза А. 4-{3-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}бензамид гидрохлорид.

Стадия 1. 4-(3-Хлорпропокси)бензамид.

Смесь, состоящую из 0,004 моль 4-гидроксibenзамида, 0,004 моль 1-бром-3-хлорпропана и 0,006 моль карбоната цезия в 10 мл ацетонитрила нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 5 ч.

Стадия 2. 4-{3-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}бензамид.

К реакционной смеси со стадии 1 при температуре окружающей среды добавляли 0,004 моль (1R,5S)-3-азабицикло[3.2.0]гептана, синтез которого описан в публикации J. Med. Chem. 1967, 10, 621-623, и 0,002 моль йодида натрия. Затем продолжали нагревать в колбе с обратным холодильником в течение 16 ч. Осадок отфильтровывали и промывали ацетонитрилом. Фильтрат концентрировали насухо. Остаток ресуспендировали в дихлорметане. Полученный раствор экстрагировали раствором гидроксида натрия и затем водой, после этого высушивали над сульфатом магния и концентрировали насухо. Остаток очищали с помощью методики препаративной хроматографии на фазе Lichroprep RP-18.

Масс-спектр: $[M+H]^+$ теоретический $m/z = 275,1760$; тест $m/z = 275,1773$.

Стадия 3. 4-{3-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}бензамид гидрохлорид.

Продукт, полученный на стадии 2, растворяли в 10 мл этанола, к которому добавляли 2 мл 2н. эфирной HCl. Таким образом полученный продукт отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали в вакууме.

Элементный микроанализ:

	% C	% H	% N	% Cl
<i>Рассчитано</i>	61,83	7,46	9,01	11,41
<i>Обнаружено</i>	61,33	7,37	8,85	11,50

Пример 1, путь В. 4-{3-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}бензамид гидрохлорид.

Стадия 1. 4-{3-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}бензонитрил.

Методика проведения эксперимента была идентична описанной на стадиях 1 и 2 примера 1, путь синтеза А, но заменяли 4-гидроксibenзамид на стадии 1 на 4-гидроксibenзонитрил.

Стадия 2. 4-{3-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}бензамид гидрохлорид.

Соединение, полученное на вышеописанной стадии (2,2 г), растворяли в 90 мл этанола и нагревали

в колбе с обратным холодильником в присутствии 5,1 г КОН в течение 18 ч. Смесь вливали в 90 мл воды и затем концентрировали до половины объема в вакууме. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали изопропиловым эфиром и затем высушивали. Гидрохлорид получали в соответствии с методикой стадии 3 примера 1, путь синтеза А.

Элементный микроанализ:

	% C	% H	% N	% Cl
<i>Рассчитано</i>	61,83	7,46	9,01	11,41
<i>Обнаружено</i>	61,69	7,39	8,77	11,47

Пример 1, путь С. 4-{3-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}бензамид гидрохлорид.

Стадия 1. Метил 4-{3-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}бензоат.

Методика проведения эксперимента была идентична описанной на стадиях 1 и 2 примера 1, путь синтеза А, но заменяли 4-гидроксибензамид на стадии 1 на метил 4-гидроксибензоат.

Стадия 2. 4-{3-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}бензойная кислота.

Смесь 3,5 г соединения со стадии 1, 12,7 мл 2н. раствора гидроксида натрия и 8 мл метанола нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 1 ч. К реакционной смеси, охлажденной на ледяной бане, добавляли 12,7 мл 2н. HCl. Осадок промывали водой и высушивали в вакууме.

Элементный микроанализ:

	% C	% H	% N
<i>Рассчитано</i>	69,79	7,69	5,09
<i>Обнаружено</i>	69,67	7,73	5,44

Стадия 3. 4-{3-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}бензоил хлорид гидрохлорид.

Смесь 1,8 г продукта, описанного на стадии 2, и 20 мл тионил хлорида нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и совместно упаривали два раза с толуолом. Твердый остаток гомогенизировали в этиловом эфире, фильтровали и высушивали в вакууме.

Стадия 4. 4-{3-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}бензамид гидрохлорид.

К раствору 1 г продукта, описанного на стадии 3, в дихлорметане при 0°C добавляли по каплям 4 мл 2н. аммиачного метанола. После этого смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды и промывали 2н. раствором гидроксида натрия и затем водой. Органическую фазу высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Оставшееся масло растворяли в 10 мл этанола, к которому добавляли 2 мл 2н. эфирной HCl. Таким образом полученный продукт отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали в вакууме.

Элементный микроанализ:

	% C	% H	% N	% Cl
<i>Рассчитано</i>	61,83	7,46	9,01	11,41
<i>Обнаружено</i>	61,57	7,40	8,71	11,53

Пример 2. 4-{3-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}бензамид.

Методика проведения эксперимента повторяла стадии 1 и 2 примера 1, путь синтеза А.

Элементный микроанализ:

	% C	% H	% N
<i>Рассчитано</i>	70,04	8,08	10,21
<i>Обнаружено</i>	69,24	7,58	9,76

Пример 3. 4-{2-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]этокси}бензамид.

Методика проведения эксперимента была идентична описанной на стадиях 1 и 2 примера 1, путь синтеза А, но заменяли 1-бром-3-хлорпропан на стадии 1 на 1-бром-2-хлорэтан.

Элементный микроанализ:

	% C	% H	% N
<i>Рассчитано</i>	69,21	7,74	10,76
<i>Обнаружено</i>	69,00	7,72	10,58

Пример 4. 4-{4-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]бутокси}бензамид.

Методика проведения эксперимента была идентична описанной на стадиях 1 и 2 примера 1, путь синтеза А, но заменяли 1-бром-3-хлорпропан на стадии 1 на 1-бром-4-хлорбутан.

Элементный микроанализ:

	% C	% H	% N
<i>Рассчитано</i>	70,80	8,39	9,71
<i>Обнаружено</i>	69,18	8,28	9,37

Пример 5. N-(4-{3-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}фенил)ацетамид.

Методика проведения эксперимента была идентична описанной на стадиях 1 и 2 примера 1, путь синтеза А, но заменяли 4-гидроксибензамид на стадии 1 на N-(4-гидроксифенил)ацетамид.

Элементный микроанализ:

	% C	% H	% N
<i>Рассчитано</i>	70,80	8,39	9,71
<i>Обнаружено</i>	70,54	8,35	10,22

Пример 6. N-(4-{2-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]этокси}фенил)ацетамид.

Методика проведения эксперимента была идентична описанной в примере 3, но заменяли 4-гидроксибензамид на N-(4-гидроксифенил)ацетамид.

Элементный микроанализ:

	% C	% H	% N
<i>Рассчитано</i>	70,04	8,08	10,21
<i>Обнаружено</i>	69,44	7,96	9,96

Пример 7. N-(4-{4-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]бутокси}фенил)ацетамид.

Методика проведения эксперимента была идентична описанной в примере 4, но заменяли 4-гидроксибензамид на N-(4-гидроксифенил)ацетамид.

Элементный микроанализ:

	% C	% H	% N
<i>Рассчитано</i>	71,49	8,67	9,26
<i>Обнаружено</i>	71,02	8,58	8,93

Пример 8. 4-{3-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}-N,N-диметилбензамид гидрохлорид.

Методика проведения эксперимента была идентична описанной в примере 1, путь синтеза А, но заменяли 4-гидроксибензамид на стадии 1 на 4-гидрокси-N,N-диметилбензамид.

Элементный микроанализ:

	% C	% H	% N	% Cl
<i>Рассчитано</i>	63,80	8,03	8,27	10,46
<i>Обнаружено</i>	63,29	7,95	8,19	10,50

Пример 9. 4-{2-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-2-ил]этокси}-N,N-диметилбензамид гидрохлорид.

Методика проведения эксперимента была идентична описанной в примере 3, но заменяли 4-гидроксибензамид на 4-гидрокси-N,N-диметилбензамид. Таким образом полученное соединение превращали в соль в соответствии с процедурой со стадии 3 примера 1, путь синтеза А.

Элементный микроанализ:

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl
<i>Рассчитано</i>	62,86	7,76	8,62	10,91	10,91
<i>Обнаружено</i>	62,54	7,66	8,40	10,66	10,67

Пример 10. 4-{4-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]бутокси}-N,N-диметилбензамид гидрохлорид.

Методика проведения эксперимента была идентична описанной в примере 4, но заменяли 4-гидроксибензамид на 4-гидрокси-N,N-диметилбензамид. Затем 2 мл 2н. соляной кислоты добавляли к соединению, полученному таким образом, в 10 мл этанола. Полученный продукт отфильтровывали, промывали этиловым эфиром и высушивали в вакууме.

Элементный микроанализ:

	% C	% H	% N	% Cl
<i>Рассчитано</i>	64,67	8,28	7,94	10,05
<i>Обнаружено</i>	64,39	7,76	7,94	10,62

Пример 11. 4-{3-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}-N,N-диэтилбензамид гидрохлорид.

Методика проведения эксперимента была идентична описанной в примере 1, путь синтеза А, но за-

меняли 4-гидроксибензамид на стадии 1 на 4-гидрокси-N,N-диэтилбензамид.

Элементный микроанализ:

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl ⁺
<i>Рассчитано</i>	65,47	8,52	7,63	9,66	9,66
<i>Обнаружено</i>	64,66	8,25	7,59	10,56	10,13

Пример 12. 4-{2-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]этокси}-N,N-диэтилбензамид гидрохлорид.

Методика проведения эксперимента была идентична описанной в примере 3, но заменяли 4-гидроксибензамид на 4-гидрокси-N,N-диэтилбензамид. Таким образом, полученное соединение превращали в соль в соответствии с процедурой со стадии 3 примера 1, путь синтеза А.

Элементный микроанализ:

	% C	% H	% N	% Cl
<i>Рассчитано</i>	64,67	8,28	7,94	10,05
<i>Обнаружено</i>	64,57	7,91	8,03	9,65

Пример 13. 4-{4-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]бутокси}-N,N-диэтилбензамид гидрохлорид.

Методика проведения эксперимента была идентична описанной в примере 4, но заменяли 4-гидроксибензамид на 4-гидрокси-N,N-диэтилбензамид. Затем 2 мл 2н. соляной кислоты добавляли к соединению, полученному таким образом, в 10 мл этанола. Полученный продукт отфильтровывали, промывали этиловым эфиром и после этого высушивали в вакууме.

Элементный микроанализ:

	% C	% H	% N	% Cl
<i>Рассчитано</i>	66,21	8,73	7,35	9,31
<i>Обнаружено</i>	67,41	8,34	7,67	12,01

Пример 14. 4-{3-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}-N-метилбензамид гидрохлорид.

Методика проведения эксперимента была идентична описанной в примере 1, путь синтеза А, но заменяли 4-гидроксибензамид на стадии 1 на 4-гидрокси-N-метилбензамид.

Элементный микроанализ:

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl ⁺
<i>Рассчитано</i>	62,86	7,76	8,62	10,91	10,91
<i>Обнаружено</i>	62,57	7,68	8,61	11,10	10,99

Пример 15. 4-{2-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-2-ил]этокси}-N-метилбензамид.

Методика проведения эксперимента была идентична описанной в примере 3, но заменяли 4-гидроксибензамид на 4-гидрокси-N-метилбензамид.

Элементный микроанализ:

	% C	% H	% N
<i>Рассчитано</i>	70,04	8,08	10,21
<i>Обнаружено</i>	69,66	7,98	10,12

Пример 16. 4-{4-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]бутокси}-N-метилбензамид.

Методика проведения эксперимента была идентична описанной в примере 4, но заменяли 4-гидроксибензамид на 4-гидрокси-N-метилбензамид.

Элементный микроанализ:

	% C	% H	% N
<i>Рассчитано</i>	71,49	8,67	9,26
<i>Обнаружено</i>	70,99	8,47	8,40

Пример 17. N-(4-{3-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}фенил)-N-метилацетамид гидрохлорид.

Методика проведения эксперимента была идентична описанной в примере 1, путь синтеза А, но заменяли 4-гидроксибензамид на стадии 1 на N-(4-гидроксифенил)-N-метилацетамид.

Элементный микроанализ:

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl ⁺
<i>Рассчитано</i>	63,80	8,03	8,27	10,46	10,46
<i>Обнаружено</i>	64,07	7,97	7,88	10,16	10,30

Пример 18. N-(4-{2-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-2-ил]этокси}фенил)-N-метилацетамид гидрохлорид.

Методика проведения эксперимента была идентична описанной в примере 3, но заменяли 4-гидроксибензамид на N-(4-гидроксифенил)-N-метилацетамид. Таким образом, полученное соединение превращали в соль в соответствии с процедурой со стадии 3 примера 1, путь синтеза А.

Элементный микроанализ:

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl
<i>Рассчитано</i>	62,86	7,76	8,62	10,91	10,91
<i>Обнаружено</i>	62,14	7,86	8,06	11,32	10,73

Пример 19. N-(4-{4-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]бутокси}фенил)-N-метилацетамид гидрохлорид.

Методика проведения эксперимента была идентична описанной в примере 13, но заменяли 4-гидрокси-N,N-диэтилбензамид на N-(4-гидроксифенил)-N-метилацетамид.

Элементный микроанализ:

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl
<i>Рассчитано</i>	64,67	8,28	7,94	10,05	10,05
<i>Обнаружено</i>	64,25	7,79	7,89	10,47	10,14

Пример 20. N-(4-{3-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}фенил)-2-метоксиацетамид.

Методика проведения эксперимента была идентична описанной на стадиях 1 и 2 примера 1, путь синтеза А, но заменяли 4-гидроксибензамид на стадии 1 на N-(4-гидроксифенил)-2-метоксиацетамид.

Элементный микроанализ:

	% C	% H	% N
<i>Рассчитано</i>	67,90	8,23	8,80
<i>Обнаружено</i>	67,88	8,22	8,97

Пример 21. N-(4-{2-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]этокси}фенил)-2-метоксиацетамид гидрохлорид.

Методика проведения эксперимента была идентична описанной в примере 3, но заменяли 4-гидроксибензамид на N-(4-гидроксифенил)-2-метоксиацетамид. Затем 2 мл 2н. соляной кислоты добавляли к соединению, полученному таким образом, в 10 мл этанола. Полученный продукт отфильтровывали, промывали этиловым эфиром и после этого высушивали в вакууме.

Элементный микроанализ:

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl
<i>Рассчитано</i>	59,91	7,39	8,22	10,40	10,40
<i>Обнаружено</i>	59,76	7,44	8,12	10,66	10,36

Пример 22. N-(4-{4-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]бутокси}фенил)-2-метоксиацетамид гидрохлорид.

Методика проведения эксперимента была идентична описанной в примере 13, но заменяли 4-гидрокси-N,N-диэтилбензамид на N-(4-гидроксифенил)-2-метоксиацетамид.

Элементный микроанализ:

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl
<i>Рассчитано</i>	61,86	7,92	7,59	9,61	9,61
<i>Обнаружено</i>	61,61	7,83	7,42	9,80	9,41

Пример 23. 4-{3-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}бензамид оксалат.

Методика проведения эксперимента повторяла стадии 1 и 2 примера 1, путь синтеза А. После этого 0,32 г щавелевой кислоты добавляли к 0,38 г таким образом полученного соединения в 6 мл этанола. Полученный продукт отфильтровывали, промывали этиловым эфиром и после этого высушивали в вакууме.

Элементный микроанализ:

	% C	% H	% N
<i>Рассчитано</i>	59,33	6,64	7,69
<i>Обнаружено</i>	58,99	6,61	7,49

Пример 24. 4-{3-[(1R,5S)-3-Азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}бензамид цитрат.

Один эквивалент соединения из примера 1, путь синтеза А, стадия 2, в присутствии 1,2 экв. моногидрата лимонной кислоты растворяли в воде, получая указанный в заглавии продукт.

Элементный микроанализ:

	% C	% H	% N
<i>Рассчитано</i>	56,65	6,48	6,01
<i>Обнаружено</i>	56,49	6,60	5,99

Фармакологические исследования

Пример А. Уровни N^т-метилгистамина в головном мозге у NMRI мышей.

Целью этого исследования, которое осуществляли согласно способу Taylor и др. (Biochem. Pharm., 1992, 44, 1261-1267), являлась оценка активности соединений согласно настоящему изобретению в условиях *ex vivo* в качестве антагониста центральных рецепторов гистамина типа H₃. Эту активность определяли путем измерения, после лечения тестируемыми соединениями при пероральном введении, центральных уровней N^т-метилгистамина, который является основным метаболитом гистамина. Повышение концентраций N^т-метилгистамина в головном мозге указывает на повышение кругооборота гистамина путем блокады центральных гистаминовых рецепторов типа H₃.

NMRI мышей (18-20 г) подвергали лечению соединениями согласно настоящему изобретению или их носителем (20 мл/кг) путем перорального введения. Через 1 ч после фармакологического лечения животных умертвляли; головной мозг удаляли, замораживали в жидком азоте, взвешивали и гомогенизировали в 0,1н. HClO₄ при 4°C. Гомогенизированные продукты центрифугировали (15 тыс. g, 17 мин, 4°C). Супернатанты восстанавливали и разводили на аликвоты. Аликвоты замораживали в жидком азоте и хранили при -80°C до анализа.

Определение уровней N^т-метилгистамина в головном мозге осуществляли с помощью капиллярного электрофореза. Уровни N^т-метилгистамина в ткани выражали в мкг/г свежего головного мозга. Сравнение уровней N^т-метилгистамина в головном мозге между животными, получавшими носитель (контроли) и животными, которым вводили соединения согласно настоящему изобретению, осуществляли с помощью однофакторного дисперсионного анализа с последующим, при необходимости, комплементарным анализом (тест Дюннетта).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в дозе 3 мг/кг ПО соединения согласно настоящему изобретению способны существенно повышать эндогенные концентрации N^т-метилгистамина в головном мозге. Таким образом, соединения из примеров 1, 5, 8 и 17 повышают концентрации N^т-метилгистамина в головном мозге более чем на 100%.

Пример В. Электроэнцефалограммы у бодрствующих крыс Wistar.

Электроды хронически имплантировали взрослым самцам крыс Wistar в участки на поверхности лобной и теменной коры. Электроэнцефалограмму (ЭЭГ) записывали у крыс, помещенных в клетки в звуконепроницаемой комнате. Соединения и носители вводили рандомизированным образом внутрибрюшинно в 10 ч утра в одни и те же дни с минимальным 3-дневным интервалом между введениями, предоставляя возможность естественного поведения для каждой крысы. Абсолютные потенциалы медленных дельта-активностей (1-4 Гц), которые преобладали в фазу медленного сна и исчезали в период бодрствования и парадоксального сна, усредняли в течение трех последовательных периодов по 30 мин. Через 30 мин высокие и низкие значения для потенциалов медленных дельта-активностей свидетельствовали о бодрствовании и сне соответственно.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что соединения согласно настоящему изобретению повышают кортикальное бодрствование (уменьшение дельта-волн) у крыс.

В качестве примера соединение из примера 1 при введении в дозе 3 мг/кг ВБ вызывает существенное уменьшение потенциала медленных дельта-волн в течение 120 мин, признак активации коры головного мозга и бодрствования.

Пример С. Взаимодействие с барбиталом у крыс Wistar.

Целью этого теста являлось определение антиседативных, бодрствующих и/или антигипнотических свойств соединений согласно настоящему изобретению. Крыс помещали в индивидуальные клетки и инъецировали барбитал (170 мг/кг ВБ). Затем измеряли продолжительность сна в течение 4 ч после инъекции барбитала на основе потери установочного рефлекса. Соединения по изобретению или их носители вводили перорально за 30 мин до введения барбитала. Полученные результаты свидетельствуют о том, что соединения согласно настоящему изобретению обладают эффективными антиседативными, антигипнотическими и/или бодрствующими активностями.

Например, в дозе 10 мг/кг ПО соединение из примера 1 уменьшает продолжительность сна, вызванного барбитуратом, на 81%.

Пример D. Распознавание предметов у крыс Sprague-Dawley.

Исследование распознавания предметов у крыс Sprague-Dawley (Behav. Brain Res., 1988, 31, 47-59) основывается на самопроизвольной исследовательской активности животного и характеризует эпизодическую память у людей. Это исследование памяти чувствительно к старению (Eur. J. Pharmacol., 1997, 325, 173-180) и к нарушению функции холинергической системы (Pharm. Biochem. Behav. 1996, 53(2), 277-283) и основывается на различиях в исследовании 2 объектов достаточно сходного размера - один является знакомым, а второй новым. Перед исследованием животные привыкали к окружающей среде (отгороженной без объекта). В течение первого сеанса крыс помещали (3 мин) в отделенное пространство, в котором находилось два идентичных объекта. Измеряли продолжительность исследования каждого объекта. В течение второго сеанса (3 мин), который осуществляли через 24 ч, 1 из 2 объектов заменяли новым. Измеряли продолжительность исследования каждого объекта. Критерием оценки являлась разни-

ца, дельта, выраженная в секундах, между временем исследования нового объекта и знакомого объекта в течение второго сеанса. Контрольные животные, которым предварительно за 60 мин до каждой сессии вводили носитель, исследуют знакомый объект и новый объект идентичным образом, что свидетельствует о том, что объект, представленный ранее, забывается. Животные, которым вводили соединение, улучшающее процессы памяти и познавательные способности, предпочтительно исследуют новый объект, что указывает на то, что объект, представленный ранее, запоминается.

Например, результаты, полученные для соединения из примера 1 настоящего изобретения, проявляют разницу δ порядка 8 с для дозы 3 мг/кг ПО, что указывает на значительное усиление запоминания соединениями согласно изобретению, даже при введении в низких дозах.

Пример Е. Социальное распознавание у крыс Wistar.

Тест на социальное распознавание впервые был описан в 1982 г. (J. Comp. Physiol., 1982, 96, 1000-1006) и впоследствии был предложен различными авторами (Psychopharmacology, 1987, 91, 363-368; Psychopharmacology, 1989, 97, 262-268) для исследования действия новых соединений на процессы памяти и познавательные способности. Тест основывается на естественном выражении обонятельной памяти у крыс и их естественной склонности забывать и предоставлять возможность оценивать запоминание путем распознавания молодого родственного животного взрослой крысой. Молодую крысу (21 день), выбранную случайно, помещали на 5 мин в клетку, в которой жила взрослая крыса. При помощи видеоустройства экспериментатор наблюдал за социальным распознавательным поведением взрослой крысы и определял его общую продолжительность. После этого молодую крысу удаляли из клетки взрослой крысы и помещали в ее собственную клетку до второго введения. Взрослой крысе внутрибрюшинно вводили исследуемое соединение и через 2 ч снова вносили в контакт (5 мин) с молодой крысой. Затем снова наблюдали за социальным распознавательным поведением и оценивали его продолжительность. Критерием оценки являлось разность ($T_2 - T_1$), выраженная в секундах, между временем "распознавания" для двух встреч.

Результаты, полученные для примера 1, свидетельствуют о наличии разницы ($T_2 - T_1$) 24 с и 36 с для доз 1 и 3 мг/кг ВБ соответственно, что указывает на то, что соединения по изобретению значительно усиливают запоминание даже в низких дозах.

Пример F. Тест подвешивания за хвост у NMRI мышей.

Тест подвешивания за хвост у мышей (Porsolt и др., Arch. Int. Pharmacodyn., 1987, 288, 11) предоставляет возможность определить психофармакологические свойства соединений. Мышей NMRI подвешивали за хвост с помощью липкой ленты на крюк в течение 6 мин: время неподвижности измеряли автоматически с помощью датчиков движения. Животным внутрибрюшинно вводили соединения по изобретению или их носители за 24 ч и 30 мин до подвешивания.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что соединение из примера 1 при введении в дозе 10 мг/кг ВБ вызывает увеличение времени неподвижности на 119%. Этот результат указывает на то, что соединения согласно настоящему изобретению обладают анксиолитическими свойствами.

Пример G. Внутримозговой микродиализ в полосатом теле бодрствующих крыс.

Внутримозговой микродиализ у бодрствующих крыс предоставляет возможность оценить влияние соединения на высвобождение нейромедиаторов, таких как допамин, во внеклеточное пространство небольших структур головного мозга, в особенности в полосатое тело.

Эту методику осуществляют в две стадии: хирургическая стадия (стереотаксическую имплантацию с направляющей канюлей осуществляли на анестезированном животном) и микродиализную стадию осуществляли на животном в состоянии бодрствования (сбор образцов внеклеточной черепно-мозговой жидкости).

Самцов крыс породы Вистар (280-320 г) анестезировали и помещали в стереотаксический аппарат. Направляющую канюлю имплантировали в полосатое тело животных в соответствии со следующими стереотаксическими координатами: передне-задняя -1 мм, латеральность +2,8 мм, глубина -3 мм, относительно брегмы, в соответствии с атласом Paxinos и Watson (1996).

Через одну неделю после хирургического вмешательства микродиализный зонд (CMA11, длина 4 мм, Рхумер) вставляли в направляющую канюлю. Животных помещали в клетки для проведения экспериментов и входное отверстие зонда соединяли с насосом, через который непрерывно перфузировали искусственную спинно-мозговую жидкость (скорость потока 1 мкл/мин). После периода стабилизации продолжительностью 2 ч начинали сбор микродиализатов. Образцы собирали в контрольных условиях (4 образца) и затем после внутрибрюшинного введения соединения (6 образцов после обработки).

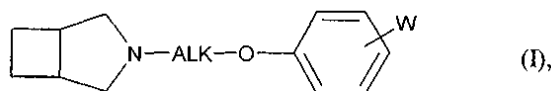
Внеклеточные уровни допамина оценивали в каждом микродиализате, используя методику жидкостной хроматографии в сочетании с электрохимическим обнаружением. Значения выражали в виде средних значений $\pm$ стандартная погрешность среднего относительно исходных уровней (эталон 100%). Полученные результаты свидетельствуют о том, что соединение из примера 1 настоящего изобретения способно существенно повышать эндогенные концентрации в головном мозге допамина на +123% (по сравнению с исходными уровнями) в дозе 10 мг/кг в.б.

Пример Н. Фармацевтические композиции.

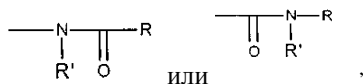
Состав для приготовления 1000 таблеток, каждая содержит 100 мг активного компонента:
соединение из примера 1 - 100 г, гидроксипропилцеллюлоза - 20 г, поливинилпирролидон - 20 г,
пшеничный крахмал - 150 г, лактоза - 900 г, стеарат магния - 30 г.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединения формулы (I)



где ALK представляет собой алкиленовую цепь,



W представляет собой группу
где R и R', каждый независимо друг от друга, представляют собой атом водорода или линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, необязательно замещенную одной или несколькими группами, выбранными из галогена, гидроксид и алкокси,

подразумевается, что

термин "алкилен" обозначает линейный или разветвленный двухвалентный радикал, содержащий от 2 до 6 атомов углерода,

термин "алкокси" обозначает алкилоксигруппу, в которой алкильная цепь, которая является линейной или разветвленной, содержит от 1 до 6 атомов углерода,

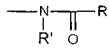
их энантиомеры и диастереоизомеры, а также их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

2. Соединения формулы (I) в соответствии с п.1, где W группа расположена в пара-положении.

3. Соединения формулы (I) в соответствии с п.1, где ALK представляет собой линейный двухвалентный радикал, содержащий от 2 до 4 атомов углерода, их энантиомеры и диастереоизомеры, а также их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

4. Соединения формулы (I) в соответствии с п.1, где ALK представляет собой пропиленовую группу, их энантиомеры и диастереоизомеры, а также их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

5. Соединения формулы (I) в соответствии с п.1, где W представляет собой группу , их энантиомеры и диастереоизомеры, а также их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

6. Соединения формулы (I) в соответствии с п.1, где W представляет собой группу , их энантиомеры и диастереоизомеры, а также их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

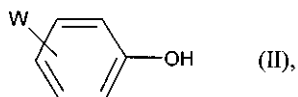
7. Соединения формулы (I) в соответствии с п.1, где R и R', каждый независимо друг от друга, представляют собой атом водорода, метильную группу или этильную группу, эти группы необязательно замещены метоксигруппой, их энантиомеры и диастереоизомеры, а также их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

8. Соединения формулы (I) в соответствии с п.1, где W представляет собой группу -CO-NH₂, -CO-NH-CH₃, -CO-N(CH₃)₂, -CO-N(CH₂CH₃)₂, -NH-CO-CH₃, -N(CH₃)-CO-CH₃ или -NH-CO-CH₂-OCH₃, их энантиомеры и диастереоизомеры, а также их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

9. Соединения формулы (I) в соответствии с п.1, которые представляют собой
4-{3-[(1R,5S)-3-азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}бензамид,
N-(4-{3-[(1R,5S)-3-азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}фенил)ацетамид,
4-{3-[(1R,5S)-3-азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}-N,N-диметилбензамид,
N-(4-{3-[(1R,5S)-3-азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}фенил)-N-метилацетамид,
и их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

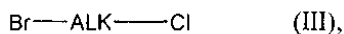
10. Соединения формулы (I) в соответствии с п.1, которые представляют собой
4-{3-[(1R,5S)-3-азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}бензамид гидрохлорид,
4-{3-[(1R,5S)-3-азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}бензамид оксалат,
4-{3-[(1R,5S)-3-азабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]пропокси}бензамид цитрат.

11. Способ получения соединений формулы (I) в соответствии с п.1, который характеризуется тем, что в качестве исходного вещества используют соединение формулы (II)



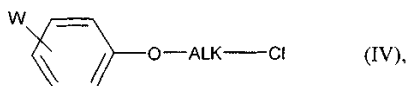
где W имеет значения, указанные в п.1,

и с этим соединением формулы (II) конденсируют в щелочной среде соединение формулы (III)



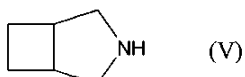
где ALK имеет значения, указанные для формулы (I),

получая соединение формулы (IV)

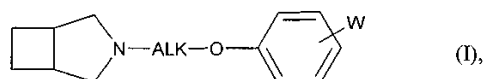


где W и ALK имеют значения, указанные выше,

с которым конденсируют соединение формулы (V)

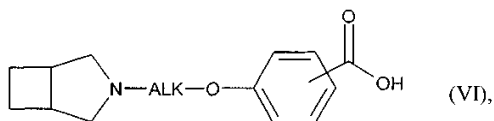


получая соединение формулы (I), как определено выше



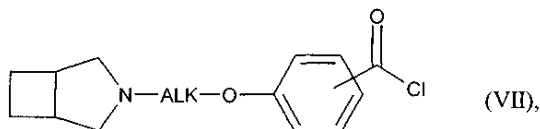
которое может быть очищено в соответствии с обычной методикой разделения, превращено, если это является желательным, в его соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием и разделено, при необходимости, на его оптические изомеры в соответствии с обычной методикой разделения.

12. Соединения формулы (VI)



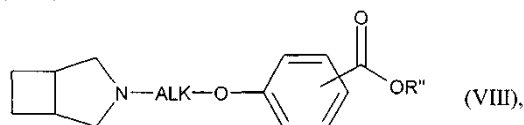
где ALK группа имеет значения, указанные в п.1.

13. Соединения формулы (VII)



где ALK группа имеет значения, указанные в п.1.

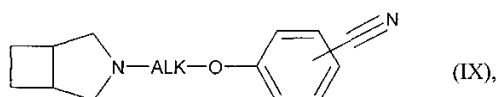
14. Соединения формулы (VIII)



где ALK группа имеет значения, указанные в п.1, и

R'' представляет собой линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу или бензильную группу.

15. Соединения формулы (IX)



где ALK группа имеет значения, указанные в п.1.

16. Применение соединений формулы (VI) в соответствии с п.12 в качестве промежуточных продуктов для синтеза соединений формулы (I/a), частных случаев соединений формулы (I) в соответствии с п.1, где W представляет собой группу -CONRR', подразумевается, что R и R' имеют значения, указанные в п.1.

17. Применение соединений формулы (VII) в соответствии с п.13 в качестве промежуточных продуктов для синтеза соединений формулы (I/a), частных случаев соединений формулы (I) в соответствии с

п.1, где W представляет собой группу -CONRR', подразумевается, что R и R' имеют значения, указанные в п.1.

18. Применение соединений формулы (VIII) в соответствии с п.14 в качестве промежуточных продуктов для синтеза соединений формулы (I/a), частных случаев соединений формулы (I) в соответствии с п.1, где W представляет собой группу -CONRR', подразумевается, что R и R' имеют значения, указанные в п.1.

19. Применение соединений формулы (IX) в соответствии с п.15 в качестве промежуточных продуктов для синтеза соединений формулы (I/a), частных случаев соединений формулы (I) в соответствии с п.1, где W представляет собой группу -CONRR', подразумевается, что R и R' имеют значения, указанные в п.1.

20. Фармацевтическая композиция, которая содержит в качестве активного компонента, взаимодействующего с центральной гистаминергической системой, одно соединение формулы (I) в соответствии с любым из пп.1-10, или его соль присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием, в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями.

21. Фармацевтическая композиция в соответствии с п.20 для применения для лечения нарушений познавательной способности и поведенческих нарушений, связанных со старением головного мозга, с нейродегенеративными заболеваниями или с травмами черепа.

22. Фармацевтическая композиция в соответствии с п.21 для применения для лечения нарушений познавательной способности и поведенческих нарушений, связанных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, болезнью Пика, деменцией телец Леви, деменцией лобной доли и подкорковыми деменциями, лобно-височными деменциями, сосудистыми деменциями, болезнью Хантингтона и рассеянным склерозом.

23. Фармацевтическая композиция в соответствии с п.21 для применения для лечения поведенческих нарушений, таких как нарушения сна, апатия и анксиодепрессивные состояния.

24. Фармацевтическая композиция в соответствии с п.23 для применения для лечения нарушений сна, связанных с болезнью Альцгеймера и с болезнью Паркинсона.

25. Фармацевтическая композиция в соответствии с п.20 для применения для лечения моторных расстройств, связанных с болезнью Паркинсона.

26. Фармацевтическая композиция в соответствии с п.20 для применения для лечения нарушений настроения, анксио-депрессивных состояний, синдрома Туретте, шизофрении и нарушений познавательной способности, связанных с ними, и боли, а также для лечения нарушений сна, нарушений ритма сон-пробуждение и синдрома гиперактивности с недостаточностью внимания.

27. Фармацевтическая композиция в соответствии с п.26 для применения для лечения нарушений сна, таких как нарколепсия, гиперсомния, происходящая при обструктивном синдроме апноэ во время сна или при синдроме гиперактивности с недостаточностью внимания, а также дневной сонливости.

28. Фармацевтическая комбинация соединения формулы (I) в соответствии с любым из пп.1-10 с L-допой.

29. Фармацевтическая комбинация в соответствии с п.28 для применения для лечения познавательных нарушений и моторных расстройств при болезни Паркинсона.

