

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 107789 A

7(51) C 07 D 401/10

C 07 D 295/192

A 61 K 31/445

A 61 K 31/495

A 61 P 25/00

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 107789

(22) Заявено на 09.05.2003

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 244117 (32) 27.10.2000 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 2 на 27.02.2004

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.
RARITAN, NJ (US)

(72) Изобретател(и):

Cheryl P. Kordik, Lansdale, PA
Allen B. Reitz, Lansdale, PA
Steven J. Coats, Quakertown, PA
Chi Luo, New Hope, PA
Kevin Pan, Phoenixville, PA
Michael H. Parker, Chalfont, PA (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Румяна Стефанова Слабова, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:

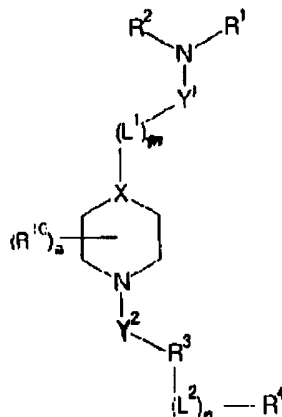
PCT/US01/51096, 23.10.2001

(87) № и дата на РСТ публикация:

WO02/40466, 23.05.2002

(54) АМИДОАЛКИЛПИПЕРИДИНОВИ И АМИДОАЛКИЛПИПЕРАЗИНОВИ ПРОИЗВОДНИ,
ПРИЛОЖИМИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАБОЛЯВАНИЯ НА НЕРВНАТА СИСТЕМА

(57) Изобретението се отнася до нови амидоалкилпиперидинови и амидоалкилпиперазинови производни с обща формула



в която радикалите имат стойности, посочени в описанието. Съединенията са приложими за лечение на заболявания на нервната система като депресия, деменция, шизофрения, биполарно нарушение, безпокойство, емеzis, остра или невропатична болка, сърбеж, мигрена и нарушения на движението.

18 претенции

BG 107789 A

АМИДОАЛКИЛПИПЕРИДИНОВИ И АМИДОАЛКИЛПИПЕРАЗИНОВИ ПРОИЗВОДНИ, ПРИЛОЖИМИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАБОЛЯВАНИЯ НА НЕРВНАТА СИСТЕМА

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Изобретението се отнася до нови амидоалкилпиперидинови и амидоалкилпиперазинови производни, до съдържащи ги фармацевтични състави и до тяхното използване при лечение на заболявания на нервната система, като депресия, деменция, безпокойство, биполарно нарушение, шизофрения, емезис, мигрена, пруритус (сърбеж), остра болка, невропатична болка и нарушение на движението.

ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Съществуващите фармакологични терапии за лечение на смущения, свързани с безпокойство, включват бензодиазепини, серотонинови рецепторни модулатори, SSRI (селективни инхибитори на повторно усвояване на серотонин) и други. На никой от тези класове лекарства не се гледа като на идеален, поради различни причини. Бензодиазепините са най-често предписваните лекарства за безпокойство; те предлагат отлична ефикасност и бързо начало на действие, но могат да причинят разстройство в познавателната способност, нарушение в ежедневните действия и е налице значителна възможност за зависимост и злоупотреба. Модулаторите на серотонинов рецептор, такива като азаперони, се понасят добре, но не са така ефикасни като бензодиазепините. SSRIs (селективните инхибитори на повторно усвояване на серотонин) са ефикасни за облекчаване на симптоми на депресия и безпокойство и се

понасят добре, но имат по-забавено начало на действие отколкото бензодиазепините.

Идеалното средство за лечение на безпокойство може да бъде това, което би лекувало основната патофизиология на смущенията, свързани с безпокойство. То би имало бързо начало на действие и би облекчавало ефикасно симптомите на безпокойство, както и на паникьосване. Идеалното средство би лекувало ефикасно специфични заболявания, свързани с безпокойство, такива като следтравматичен стрес или генерализирано заболяване, свързано с безпокойство. Такова средство би имало отличен профил на страничен ефект и слаб потенциал за зависимост, злоупотреба и лекарствени взаимодействия.

Наличните понастоящем възможности за фармакологично третиране на депресия, включително серотонинови модулатори, SSRIs, трициклени антидепресанти и инхибитори на моноаминоксидаза, също не се считат за идеални. Селективни инхибитори на повторно серотониново усвояване, трициклени антидепресанти и инхибитори на моноаминоксидаза са най-често предписваните; те имат добра ефикасност, но забавено начало на действие и значителни странични ефекти. Модулаторите на серотонинов рецептор, такива като азапероните, се понасят добре, но за тях е установено, че дават само умерен антидепресиращ ефект в клиника. Независимо от това, че SSRIs се понасят добре по принцип и че са ефикасни при облекчаване на симптомите на депресия и безпокойство, те (SSRIs) често се свързват със значителни странични ефекти, като полова дисфункция и напълняване, което често води до неспазване на режима на приемане на лекарството и самоволно прекъсване на лекарството. Въз основа на ранни кли-

нични изследвания се очаква неврокинин-1 рецепторни антагонисти да притежават сравнително бързо начало на фармакологично действие, както и по-слаба склонност към странични ефекти.

Идеалното антидепресантно средство ще бъде това, което може да лекува основната патофизиология на поразяващите заболявания. То трябва да има бързо начало на действие и ефективно да облекчава симптомите на депресия. То трябва да има отличен профил на странични ефекти и слаб потенциал за зависимост, злоупотреба и лекарствени взаимодействия. То не трябва да успокоява, не трябва да има антихолинергични въздействия, сърдечносъдови предразположения, проконвулсантно действие и не трябва да причинява повишаване на телесното тегло или полова дисфункция.

Ефикасността на химични съединения при лечение на безпокойство и/или депресия може да се определи чрез тестове *in vivo*. По-конкретно, ефикасността на химично съединение при лечение на безпокойство и/или депресия може да се определи чрез измерване на поведенческото действие (клатене на глава), причинено от 1-[2,5-диметокси-4-йодофенил]-2-аминопропан (DOL), лекарство със силен афинитет като агонист на 5-HT_{2A/2C} рецептори (Willins, D. L. и Meltzer, H.Y., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1997), 282, стр. 699-706) у мишки, третирани с химичното съединение, в сравнение с мишки, третирани с вехикулум. Това изследване *in vivo* е особено полезно, тъй като то е чувствително към лекарства, които модулират серотониновите биосинтетични пътища, както директно, така и косвено. (Sibille, E., и други, в *Mol. Pharmacol.* (1997), 52, стр. 1056-1063, описват, че антидепресанти действат чрез понижаваща регулация на 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} рецептори и че инхибира-

нето на липса на усет у мишки е свързано с антидепресантни въздействия). Или, от съединения, които инхибират клатенето на глава, се очаква да имат терапевтична приложимост при лечение на психиатрични заболявания, включително депресия, безпокойство и шизофрения.

Алтернативно, широко използван, *in vivo* тест за определяне на ефикасността на химично съединение при лечение на безпокойство и/или депресия, е с надземен лабиринт (EPM). Изцяло количественият компютъризиран тест EPM има валидност като модел на безпокойство от теоретична гледна точка и от фармакологичните реакции на известни анксиолитици. EPM има и екологична обоснованост, тъй като с него се измерват спонтанни поведенчески проявления в отговор на взаимодействия с околната среда. Процедурата на теста EPM се базира на естественото отвращение на гризачи да използват открити и високи места, както и тяхната вродена склонност към тигмотаксис (реакция към плътна субстанция). Когато плъхове се подложат на този тест, те имат нормална склонност да останат в закритите разклонения на лабиринта и да избягват рисковете в откритите разклонения. Животните, третиран с типични или атипични анксиолитици показват повишение на процента прекарано време (% време) и/или процента на осъществени влизания (% влизания) в откритите разклонения. Следователно, съединения, които предизвикват повишение в % време и/или в % влизания, в сравнение с vehiculum, ще се очаква да имат терапевтична приложимост при лечение на психиатрични заболявания, включително депресия и безпокойство.

Shue, et al в патент на САЩ № 5,892,039 описват пиперазинови производни, приложими като неврокининови антаго-

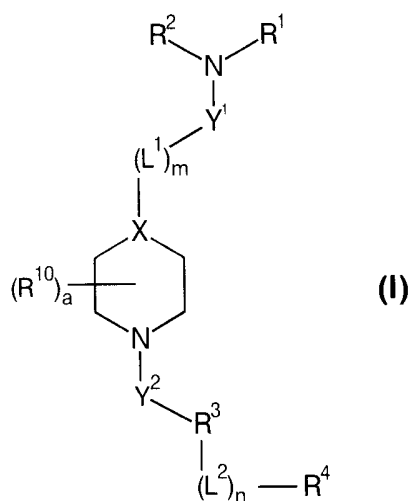
нисти при лечение на хронични заболявания на дихателните пътища, като астма. Take, et al., в публикувана международна заявка за патент WO 00/35915 описват пиперазинови производни за лечение или предотвратяване на заболявания, меди-ирани от тахикинин.

Himmelsbach et al., в EP 496378, патент на САЩ № 5,597,825, патент на САЩ № 5,736,559 и в патент на САЩ № 5,922,763 описват бифенилни производни, които притежават инхибиращо агрегация действие. Frankowiak et al., в патент на САЩ № 4,753,936 описват серии от 1,4-дихидропиридин-3-карбоксилна киселина пиперазин като активиращи кръвообръщението съединения. Mase, et al. в EP 350154 описват серии от пиридилтиазолидинкарбоксамидни производни, които имат анти-PAF действие и са приложими за лечение на астма, възпаление, тромбоза, шок и други заболявания. Takasugi, et al. в EP 377457 описват тиазолови съединения, които притежават антитромбиново, съдоразширяващо, противоалергично, противовъзпалително и инхибиращо 5-липоксигеназа действие.

СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Изобретението се отнася до нови амидоалкилпиперидинови и амидоалкилпиперазинови производни, до съдържащи ги фармацевтични състави и до тяхното използване за лечение на болести на нервната система, като депресия, деменция, безпокойство, биполарно нарушение, шизофрения, емеzis, мигрена, пруритус (сърбеж), остра болка, невропатична болка и нарушения на движението.

По-конкретно, изобретението се отнася до съединения с формула (I):



В КОЯТО

a е цяло число, избрано от 0 до 2;

R^{10} е избран от групата, състояща се от C_{1-6} алкил, арил, C_{3-8} циклоалкил, аралкил, хетероарил, хетероарил- C_{1-6} алкил, хетероциклоалкил и хетероциклоалкил- C_{1-6} алкил; като ариловата, циклоалкиловата, аралкиловата, хетероариловата или хетероциклоалкиловата групи могат да бъдат заместени, по желание, с от един до четири заместителя, поотделно избрани от халоген, хидрокси, C_{1-6} алкил, халогениран C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, халогениран C_{1-6} алкокси, нитро, циано, amino, C_{1-4} алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино, C_{1-6} алкилсулфонил, C_{1-6} алкоксисулфонил или халогениран C_{1-6} алкилсулфонил;

X е избран от групата, състояща се от CH , $C(C_{1-6}алкил)$ и N ;

m е цяло число, избрано от 0 и 1;

L^1 е избран от групата, състояща се от C_1-C_6 алкил;

Y^1 е избран от групата, състояща се от $C(O)$ и $C(S)$;

R^1 и R^2 са избрани всеки поотделно от групата, състояща се от водород, C_1-C_6 алкил, арил, аралкил, C_3-C_8 циклоалкил, C_3-C_8 циклоалкил- C_{1-6} алкил, хетероарил, хетероарил- C_{1-6} алкил, хетероциклоалкил и хетероциклоалкил- C_{1-6} алкил; като арило-

вата, циклоалкиловата, аралкиловата, хетероариловата или хетероциклоалкиловата групи могат да бъдат заместени, по желание, с един или повече заместители, поотделно избрани от халоген, хидрокси, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, халогениран C_1 - C_6 алкил, халогениран C_1 - C_6 алкокси, нитро, циано, amino, C_{1-4} -алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино, хетероарил или хетероциклоалкил;

алтернативно, R^1 и R^2 могат, взети заедно с азотния атом, с който са свързани, да образуват пет- до шестчленна еднocyклена пръстенна структура, избрана от групата, състояща се от пиролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и тиоморфолинил;

Y^2 е избран от групата, състояща се от CH_2 , $C(O)$, $C(S)$ и SO_2 ;

R^3 е избран от групата, състояща се от арил, аралкил, C_3 - C_8 циклоалкил, хетероарил, хетероциклоалкил, C_3 - C_8 циклоалкил- C_{1-6} алкил и хетероциклоалкил- C_{1-6} алкил; като арильт, аралкильт, циклоалкильт, хетероарилът или хетероциклоалкильт могат да бъдат заместени, по желание, с един или повече заместители, поотделно избрани от халоген, хидрокси, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, халогениран C_1 - C_6 алкил, халогениран C_1 - C_6 алкокси, нитро, циано, amino, C_{1-4} -алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино или $-(L^2)_n-R^4$;

n е цяло число, избрано от 0 и 1;

L^2 е избран от групата, състояща се от C_1 - C_8 алкил, C_2 - C_8 алкенил, C_2 - C_8 алкинил, $C(O)$, $C(S)$, SO_2 и $(A)_{0-1}-Q-(B)_{0-1}$;

където A и B са избрани всеки поотделно от C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил и C_2 - C_6 алкинил; и Q е избран от групата, състояща се от NR^5 , O и S ;

където R^5 е избран от групата, състояща се от водород, C_1 - C_6 алкил, арил, аралкил, C_{3-8} циклоалкил, хетероарил, хетероциклоалкил, $C(O)$ - C_1 - C_6 алкил, $C(O)$ -арил, $C(O)$ -аралкил, $C(O)$ -хетероарил, $C(O)$ -хетероциклоалкил, SO_2 - C_1 - C_6 алкил, SO_2 -арил, SO_2 -аралкил, SO_2 -хетероарил, SO_2 -хетероциклоалкил и $-CHR^6R^7$;

където арилът, аралкилът, циклоалкилът, хетероарилът или хетероциклоалкилът могат да бъдат заместени, по желание, с един или повече заместители, поотделно избрани от халоген, хидрокси, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 алкокси, халогениран C_1 - C_6 алкил, халогениран C_1 - C_6 алкокси, нитро, циано, amino, C_{1-4} -алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино;

където R^6 и R^7 са всеки поотделно избран от групата, състояща се от водород, C_1 - C_6 алкил, арил, аралкил, C_{3-8} циклоалкил, хетероарил, хетероциклоалкил, $C(O)$ - C_1 - C_6 алкил, $C(O)$ -арил, $C(O)$ - C_{3-8} циклоалкил, $C(O)$ -хетероарил и $C(O)$ -хетероциклоалкил; където арилът, аралкилът, циклоалкилът, хетероарилът или хетероциклоалкилът могат да бъдат заместени, по желание, с един или повече заместители, поотделно избрани от халоген, хидрокси, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 алкокси, халогениран C_1 - C_6 алкил, халогениран C_1 - C_6 алкокси, нитро, циано, amino, C_1 - C_4 -алкиламино, ди(C_1 - C_4 алкил)амино;

R^4 е избран от групата, състояща се от арил, аралкил, C_{3-8} циклоалкил, хетероарил и хетероциклоалкил; където арилът, аралкилът, циклоалкилът, хетероарилът или хетероциклоалкилът могат да бъдат заместени, по желание, с един или повече заместители, поотделно избрани от халоген, хидрокси, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 алкокси, халогениран C_1 - C_6 алкил, халогениран C_1 - C_6 алкокси, нитро, циано, amino, C_1 - C_4 -алкиламино, ди(C_1 - C_4 -алкил)амино;

при условие, че когато a е 0; X е CH ; m е 1; L^1 е CH_2 ; R^3 е фенил; n е 0; и R^4 е фенил, където фениловата група може да бъде заместена по желание с един заместител, избран от халоген, хидрокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, халогениран $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, халогениран $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, нитро, циано, amino, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкиламино или ди($\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкил)амино и където групата R^4 е свързана с групата R^3 на пара позиция (т.е., когато R^3 и R^4 заедно образуват бифенил или монозаместен бифенил);

тогава, R^1 и R^2 са избрани всеки поотделно от групата, състояща се от водород, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкил (без C_1 -алкил), арил, аралкил, $\text{C}_3\text{-C}_8$ -циклоалкил, $\text{C}_3\text{-C}_8$ -циклоалкил- C_{1-6} -алкил, хетероарил, хетероарил- C_{1-6} -алкил, хетероциклоалкил и хетероциклоалкил- C_{1-6} -алкил; където арилът, аралкилът, циклоалкилът, хетероарилът или хетероциклоалкилът могат да бъдат заместени, по желание, с един или повече заместители, поотделно избрани от халоген, хидрокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, халогениран $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, халогениран $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, нитро, циано, amino, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкиламино, ди($\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкил)амино, хетероарил или хетероциклоалкил;

алтернативно, R^1 и R^2 могат, взети заедно с азотния атом, с който са свързани, да образуват пет- до шестчленна еднocyклена пръстенна структура, избрана от групата, състояща се от пиролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и тиоморфолинил;

при условие, че когато a е 0; X е N ; m е 1; L^1 е CH_2 ; Y^2 е $\text{C}(\text{O})$ или $\text{C}(\text{S})$; n е 1; L^2 е O ; R^4 е фенил, където фенилът може да бъде заместен по желание с един или повече заместители, избрани от халоген, хидрокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, халогениран $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, халогениран $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, нитро, циано,

амино, C_1 - C_4 -алкиламино или ди(C_1 - C_4 алкил)амино; и R^1 и R^2 са всеки поотделно избран от групата, състояща се от водород и C_{1-6} алкил;

тогава R^3 е избран от групата, състояща се от арил, аралкил, C_3 - C_8 циклоалкил, хетероарил, различен от тиенопиридинил, хетероциклоалкил, C_{3-8} циклоалкил- C_{1-6} алкил и хетероциклоалкил- C_{1-6} алкил; където арильт, аралкильт, циклоалкильт, хетероарилът или хетероциклоалкильт могат да бъдат заместени, по желание, с един или повече заместители, поотделно избрани от халоген, хидрокси, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, халогениран C_1 - C_6 алкил, халогениран C_1 - C_6 алкокси, нитро, циано, амино, C_1 - C_4 алкиламино, ди(C_1 - C_4 алкил)амино или $-(L^2)_n-R^4$;

при условие, че когато a е 0; X е N; m е 1; L^1 е CH_2 ; Y^2 е C(O) или C(S); n е 0; R^1 и R^2 взети заедно с азота, с които са свързани образуват пиролидинил; R^4 е пиридил;

тогава R^3 е избран от групата, състояща се от арил, аралкил, C_3 - C_8 циклоалкил, хетероарил, хетероциклоалкил, различен от тиазолидинил, C_{3-8} циклоалкил- C_{1-6} алкил и хетероциклоалкил- C_{1-6} алкил; където арильт, аралкильт, циклоалкильт, хетероарилът или хетероциклоалкильт могат да бъдат заместени, по желание, с един или повече заместители, поотделно избрани от халоген, хидрокси, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, халогениран C_1 - C_6 алкил, халогениран C_1 - C_6 алкокси, нитро, циано, амино, C_1 - C_4 алкиламино, ди(C_1 - C_4 алкил)амино или $-(L^2)_n-R^4$;

при условие, че, когато R^1 и R^2 са избрани всеки поотделно от групата, състояща се от водород и C_{1-6} алкил, или R^1 и R^2 взети заедно с азотния атом, с който са свързани, образуват морфолинил или пиролидинил; a е 0; X е N; m е 1; L^1 е CH_2 ; Y^2 е C(O) или C(S); n е 0; и R^4 е фенил, като фенильт е заместен

по желание с един или повече заместители, избрани поотделно от C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, халогениран C_1 - C_6 алкил, халогениран C_1 - C_6 алкокси или нитро;

тогава R^3 е избран от групата, състояща се от арил, аралкил, (без C_{3-8} циклоалкил), хетероарил, хетероциклоалкил, C_{3-8} циклоалкил- C_{1-6} алкил и хетероциклоалкил- C_{1-6} алкил; където арильт, аралкильт, циклоалкильт, хетероарилът или хетероциклоалкильт могат да бъдат заместени, по желание, с един заместител (не един или повече), избран от халоген, хидрокси, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, халогениран C_1 - C_6 алкил, халогениран C_1 - C_6 алкокси, нитро, циано, амино, C_1 - C_4 алкиламино, ди- $(C_1$ - C_4 алкил)амино;

и техните фармацевтично приемливи соли.

Примерен за изобретението е фармацевтичен състав, съдържащ фармацевтично приемлив носител и което и да е от по-горе описаните съединения. Илюстрация на изобретението е фармацевтичен състав, получен чрез смесване на всяко от по-горе описаните съединения и фармацевтично приемлив носител. Изобретението се илюстрира и от метод за получаване на фармацевтичен състав, включващ смесване на всяко от по-горе описаните съединения и фармацевтично приемлив носител.

Примерни за изобретението са методи за лечение на болести на нервната система у болен, нуждаещ се от това, които методи включват прилагане към болния на терапевтично ефективно количество от което и да е от съединенията или от фармацевтичните състави, описани по-горе.

Друга илюстрация на изобретението е метод за лечение на състояние, избрано от групата, състояща се от депресия, шизофрения, биполярни нарушения, чувство на безпокойство,

ра болка, (g) невропатична болка, (h) пруритус, (i) мигрена, (j) деменция или (k) нарушение на движението, у болен, нуждаещ се от това.

ПОДРОБНО ОПИСАНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Изобретението се отнася до нови амидоалкилпиперидинови и амидоалкилпиперазинови производни, приложими за лечение на болести на нервната система, включително психиатрични смущения, като основни депресивни заболявания с или без чувство на безпокойство, чувство на безпокойство, включително генерализирано заболяване с чувство на безпокойство, предварително безпокойство при фобия (ситуационно), безпокойство, както и за лечение на страхов компонент при паника и маниакално-натрапчиво разстройство, стресови смущения, шизофренични заболявания и психоза, злоупотреба със субстанции и отказване, биполярно нарушение, полова дисфункция, нарушения в храненето; неврологични заболявания, такива като гадене и емеzis: предотвратяване и контролиране, остри и забавени компоненти на емеzis, причинен от химиотерапия и радиотерапия, гадене и повръщане, предизвикани от лекарство, следоперативно гадене и повръщане, синдром на периодично повръщане, психогенно повръщане, морска болест, сънна апнея, нарушения в движението, като синдром на Турет, нарушение в познавателните способности, като неврозащитно средство, мозъчносъдово заболяване, невродегенеративни заболявания (например, болест на Паркинсон, амиотропична латерална склероза), болка, остра болка, например, следоперативна, зъбна болка, мускулоскелетна, ревматологична болка, невропатична болка, болезнена периферна невропатия, следхерпетична невралгия, хронична онкологична

и свързана с HIV болка, неврогенна, възпалителна болка, мигрена; стомашночревни болести, такива като смущения в стомашночревния мотилитет, възпалително чревно заболяване, включително улцерозен колит и болест на Крон, остра диария (инфекции, причинена от лекарство), хронична диария (възпалителни заболявания, като улцерозен колит, свързана с HIV, гастроентерит, лъчев ентероколит; ненормален чревен мотилитет, например неврологичен; лекарствени, идиопатична), синдром на раздразнено черво, фекална инконтиненция, остър панкреатит; урологични заболявания, като инконтиненция на урина, интерстициален цистит; дерматологични заболявания, като възпалителни/имунологични кожни болести (например, херпетиформен дерматит, пемфигус), алергичен дерматит, пруритус, уртикария и псориазис.

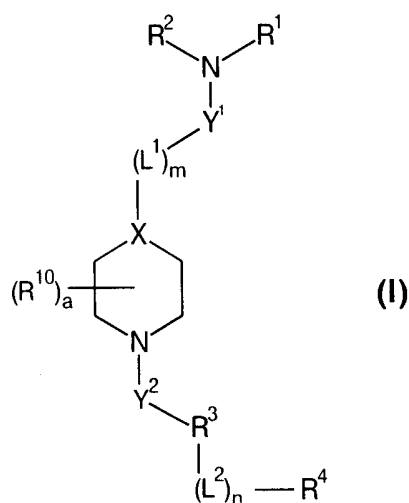
По-специално, изобретението се отнася до нови амидоалкилпиперидинови и амидоалкилпиперазинови производни, приложими при лечение на депресия, деменция, шизофрения, биполарно нарушение, чувство на безпокойство, емеzis, остра и невропатична болка, пруритус, мигрена и нарушения в движението.

За предпочитане, изобретението е насочено към нови амидоалкилпиперидинови и амидоалкилпиперазинови производни, приложими при лечение на депресия или чувство на безпокойство (тревожност).

Първоначално, за съединенията съгласно изобретението се е предполагало, че действат чрез модулиране на неврокининовия рецептор, по-специално, на рецептора на неврокинин-1. Следващи изследвания са показали, че въпреки, че съединенията съгласно изобретението могат да притежават някакво действие като модулатори на рецептора на неврокинин-1,

действието на съединенията може да се разпростре и върху модулиране на други рецептори и/или биологични пътища, включително модулиране на неврокинин-2, неврокинин-3 и на серотониновия невронен път. Същевременно, точният(ите) механизъм(зми) на действие на съединенията съгласно изобретението не е(са) определен(и).

Съединенията съгласно изобретението са с формула (I):



в която a , R^{10} , X , m , L^1 , Y^1 , R^1 , R^2 , Y^2 , R^3 , n , L^2 и R^4 са, както са определени по-горе.

За предпочитане, X е избран от групата, състояща се от CH , C (метил) и N . Особено се предпочита, когато X е избран от групата, състояща се от CH и N .

За предпочитане, L^1 е избран от групата, състояща се от C_1 - C_4 алкил. Особено се предпочита, когато L^1 е CH_2 и CH_2CH_2 , а най-добре е когато L^1 е CH_2 .

За предпочитане, Y^1 е $C(O)$, Y^2 е $C(O)$. Особено се предпочита, когато Y^1 е $C(O)$ и Y^2 е $C(O)$.

За предпочитане, R^1 и R^2 са избрани всеки поотделно от групата, състояща се от водород, C_{1-4} алкил, арил, аралкил, C_3 - C_8 циклоалкил- C_1 - C_4 алкил, хетероарил и хетероциклоалкил; където арильт, аралкильт или хетероарилът могат да бъдат за-

местени, по желание, с един до два заместителя, поотделно избрани от халоген, хидрокси, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси, трифлуорометил, трифлуорометокси, C_{1-4} алкиламино, ди(C_1 - C_4 алкил)амино или хетероциклоалкил. Особено се предпочита, когато R^1 е водород или метил и R^2 е избран от групата, състояща се от C_{1-4} алкил, арил, аралкил, C_3 - C_8 циклоалкил- C_1 - C_4 алкил и хетероарил; където арилът или аралкилът могат да бъдат заместени, по желание, с един до два заместителя, поотделно избрани от халоген, хидрокси, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси, трифлуорометил, трифлуорометокси, ди(C_1 - C_4 алкил)амино или хетероциклоалкил. Най-предпочитаният вариант е, когато R^1 е водород и R^2 е избран от групата, състояща се от $-CH_2$ -(3-трифлуорометилфенил), $-CH_2$ -циклохексил, $-CH_2$ -(3,5-диметоксифенил), $-CH_2$ -(4-трифлуорометилфенил), $-CH_2$ -(3,5-дифлуорометилфенил), 3-трифлуорометоксифенил, $-CH_2$ -(4-диметиламинофенил), фенил, бензил, 2-флуорофенил, 4-флуорофенил, 2,4-дифлуорофенил, 2,6-дифлуорофенил, 4-хидроксифенил, 4-диметиламино-фенил, 3-пиридил, 4-морфолинил-фенил, 4-пиперидинил-фенил, метил, изопропил, 4-метоксифенил, 4-трифлуорометилфенил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 2-пиридил, 4-пиридил, 4-пиридил-метил, 5-хинолинил, 6-хинолинил и 8-хинолинил.

Алтернативно, R^1 и R^2 могат, взети заедно с азотния атом, с който са свързани, да образуват пет- до шестчленна еднocyклена пръстенна структура, избрана от групата, състояща се от пиролидинил, пиперидинил и морфолинил.

За предпочитане, R^3 е избран от групата, състояща се от арил и хетероарил; където арилът или хетероарилът могат да бъдат заместени, по желание, с един до два заместителя, поотделно избрани от C_1 - C_4 алкил, трифлуорометил или $-(L^2)_n-R^4$.

Особено се предпочита, когато R^3 е арил или хетероарил, като арилът или хетероарилът могат да бъдат заместени, по желание, със заместител, избран от C_1 - C_4 алкил или трифлуорометил. Най-предпочитаният вариант е, когато R^3 е избран от групата, състояща се от фенил, метилфенил, трифлуорометилфенил, 4-оксазолил и 3-(2-трифлуорометил-фурил).

За предпочитане, L^2 е избран от групата, състояща се от C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил и $(A)_{0-1}$ -Q-(B)₀₋₁;

където A и B са избрани всеки поотделно от C_1 - C_4 алкил;

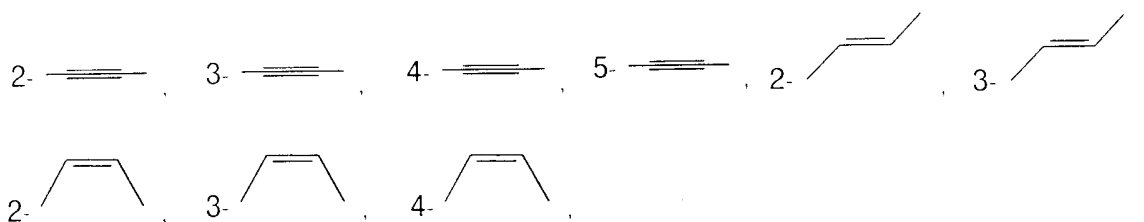
където Q е избран от групата, състояща се от NR^5 , O и S;

където R^5 е избран от групата, състояща се от водород, C_1 - C_4 алкил, C(O)- C_1 - C_6 алкил, C(O)-арил, C(O)-аралкил, C(O)-хетероарил, C(O)-хетероциклоалкил и $-CHR^6R^7$; където арилът, аралкилът, циклоалкилът, хетероарилът или хетероциклоалкилът могат да бъдат заместени, по желание, с един до два заместителя, поотделно избрани от халоген, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкокси, трифлуорометил, трифлуорометокси, нитро, циано, amino, C_1 - C_4 алкиламино или ди(C_1 - C_4 алкил)амино;

където R^6 и R^7 са избрани всеки поотделно от групата, състояща се от водород, C_1 - C_4 алкил, арил, аралкил, C_{3-8} циклоалкил, хетероарил, хетероциклоалкил, C(O)- C_1 - C_6 алкил, C(O)-арил, C(O)- C_{3-8} циклоалкил, C(O)-хетероарил и C(O)-хетероциклоалкил; където арилът, аралкилът, циклоалкилът, хетероарилът или хетероциклоалкилът могат да бъдат заместени, по желание, с един до два заместителя, поотделно избрани от халоген, хидрокси, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси, трифлуорометил, трифлуорометокси, нитро, циано, amino, C_1 - C_4 алкиламино или ди(C_1 - C_4 алкил)амино.

Предпочита се и когато L^2 е избран от групата, състояща се от C_1 - C_4 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, NH - C_1 - C_4 алкил,

C_{1-4} алкил- $N(C_{1-4}$ алкил)- C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкил- $N(C(O)C_{1-4}$ алкил)- C_{1-4} алкил. В друг клас съединения съгласно изобретението L^2 е избран от групата, състояща се от:



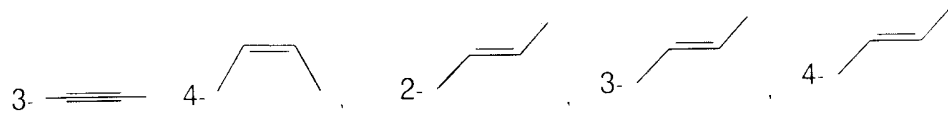
2- CH_2CH_2 , 3- CH_2-CH_2 , 4- CH_2-CH_2 , $NH-CH_2$, $CH_2-N(CH_3)-CH_2$, $CH_2-N(CH_3)-CH_2CH_2$, $CH_2-N(C(O)CH_3)-CH_2$ и $CH_2-N((C)O)CH_3)-CH_2CH_2$.

За предпочитане, R^4 е избран от групата, състояща се от арил, хетероарил и хетероциклоалкил; където ариловата група може да бъде заместена по желание с един до два заместителя, поотделно избрани от хидроксигрупа, халоген, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 алкокси, трифлуорометил или амино. За предпочитане, R^4 е избран от групата, състояща се от фенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 3-хидроксифенил, 2-метилфенил, 3-аминофенил, 3-тиенил, 3,5-ди(трифлуорометил)-фенил, 4-метоксифенил, 4-хлорофенил, 2-тиенил, 2-фурил, 1-пирролидинил, 1-имидазол, 2-бензимидазол, нафтил и тетраhydroфурил.

В един клас съединения съгласно изобретението a е цяло число, избрано от 0 и 1. В предпочитано изпълнение, a е 0, така че R^{10} отсъства. Но, има и един клас съединения съгласно изобретението, в който a е 1. В този случай, R^{10} е избран, за предпочитане, от групата, състояща се от C_1-C_4 алкил и арил; в най-добрия случай, R^{10} е избран от групата, състояща се от метил и бензил.

Друг клас съединения, съгласно изобретението, е съединение с формула (I), в което a е 0; X е избран от групата, състояща се от CH и N ; Y^1 е $C(O)$; m е 1; L^1 е CH_2 ; R^1 е водород; R^2 е избран от групата, състояща се от фенил, 4-хидроксифенил,

2-флуорофенил, 4-флуорофенил и 2,4-дифлуорофенил; Y^2 е $C(O)$; R^3 е фенил; n е 1; L^2 е избран от групата, състояща се от



4-($CH_2-N(CH_3)-CH_2CH_2$), 4-($CH_2-N(CH_3)-CH_2$) и 3-NH- CH_2 ; R^4 е избран от групата, състояща се от 2-пиридил, 4-пиридил, 4-пирролидинил, 2-фурил, 1-нафтил и 3,5-ди-(трифлуорометил)фенил; и негови фармацевтично приемливи соли.

За използване в лекарство, солите на съединенията съгласно изобретението трябва да бъдат нетоксични "фармацевтично приемливи соли". Други соли могат да се използват за получаване на съединения съгласно изобретението или на техни фармацевтично приемливи соли. Подходящи фармацевтично приемливи соли на съединенията са присъединителни с киселина соли, които могат да се образуват, например, чрез смесване на разтвор на съединението с разтвор на фармацевтично приемлива киселина, като хлороводородна киселина, сярна киселина, фумарова киселина, малеинова киселина, янтарна киселина, оцетна киселина, бензоена киселина, лимонена киселина, винена киселина, въглена киселина или фосфорна киселина. Освен това, когато съединенията съгласно изобретението имат киселинен остатък, техни подходящи фармацевтично приемливи соли са алкалоземни соли, като например, натриеви или калиеви соли; соли на алкалоземни метали, като например, калциеви или магнезиеви соли; и соли, получени с подходящи органични лиганди, като например, кватернерни амониеви соли. И така, към представителни фармацевтично приемливи соли се отнасят следните: ацетат, бензенсулфонат, бензоат, бикарбонат, бисулфат, битартарат, борат, бромид, калциев едетат (калциева сол на ЕДТА), камзи-

лат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дихидрохлорид, едетат, едисилат, естолат, езилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, хексилрезорцинат, хидрабамин, хидробромид, хидрохлорид, хидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсулфат, мукат, напзилат, нитрат, N-метилглюкаминамониева сол, олеат, памоат (ембонат), палмитат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, сулфат, субацетат, сукцинат, танат, тартарат, теоклат, тозилат, триетиодид и валерат.

В обхвата на изобретението се включват и пролекарства на съединенията съгласно изобретението. По-принцип, такива пролекарства ще бъдат функционални производни на съединенията, които лесно се превръщат *in vivo* в необходимото съединение. Ето защо, в методите за лечение съгласно изобретението, терминът "прилагане" ще обхваща лечението на различните описани заболявания с конкретно даденото съединение или със съединение, което може да не е дадено конкретно, но което се превръща в определено съединение *in vivo* след прилагане към болния. Общоприети методи за подбор и получаване на подходящи пролекарствени производни са описани, например, в "Design of Prodrugs", издание H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Когато съединенията съгласно изобретението имат поне един хирален център, те могат, съответно, да съществуват като енантиомери. Когато съединенията притежават два или повече хирални центъра, те могат допълнително да съществуват като диастереомери. Разбираемо е, че всички тези изомери и техни смеси се включват в обхвата на изобретението. Освен това,

някои кристални форми на съединенията могат да съществуват като полиморфи и като такива са предвидени да бъдат включени в изобретението. Допълнително, някои съединения могат да образуват солвати с вода (т.е., хидрати) или обикновени органични разтворители и тези солвати, също, се имат предвид в обхвата на това изобретение.

Както е използван тук, "халоген" ще означава хлор, бром, флуор и йод.

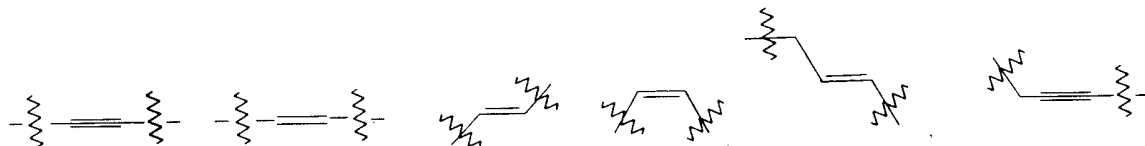
Както е използван тук, терминът "алкил", ако се използва самостоятелно или като част от заместваща група, включва прави или разклонени вериги, съдържащи от един до десет въглеродни атома. Например, алкилови радикали са метил, етил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, вт-бутил, трет.-бутил, пентил и други подобни. Ако не е отбелязано друго, когато се използва "нисш" с алкил, това означава въглеродна верига, съставена от един до шест въглеродни атома.

Терминът "алкенил", когато се използва самостоятелно или като част от заместваща група, включва прави или разклонени алкенови вериги, съдържащи от два до десет въглеродни атома. Подходящи примери са винил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 1-изобут-2-енил и други подобни.

Терминът "алкинил", когато се използва самостоятелно или като част от заместваща група, включва прави или разклонени алкинови вериги, съдържащи от два до десет въглеродни атома. Подходящи примери са 2-пропинил, 2-бутинил, 1-пентинил и други подобни.

Терминът "проксимален алкенил" и "проксимален алкинил", когато се използва във връзка с L^2 , ще означава алке-

нилова или алкинилова верига, в която крайният въглероден атом е частично ненаситен. Подходящи примери са



и други подобни.

Както е използван тук, ако не е отбелязано друго, “алкокси” ще означава кислороден етерен радикал с по-горе описаните алкилови групи с права или разклонена верига. Например, метокси, етокси, н.-пропокси, вт.-бутокси, трет.-бутокси, н.-хексилокси и други подобни.

Както е използван тук, ако не е отбелязано друго, “циклоалкил” ще се отнася до едноциклена, наситена пръстенна структура, съдържаща три до осем въглеродни атома. Подходящи примери са циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил, циклохептил и циклооктил.

Както е използван тук, ако не е отбелязано друго “арил” ще се отнася до карбоциклени ароматни групи, като фенил, нафтил и други подобни.

Както е използван тук, ако не е отбелязано друго “аралкил” ще означава всяка нисша алкилова група, заместена с арилова група, като фенил, нафтил и други подобни. Например, бензил, фенилетил, фенилпропил, нафтилметил и други подобни.

Както е използван тук, ако не е отбелязано друго “хетероарил” ще означава всяка пет или шестчленна едноциклена ароматна пръстенна структура, съдържаща най-малко един хетероатом, избран от групата, състояща се от O, N и S, по желание съдържаща един до три допълнителни хетероатома, поотделно избрани от групата, състояща се от O, N и S; или

девет- или десет-членна двуциклена ароматна пръстенна структура, съдържаща най-малко един хетероатом, избран от групата, състояща се от O, N и S по желание съдържаща един до три допълнителни хетероатома, поотделно избрани от групата, състояща се от O, N и S. Хетероариловата група може да бъде свързана при всеки хетероатом или въглероден атом на пръстена, така че да се получи стабилна структура.

Примери за подходящи хетероарилови групи са, без да се ограничават до изброените, пиролил, фурил, тиенил, оксазолил, имидазолил, пирозолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиранил, фуразинил, индолизинил, индолил, изоиндолинил, индазолил, изоксазолил, бунзофуранил, бензотиенил, бензимидазолил, бензтиазолил, пуринил, хинолизинил, хинолинил, изохинолинил, изотиазолил, цинолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, птеридинил и други подобни. Предпочитани хетероарилови групи са пиридил, тиенил, фурил, имидазоил, индолил, оксазолил, изоксазолил, пиримидинил, хинолинил и бензимидазолил.

Както е използван тук, терминът "хетероциклоалкил" ще означава всяка пет- до седемчленна едноциклена наситена, частично ненаситена или частично ароматна пръстенна структура, съдържаща най-малко един хетероатом, избран от групата, състояща се от O, N и S, по желание съдържаща един до три допълнителни хетероатома, поотделно избрани от групата, състояща се от O, N и S; или девет- до десетчленна наситена, частично ненаситена или частично ароматна двуциклена пръстенна структура, съдържаща най-малко един хетероатом, избран от групата, състояща се от O, N и S, по желание съдържаща един до три допълнителни хетероатома, поотделно

избрани от групата, състояща се от O, N и S. Хетероциклоалкиловата група може да бъде свързана при всеки хетероатом или въглероден атом на пръстена, така че да се получи стабилна структура.

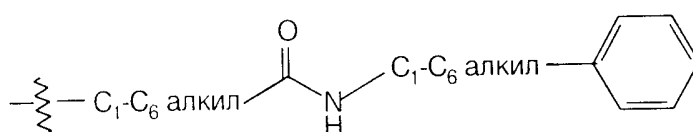
Примери за подходящи хетероциклоалкилови групи са, без да се ограничават до изброените, пиролинил, пиролидинил, диоксалинил, имидазолинил, пиразолинил, пиразолидинил, пиперидинил, диоксанил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, пиперазинил, тритианил, индолинил, хроменил, 3,4-метилендиоксифенил, 2,3-дихидробензофурил, изоксазолинил, тетраhydroфурил и други подобни. Предпочитани хетероциклоалкилови групи са тетраhydroфурил, пиролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, пиразолидинил и изоксазолинил.

Както е използвано тук, означението "*" означава присъствие на стереогенен център.

Когато дадена група е "заместена" (например, арил, циклоалкил, хетероарил, хетероциклоалкил), тази група може да има един или повече заместители, за предпочитане от един до пет заместителя, по-добре, от един до три заместителя и най-добре, от един до два заместителя, поотделно избрани от списъка на заместителите.

Предвидено е, определянето на всеки заместител или променлива на дадено място в молекулата да бъде независимо от неговите дефиниции другаде в тази молекула. Понятно е, че заместителите и примерите за заместване в съединенията съгласно изобретението могат да се подберат от специалиста в областта така, че да се получат съединения, които са химически стабилни и които могат да се синтезират лесно по известни методи, както и по методите, изложени по-нататък, тук.

Съгласно стандартна номенклатура, използвана в цялото описание, крайната част на посочената странична верига е се посочва първо, следвано от прилежащата функционална група по посока на мястото на свързване. И така, например, заместител "фенилC₁-C₆алкиламинокарбонилC₁-C₆алкил" означава група с формулата



Терминът "пациент", както е използван тук, се отнася до животно, за предпочитане бозайник и най-вече човек, който е обект на третиране, наблюдение или експеримент.

Терминът "терапевтично ефективно количество", както е използван тук, означава това количество активно съединение или фармацевтично средство, което предизвиква биологичен или лечебен отговор в тъканна система, животно или човек и което се търси от изследователя, ветеринарния или хуманния лекар или друг клиницист, който отговор включва облекчение на симптомите на болестта или нарушението, които се лекуват.

Както е използван тук, терминът "състав" е предназначен да означава продукт, съдържащ конкретните ingredienti в конкретните количества, както и всеки продукт, който се получава, директно или косвено, от комбинации от конкретните ingredienti в конкретните количества.

Както е използван тук, ако не е отбелязано друго, терминът "заболяване на нервната система" ще включва основни депресивни заболявания с или без чувство на безпокойство, нарушения с чувство на безпокойство, генерализирано забо-

ляване с чувство на безпокойство, предварително безпокойство при фобия (ситуационно), страховият компонент при паника, страховият компонент при маниакално-натрапчиво разстройство, стресови смущения, шизофренични заболявания, психоза, злоупотреба със субстанции и отказване, биполарно нарушение, полова дисфункция, нарушения в храненето; гадене, емеzis (включително, както предотвратяване, така и контролиране), силен емеzis, причинен от химиотерапия и радиотерапия, закъснял емеzis, причинен от химиотерапия и радиотерапия, гадене и повръщане, предизвикани от лекарство, следоперативно гадене и повръщане, синдром на периодично повръщане, психогенно повръщане, морска болест, сънна апнея, синдром на Турет, нарушение в познавателните способности, мозъчносъдово заболяване, невродегенеративни заболявания, болест на Алцхаймер, болест на Паркинсон, амиотропична латерална склероза (ALS), болка, остра болка, следоперативна болка, зъбна болка, мускулоскелетна, ревматологична болка, невропатична болка, болезнена периферна невропатия, следхерпетична невралгия, хронична онкологична болка, свързана с HIV болка, неврогенна, възпалителна болка, мигрена; смущения в стомашночревния мотилитет, възпалително чревно заболяване, улцерозен колит, болест на Крон, остра диария (инфекции, причинена от лекарство), хронична диария, гастроентерит, лъчев ентероколит; ненормален чревен мотилитет, синдром на раздразнено черво, фекална инконтиненция, остър панкреатит; инконтиненция на урина, интерстициален цистит; херпетиформен дерматит, пемфигус, алергичен дерматит, пруритус, уртикария и псориазис.

Предпочитани заболявания на нервната система, които се лекуват, са депресия, чувство на безпокойство, шизофре-

ния, биполярно нарушение, емеzis, мигрена, пруритус, остра болка, невропатична болка и нарушения в движението. Като най-предпочитаните лекувани заболявания на нервната система са депресия и чувство на безпокойство.

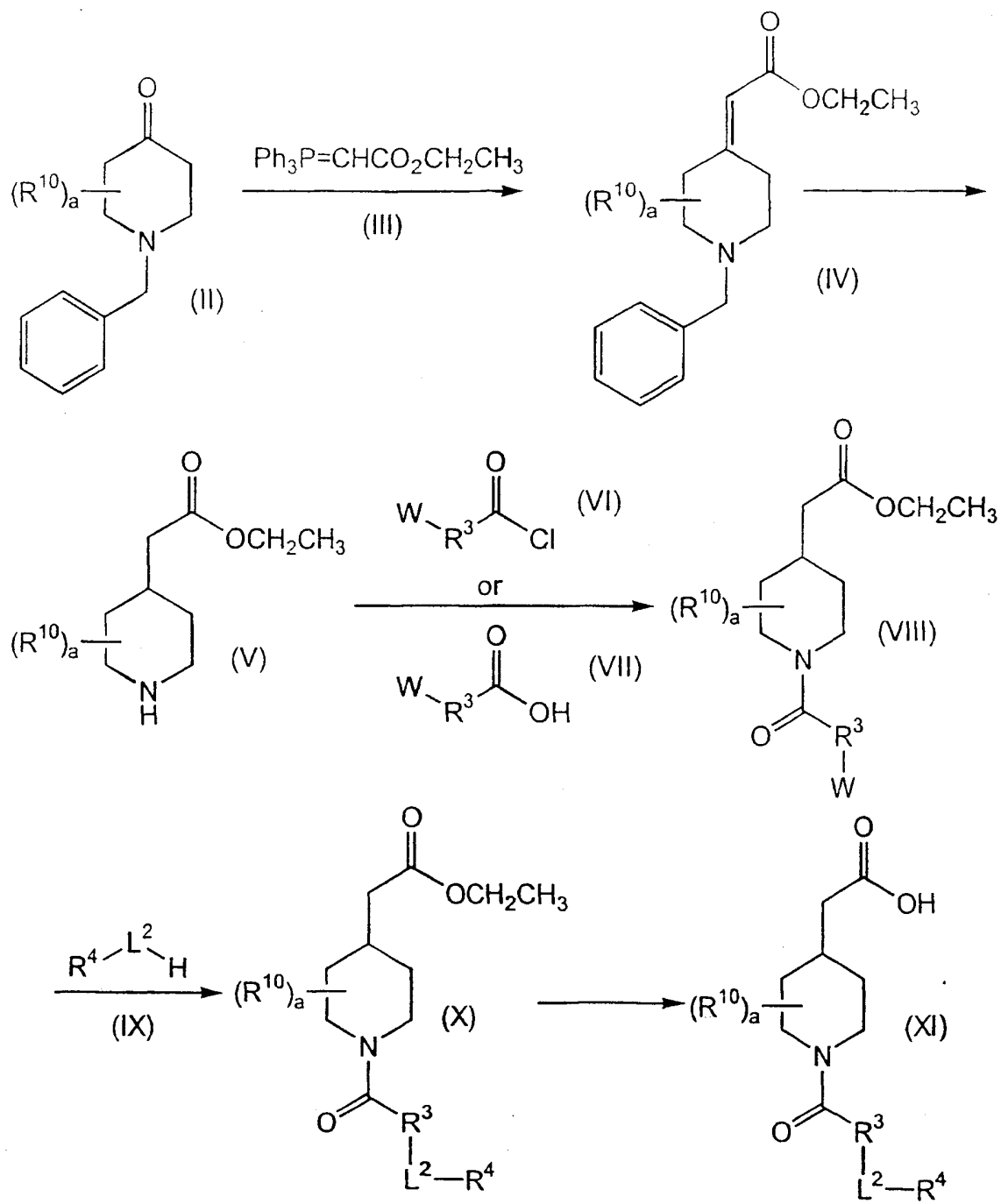
Използваните съкращения в описанието, по-специално в схемите и в примерите, са следните:

BOC или Boc	=	трет.-бутоксикарбонил
BSA	=	волски серумен албумин
DCE	=	дихлороетан
DCM	=	дихлорометан
DEA	=	диетиламин
DIC	=	диизопропилкарбодиимид
DIPEA	=	диизопропилетиламин
DMAP	=	4-N,N-диметиламинопиридин
DME	=	1,2-диметоксиетан
DMF	=	диметилформаид
Et	=	етил
EtOAc	=	етилацетат
EtOH	=	етанол
Et ₂ O	=	диетилетер
Fmoc	=	9H-флуорен-9-илметокси-карбонил
FMPB	=	4-(4-формил-3-метоксибензокси)бутирил АМ смола
HEPES	=	4-(2-хидроксиетил)-1-пиперизин етансулфонова киселина

HATU	=	O-(7-азабензотриазол-1-ил)- N,N,N'',N'''-тетраметил урониев хексафлуорофосфат
HOAT	=	1-хидрокси-7- азабензотриазол
HOBT	=	1-хидроксибензотриазол
Me	=	метил
NaBH(OAc) ₃	=	натриев триацетоксиборо- хидрид
NMP	=	N-метил-2-пиролидинон
Ph	=	фенил
RT	=	стайна температура
TEA	=	триетиламин
TFA	=	трифлуороцетна киселина
THF	=	тетрахидрофуран
TMOF	=	триметилортоформиат

Съединенията съгласно изобретението могат да се получат съгласно методите, представени в схеми от 1 до 21.

Съединения с формула (I), в които X е CH, m е 1, L¹ е CH₂, Y¹ е C(O), Y² е C(O), n е 1 и L² е проксимален алкенил или проксимален алкинил, могат да се получат съгласно метода, даден на Схема 1.



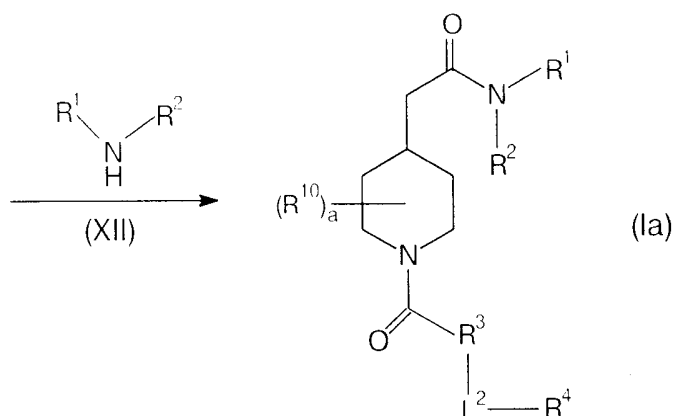


Схема 1

По-конкретно, подходящо заместено съединение с формула (II), известно съединение или съединение, получено по известни методи, взаимодейства с Витигов реагент, като (карбоксиметил)ен)трифенилфосфоран, съединение с формула (III), в присъствието на въглеводороден разтворител, като толуен, бензен, ксилен и други подобни, при повишена температура, за предпочитане при около температурата на кипене, като се получава съответното съединение с формула (IV).

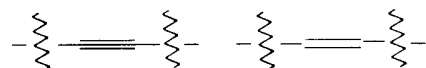
От съединението с формула (IV) се отнема защитата и се редуцира чрез обработване с водороден газ при повишено налягане в обхвата 45-50 psig, в присъствието на разтворител, като етанол, метанол и други подобни, в присъствието на катализатор, като катализатор на Пърлман и други подобни, като се получава съответното съединение с формула (V).

Съединението с формула (V) взаимодейства с подходящо заместен киселинен хлорид с формула (VI), в която W е иод или бром, в присъствието на органична основа, като триетил-амин, диизопропилетиламин и други подобни, в халогениран разтворител, такъв като метиленхлорид, хлороформ и други подобни, при температура от около 0°C до стайна темпера-

тура, като се получава съответното съединение с формула (VIII).

Алтернативно, съединението с формула (V) взаимодейства с подходящо заместена карбоксилна киселина с формула (VII), в която W е йод или бром, в присъствието на свързващо средство, като HATU, в присъствието на свързваща добавка, като HOBT, в присъствието на органична основа, като TEA, DIPEA и други подобни, в органичен разтворител, като DMF, метиленхлорид, хлороформ и други подобни, като се получава съответното съединение с формула (VIII)

Съединението с формула (VIII) взаимодейства със съединение с формула (IX), в което L^2 е проксимален алкенил или проксимален алкинил, като



и подобни, в присъствието на медна сол, като меден(I)иодид и подобна, в присъствието на паладиев катализатор, като паладиев(II) хлорид, паладиев ацетат и подобни, в присъствието на органична основа, такава като TEA, DEA и друга подобна, в органичен разтворител, като DMF и подобен, при повишена температура, за предпочитане при температура в диапазона около 80-130°C, в запоена тръба, като се получава съответното съединение с формула (X).

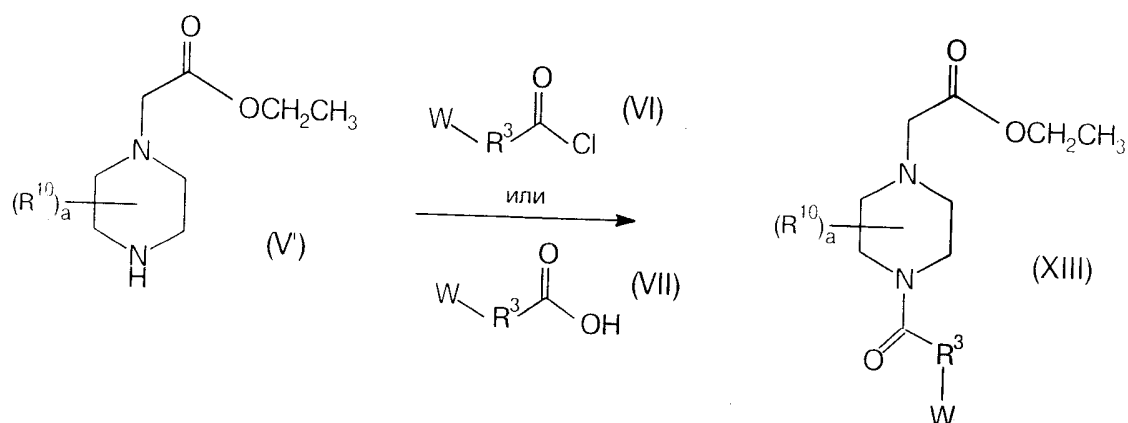
Съединението с формула (X) взаимодейства с водна основа, като литиев хидроксид, натриев хидроксид, калиев карбонат и подобна, в етерен разтворител, като THF, диоксан и друг подобен, като се получава съответното съединение с формула (XI).

Съединението с формула (XI) се свързва с подходящо заместен амин, съединение с формула (XII), в присъствието на

свързващо средство като изобутилхлороформиат, НАТУ, и друго подобно, в присъствието на органична основа, като ТЕА, DIPEA и подобна, в халогениран разтворител, като метиленхлорид, хлороформ и подобен, при около 0°C до около стайна температура, като се получава съответното съединение с формула (Ia).

Когато съединението с формула (XII) е вторичен амин, свързващото средство е за предпочитане НАТУ. Когато съединението с формула (XII) е цикличен вторичен амин (например, пиролидин, пиперидин, морфолин и други подобни), свързващото средство е за предпочитане НАТУ и освен това, се използва, за предпочитане, в присъствието на свързваща добавка, такава като НОВТ и друга подобна.

Съединения с формула (I), в които X е N, m е 1, L^1 е $\text{C}(\text{O})$, Y^2 е $\text{C}(\text{O})$, n е 1 и L^2 е проксимален алкенил или проксимален алкинил, могат да се получат съгласно метода, представен на Схема 2.



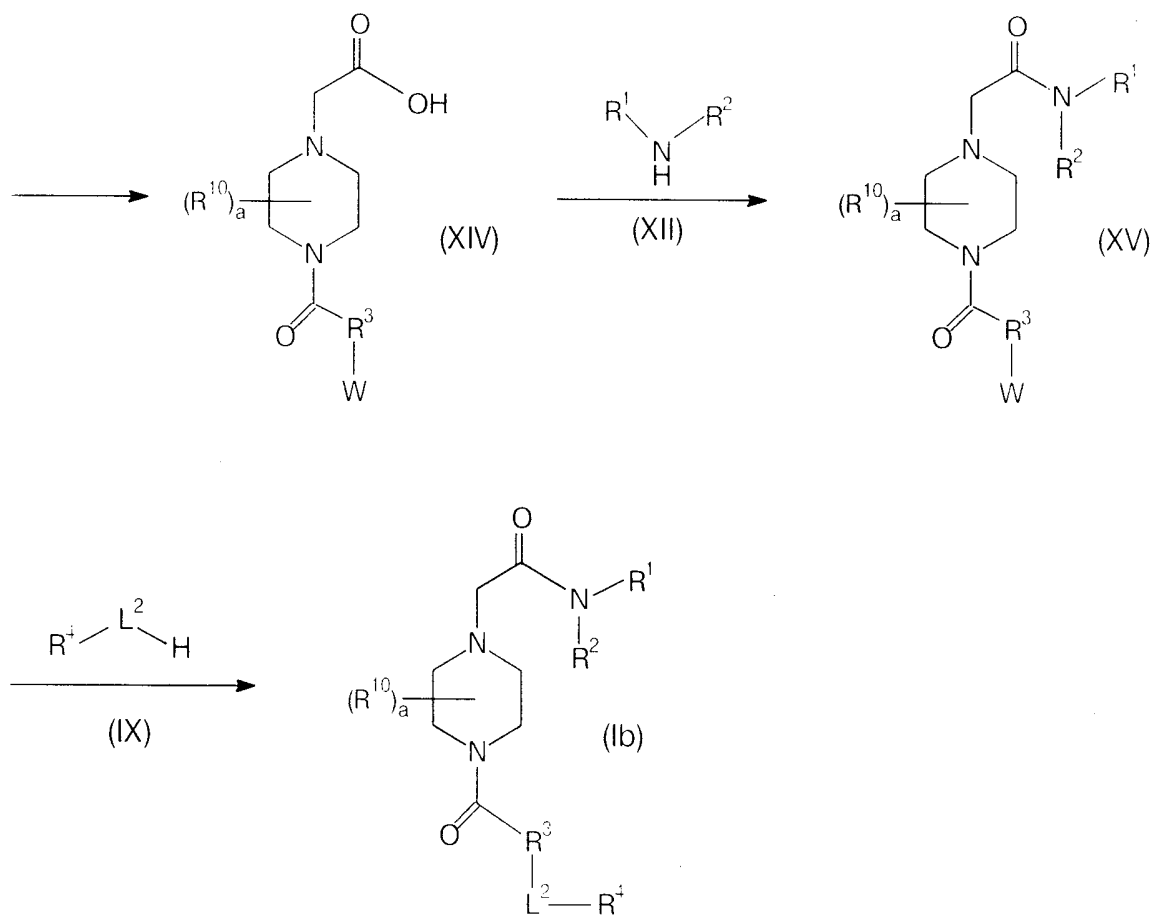


Схема 2

По-конкретно, подходящо заместено съединение с формула (V'), известно съединение (продукт на Lancaster) взаимодейства с подходящо заместен киселинен хлорид с формула (VI), в която W е йод или бром, в присъствието на органична основа, като TEA, DIPEA и подобна, в халогениран разтворител, такъв като метиленхлорид, хлороформ и други подобни, при температура от около 0°C до стаина температура, като се получава съответното съединение с формула (XIII).

Алтернативно, подходящо заместено съединение с формула (V) взаимодейства с подходящо заместена карбоксилна киселина с формула (VII), в която W е йод или бром, в присъствието на свързващо средство, като HATU, в присъствието на

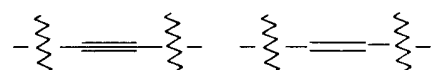
свързваща добавка, като НОВТ, в присъствието на органична основа, като TEA, DIPEA и други подобни, в органичен разтворител, като DMF, метиленхлорид, хлороформ и други подобни, като се получава съответното съединение с формула (XIII)

Съединението с формула (XIII) взаимодейства с водна основа, като литиев хидроксид, натриев хидроксид, калиев карбонат и подобна, в етерен разтворител, като THF, диоксан и друг подобен, като се получава съответното съединение с формула (XIV).

Съединението с формула (XIV) се свързва с подходящо заместен амин, съединение с формула (XII), в присъствието на свързващо средство като изобутилхлороформиат, HATU и друго подобно, в присъствието на органична основа, като TEA, DIPEA и подобна, в халогениран разтворител, като метиленхлорид, хлороформ и подобен, при около 0°C до около стайна температура, като се получава съответното съединение с формула (XV).

Когато съединението с формула (XII) е вторичен амин, свързващото средство е за предпочитане HATU. Когато съединението с формула (XII) е цикличен вторичен амин, свързващото средство е за предпочитане HATU и освен това, се използва, за предпочитане, в присъствието на свързваща добавка, такава като НОВТ и друга подобна.

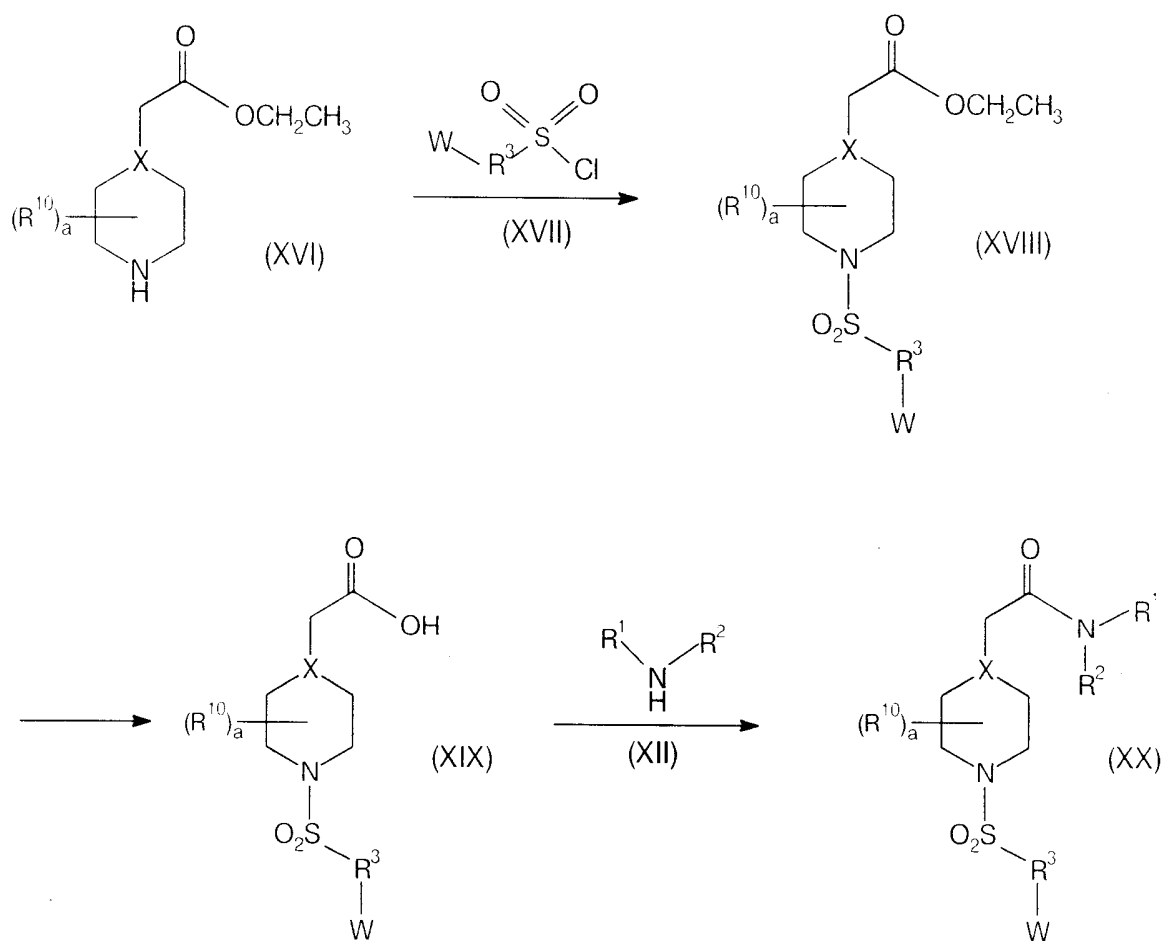
Съединението с формула (XV) взаимодейства със съединение с формула (IX), в което L² е проксимален алкенил или проксимален алкинил, като



и подобни, в присъствието на медна сол, като меден(I)йодид и подобна, в присъствието на паладиев катализатор, като пала-

диев(II) хлорид, паладиев ацетат, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и подобни, в присъствието на органична основа, такава като TEA, DEA и друга подобна, в органичен разтворител, като DMF и подобен, при повишена температура, за предпочитане при температура в диапазона около $80\text{-}130^\circ\text{C}$, в запоена тръба, като се получава съответното съединение с формула (Ib).

Съединения с формула (I), в които m е 1, L^1 е CH_2 , Y^1 е $\text{C}(\text{O})$, Y^2 е SO_2 , n е 1 и L^2 е проксимален алкенил или проксимален алкинил, могат да се получат съгласно метода, представен на Схема 3.



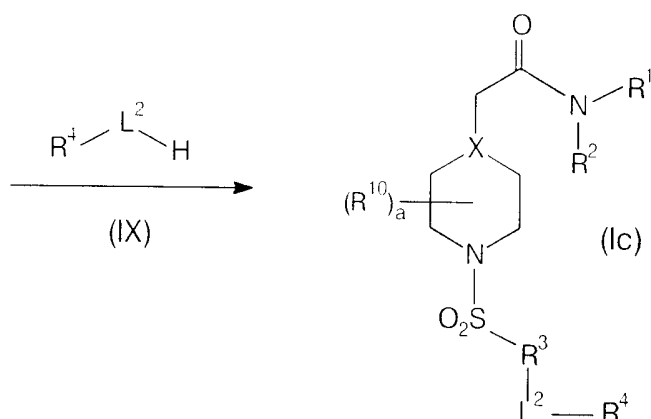


Схема 3

По-конкретно, съединение с формула (XVI), известно съединение или съединение, получено по известни методи, взаимодейства с подходящо заместен сулфонилхлорид, съединение с формула (XVII), в която W е йод или бром, в присъствието на органична основа, като TEA, DIPEA и подобна, в халогениран разтворител, такъв като метиленхлорид, хлороформ и други подобни, при нагряване от температура около 0°C до стайна температура, като се получава съответното съединение с формула (XVIII).

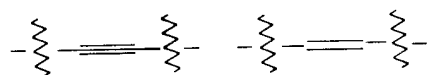
Съединението с формула (XVIII) взаимодейства с водна основа, като литиев хидроксид, натриев хидроксид, калиев карбонат и подобна, в етерен разтворител, като THF и друг подобен, като се получава съответното съединение с формула (XIX).

Съединението с формула (XIX) се свързва с подходящо заместен амин, съединение с формула (XII), в присъствието на свързващо средство като изобутилхлороформиат, HATU и друго подобно, в присъствието на органична основа, като TEA, DIPEA и подобна, в халогениран разтворител, като метиленхлорид, хлороформ и подобен, при около 0°C до около стайна

температура, като се получава съответното съединение с формула (XX).

Когато съединението с формула (XII) е вторичен амин, свързващото средство е за предпочитане НАТУ. Когато съединението с формула (XII) е цикличен вторичен амин, свързващото средство е за предпочитане НАТУ и освен това, се използва, за предпочитане, в присъствието на свързваща добавка, такава като НОВТ и друга подобна.

Съединението с формула (XX) взаимодейства със съединение с формула (IX), в което L^2 е проксимален алкенил или проксимален алкинил, като



и подобни, в присъствието на медна сол, като меден(I)иодид и подобна, в присъствието на паладиев катализатор, като паладиев(II) хлорид, паладиев ацетат, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и подобни, в присъствието на органична основа, такава като TEA, DEA и друга подобна, в органичен разтворител, като DMF и подобен, при повишена температура, за предпочитане при температура в диапазона около 80-130°C, в запоена тръба, като се получава съответното съединение с формула (Ic).

Съединения с формула (I), в които X е $\text{C}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$, m е 1, L^1 е CH_2 , Y^1 е $\text{C}(\text{O})$ и Y^2 е $\text{C}(\text{O})$, могат да се получат съгласно метода, показан на Схема 4.

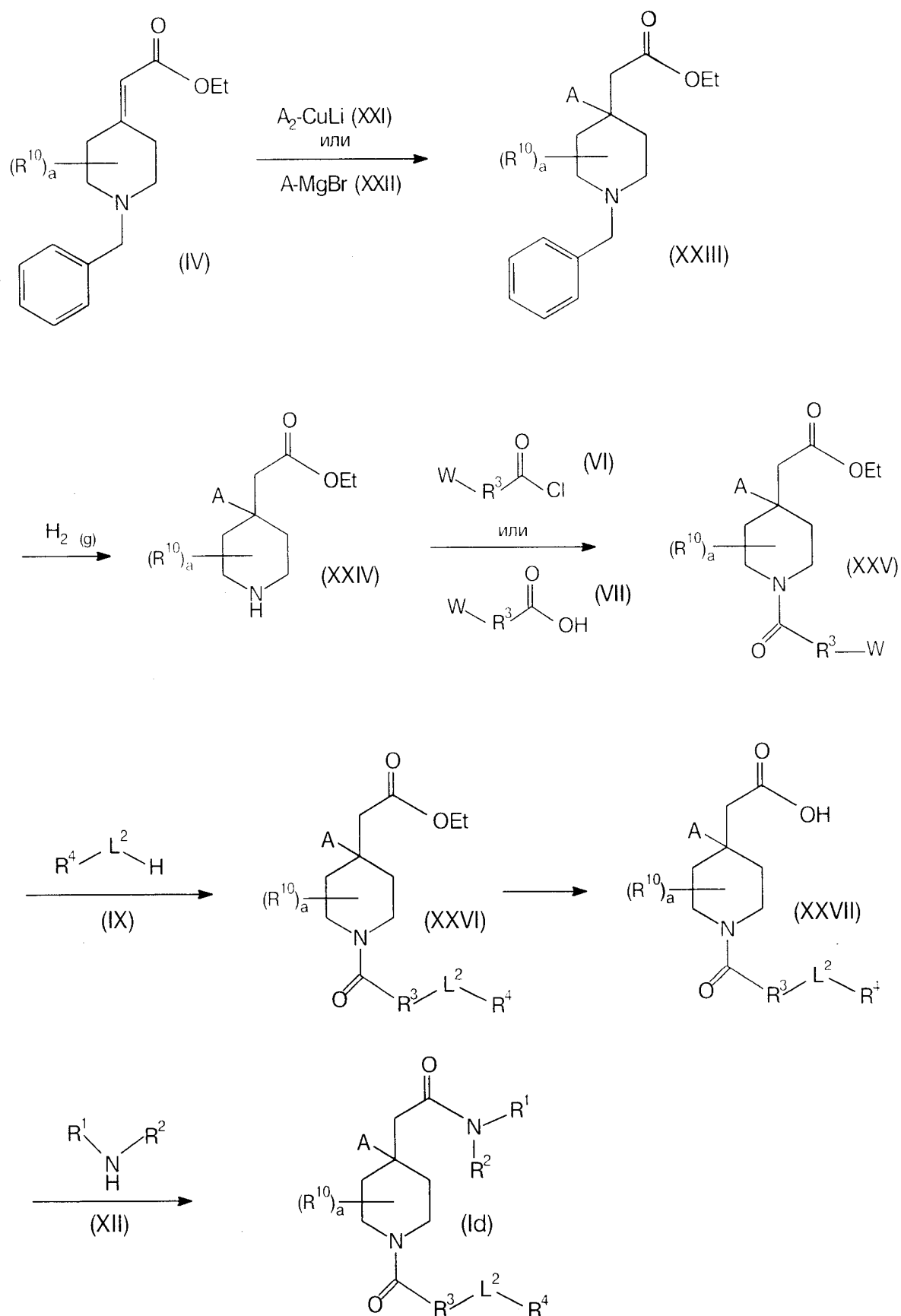


Схема 4

Съответно, съединение с формула (IV), получено, както е дадено в Схема 1, се свързва посредством реакция на присъединяване на 1,4-двойна връзка с подходящо заместен литиев диалкил меден реагент, съединение с формула (XXI), в която А е C_1 - C_6 алкил, като литиев диметилкупрат, литиев диетиликкупрат и други подобни, в присъствието на етерен разтворител като THF, етилтер и други подобни, по желание, в присъствието на Люисова киселина, като BF_3 и други подобни, като се получава съответното съединение с формула (XXIII).

Алтернативно, съединението с формула (IV) може да се свърже чрез реакция на присъединяване на двойна връзка с използване на Гриняров реактив, съединение с формула (XXII), в която А е C_1 - C_6 алкил, като метилмагнезиев бромид, етилмагнезиев бромид и други, в присъствието на меден катализатор, като $CuCl$ и други подобни, в присъствието на етерен разтворител като диетилетер, THF и други, като се получава съответното съединение с формула (XXIII).

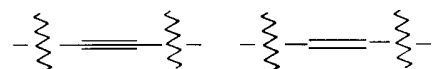
От съединението с формула (XXIII) се отнема защитата и се редуцира чрез обработване с водороден газ при повишено налягане в обхвата 45-50 psig, в присъствието на разтворител, като етанол, метанол и други подобни, в присъствието на катализатор, като катализатор на Пърлман и други подобни, като се получава съответното съединение с формула (XXIV).

Съединението с формула (XXIV) взаимодейства с подходящо заместен киселинен хлорид с формула (VI), в която W е йод или бром, в присъствието на органична основа, като триетиламин, диизопропилетиламин и други подобни, в халогениран разтворител, такъв като метиленхлорид, хлороформ и други подобни, при температура от около $0^\circ C$ до стайна температура.

тура, като се получава съответното съединение с формула (XXV).

Алтернативно, съединението с формула (XXIV) взаимодейства с подходящо заместена карбоксилна киселина с формула (VII), в която W е йод или бром, в присъствието на свързващо средство, като HATU, в присъствието на свързваща добавка, като HOBT, в присъствието на органична основа, като TEA, DIPEA и други подобни, в органичен разтворител, като DMF, метиленхлорид, хлороформ и други подобни, като се получава съответното съединение с формула (XXV).

Съединението с формула (XXV) взаимодейства със съединение с формула (IX), в което L² е проксимален алкенил или проксимален алкинил, като



и подобни, в присъствието на медна сол, като меден(I)йодид и подобна, в присъствието на паладиев катализатор, като паладиев(II) хлорид, паладиев ацетат, Pd(PPh₃)₄ и подобни, в присъствието на органична основа, такава като TEA, DEA и друга подобна, в органичен разтворител, като DMF и подобен, при повишена температура, за предпочитане при температура в диапазона около 80-130°C, в запоена тръба, като се получава съответното съединение с формула (XXVI).

Съединението с формула (XXVI) взаимодейства с водна основа, като литиев хидроксид, натриев хидроксид, калиев карбонат и друга подобна, в етерен разтворител, като THF, диоксан и друг подобен, като се получава съответното съединение с формула (XXVII).

Съединението с формула (XXVII) се свързва с подходящо заместен амин, съединение с формула (XII), в присъствието на

свързващо средство като изобутилхлороформиат, HATU, и друго подобно, в присъствието на органична основа, като TEA, DIPEA и подобна, в халогениран разтворител, като метиленхлорид, хлороформ и подобен, при около 0°C до около стайна температура, като се получава съответното съединение с формула (Id).

Когато съединението с формула (XII) е вторичен амин, свързващото средство е за предпочитане HATU. Когато съединението с формула (XII) е цикличен вторичен амин, свързващото средство е за предпочитане HATU и освен това, се използва, за предпочитане, в присъствието на свързваща добавка, такава като HOBT и друга подобна.

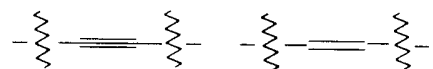
Съединения с формула (I), в които m е 1, L^1 е $C(CH_2)_{0-6}$, Y^1 е $C(O)$ и Y^2 е $C(O)$, могат да се получат съгласно метода, представен на Схема 5.

Следователно, от съединение с формула (XXVIII), известно съединение или съединение, получено по известни методи, като PG е защитна група, такава като BOC, бензил, Fmoc и друга подобна, се отнема защитата по известни методи (например, ако защитната група е подвижна киселинна група, като BOC и друга подобна, отнемането на защитата става чрез обработване с киселина, като TFA, HCl и друга подобна; ако защитната група е бензилова група, отнемането на защитата става чрез обработване с водороден газ при налягане в диапазона 45-50 psig, в присъствието на разтворител, като етанол, метанол и друг подобен, в присъствието на катализатор, такъв като катализатор на Пърлман и друг подобен), като се получава съответното съединение с формула (XXIX).

Съединението с формула (XXIX) взаимодейства с подходящо заместен киселинен хлорид с формула (VI), в която W е йод или бром, в присъствието на органична основа, като триетил-амин, диизопропилетиламин и други подобни, в халогениран разтворител, такъв като метиленхлорид, хлороформ и други подобни, при температура от около 0°C до стайна температура, като се получава съответното съединение с формула (XXX).

Алтернативно, съединението с формула (XXX) взаимодейства с подходящо заместена карбоксилна киселина с формула (VII), в която W е йод или бром, в присъствието на свързващо средство, като HATU, в присъствието на свързваща добавка, като HOBT, в присъствието на органична основа, като TEA, DIPEA и други подобни, в органичен разтворител, като DMF, метиленхлорид, хлороформ и други подобни, като се получава съответното съединение с формула (XXX).

Съединението с формула (XXV) взаимодейства със съединение с формула (IX), в което L^2 е проксимален алкенил или проксимален алкинил, като



и подобни, в присъствието на медна сол, като меден(I)йодид и подобна, в присъствието на паладиев катализатор, като паладиев(II) хлорид, паладиев ацетат, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и подобни, в присъствието на органична основа, такава като TEA, DEA и друга подобна, в органичен разтворител, като DMF и подобен, при повишена температура, за предпочитане при температура в диапазона около 80-130°C, в запоена тръба, като се получава съответното съединение с формула (XXXI).

Съединението с формула (XXXI) взаимодейства с водна основа, като литиев хидроксид, натриев хидроксид, калиев карбонат и друга подобна, в етерен разтворител, като THF, диоксан и друг подобен, като се получава съответното съединение с формула (XXXII).

Съединението с формула (XXXII) се свързва с подходящо заместен амин, съединение с формула (XII), в присъствието на свързващо средство като изобутилхлороформиат, NATU, и друго подобно, в присъствието на органична основа, като TEA, DIPEA и подобна, в халогениран разтворител, като метиленхлорид, хлороформ и подобен, при около 0°C до около стайна температура, като се получава съответното съединение с формула (Ie).

Когато съединението с формула (XII) е вторичен амин, свързващото средство е за предпочитане NATU. Когато съединението с формула (XII) е цикличен вторичен амин, свързващото средство е за предпочитане NATU и освен това, се

нения с формула (XXVIIIa), в които L е $(\text{CH}_2)_5$, хомологизацията се осъществява два пъти и за съединения с формула (XXVIIIa), в които L е $(\text{CH}_2)_6$, хомологизацията се осъществява три пъти.

Съединения с формула I, в които n е 0 (т.е., L^2 отсъства) и Y^2 е $\text{C}(\text{O})$ или SO_2 , могат да се получат съгласно метода, представен на Схема 7.

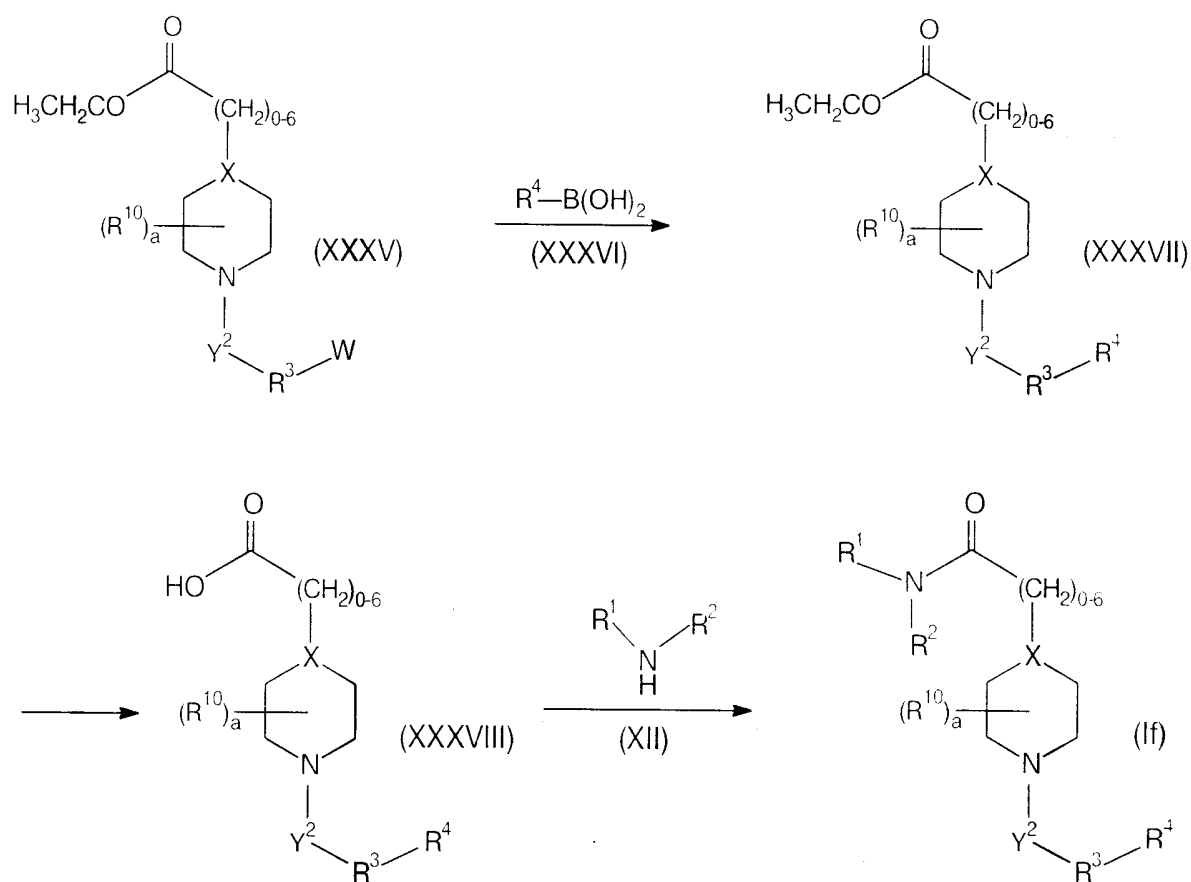


Схема 7

По-конкретно, съединение с формула (XXXV), известно съединение или съединение, получено по известни методи, взаимодейства с подходящо заместено съединение с формула (XXXVI), в присъствието на паладиев катализатор като тетракистрифенилфосфинпаладий(0), бис(трифенилфосфин)паладиев(II) хлорид, паладиев ацетат и друг подобен, в присъствието на основа, такава като натриев карбонат, цезиев карбонат и друг подобен, в органичен алкохол, такъв като етанол, метанол и друг подобен, в органичен разтворител, като толуен,

ксилен и друг подобен, при температура от около тази на околната среда до температурата на кипене, като се получава съответното съединение с формула (XXXVII).

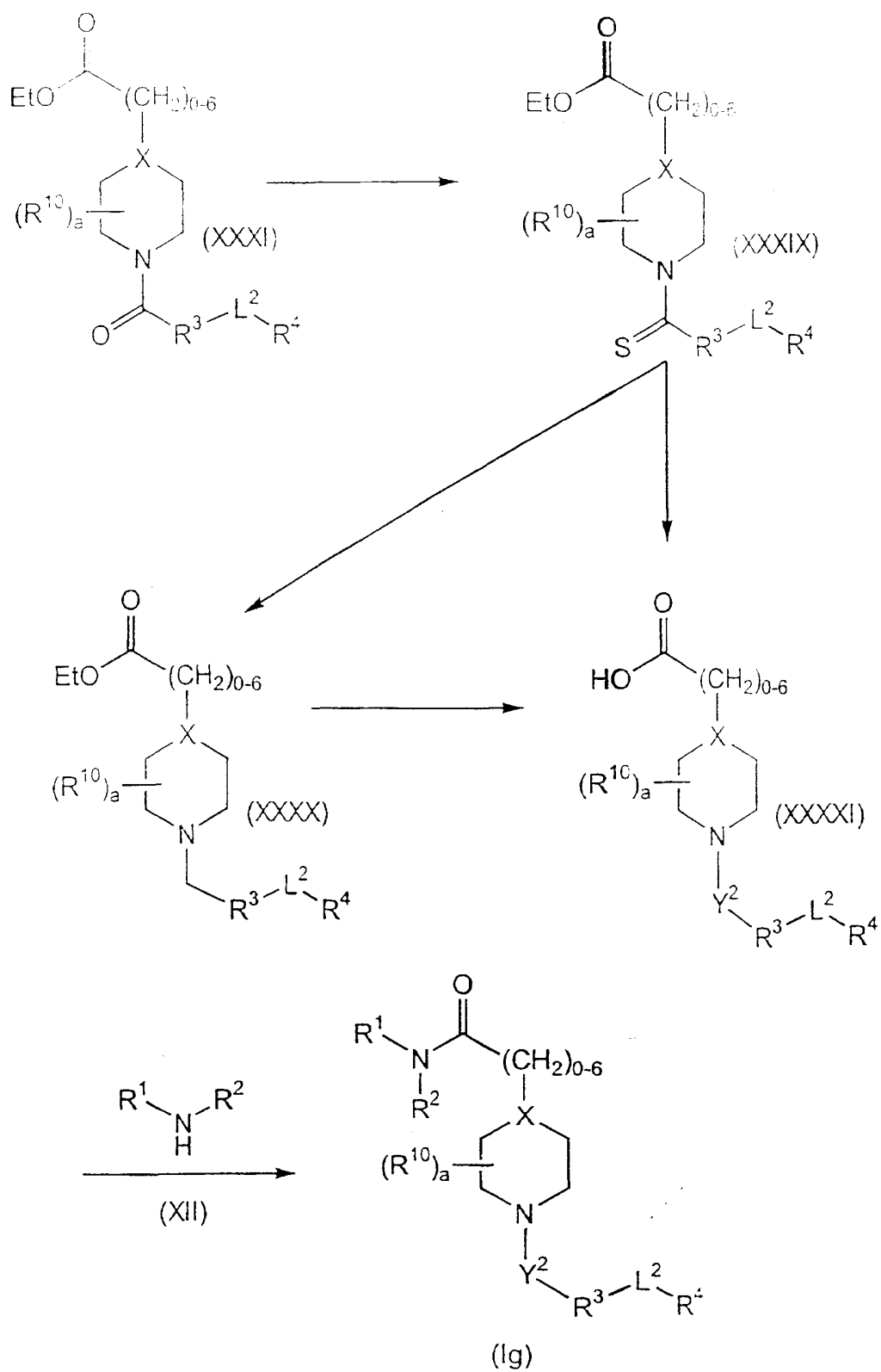
Съединението с формула (XXXVII) се хидролизира чрез взаимодействие с воден разтвор на основа, такава като LiOH, NaOH, K_2CO_3 и друга подобна, в етерен разтворител, като THF, диоксан и друг подобен, като се получава съответното съединение с формула (XXXVIII).

Съединението с формула (XXXVIII) се свързва с подходящо заместен амин, съединение с формула (XII), в присъствието на свързващо средство като изобутилхлороформиат, NATU, и друго подобно, в присъствието на органична основа, като TEA, DIPEA и подобна, в халогениран разтворител, като метиленхлорид, хлороформ и подобен, при температура от около 0°C до тази на околната среда, като се получава съответното съединение с формула (If).

Когато съединението с формула (XII) е вторичен амин, свързващото средство е за предпочитане NATU. Когато съединението с формула (XII) е цикличен вторичен амин, свързващото средство е за предпочитане NATU и освен това, се използва, за предпочитане, в присъствието на свързваща добавка, такава като НОВТ и друга подобна.

Съединения с формула (I), в които Y^2 е CH_2 или $C(S)$, могат да се получат съгласно метода, представен на Схема 8.

Схема 8



Съответно, съединение с формула (XXXI), получено, както е дадено в Схема 5, взаимодейства с реагент на Лавесон, като се получава съответното съединение с формула (XXXIX).

Съединението с формула (XXXIX) се редуцира в присъствието на никелов катализатор, такъв като Раней никел, никелов борид и друг подобен, в присъствието на етерен разтворител, като THF, метанол, етанол и друг подобен, като се получава съответното съединение с формула (XXXX).

Съединението с формула (XXXX) се хидролизира чрез взаимодействие с воден разтвор на основа, такава като LiOH, NaOH, K₂CO₃ и друга подобна, в етерен разтворител, като THF, диоксан и друг подобен, като се получава съответното съединение с формула (XXXXI), в което Y² е CH₂.

Алтернативно, съединението с формула (XXXIX) се хидролизира директно чрез взаимодействие с воден разтвор на основа, като LiOH, NaOH, K₂CO₃ и друга подобна, в етерен разтворител, като THF, диоксан и друг подобен, като се получава съответното съединение с формула (XXXXI), в което Y² е C(S).

Съединението с формула (XXXXI) се свързва с подходящо заместен амин, съединение с формула (XII), в присъствието на свързващо средство като изобутилхлороформиат, NATU и друго подобно, в присъствието на органична основа, като TEA, DIPEA и подобна, в халогениран разтворител, като метиленхлорид, хлороформ и подобен, при температура от около 0°C до около тази на околната среда, като се получава съответното съединение с формула (Ig).

Когато съединението с формула (XII) е вторичен амин, свързващото средство е за предпочитане NATU. Когато съединението с формула (XII) е цикличен вторичен амин, свързващото средство е за предпочитане NATU и освен това, се

използва, за предпочитане, в присъствието на свързваща добавка, такава като НОВТ и друга подобна.

Съединения с формула (I), в които L^2 е C_2-C_8 алкил, могат да се получат съгласно метода, представен на Схема 9.

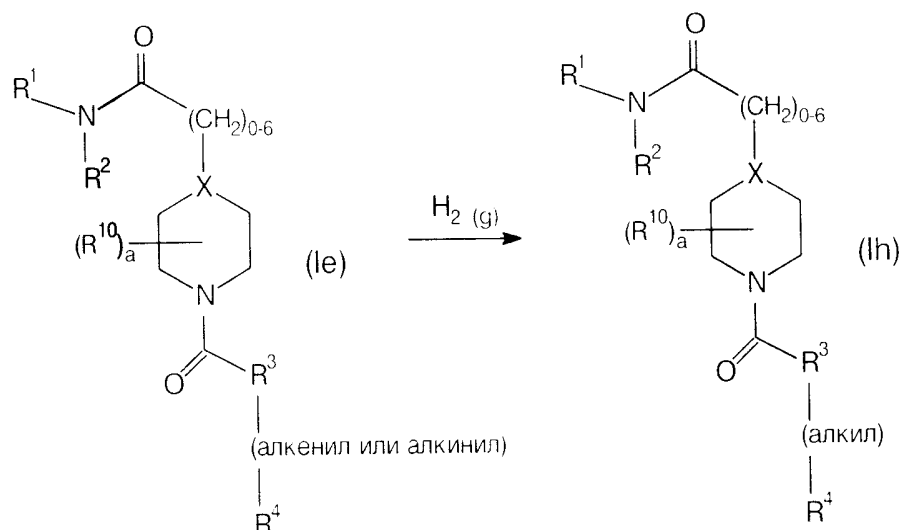


Схема 9

По-специално, съединение с формула (Ie), в което L^2 е C_2-C_8 алкенил или C_2-C_8 алкинил, получено, както е дадено в Схема 5, се получава чрез обработване с водороден газ, като водородният газ е с налягане от около 5 до около 50 psig, в присъствието на катализатор на хидрогениране, такъв като паладий върху въглерод, паладиев хидроксид, платина върху въглерод, трис(трифенилфосфин)родиев(I) хлорид (катализатор на Уилкинсон) и други подобни, в присъствието на алкохол, като метанол, етанол и друг подобен, като се получава съответното съединение с формула (Ih).

Съединения с формула (I), в които L^2 е *cis*- C_2-C_8 алкенил, могат да се получат съгласно метода, даден в Схема 10.

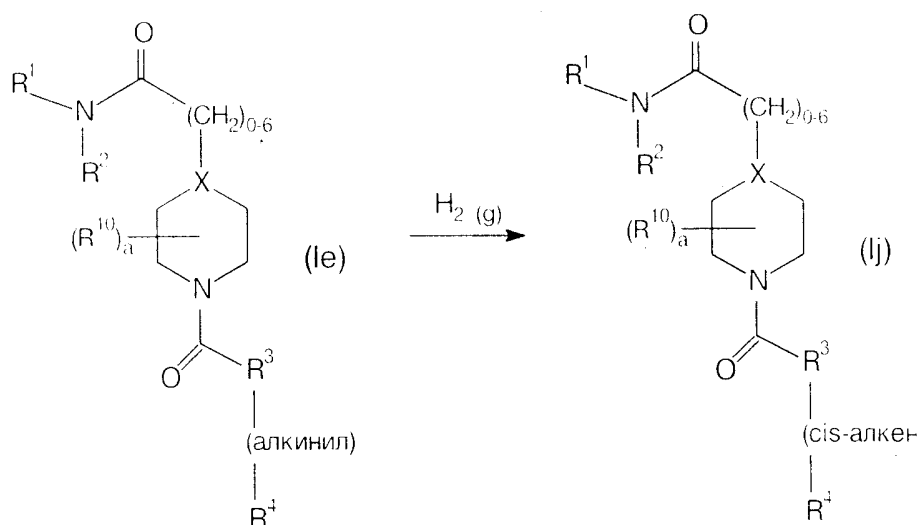
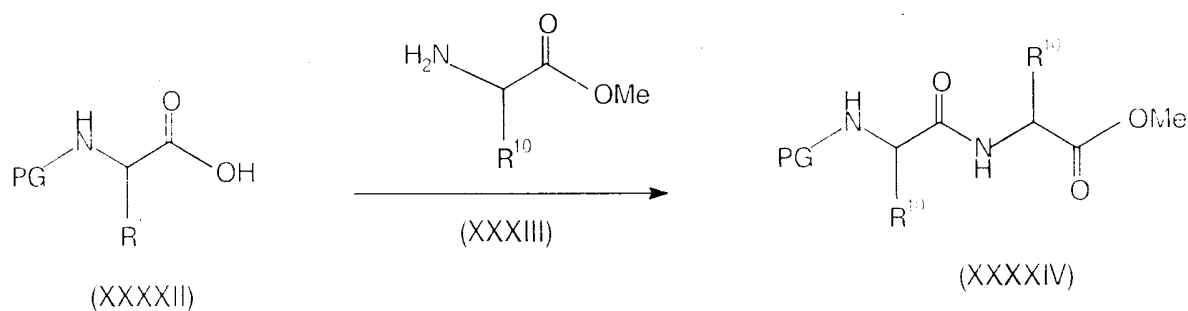


Схема 10

По-специално, съединение с формула (Ie), в което L^2 е C_2 - C_8 алкинил, получено, както е дадено в Схема 5, се редуцира селективно при условията на хидрогениране (т.е., чрез обработване с водороден газ, като водородният газ е с налягане от около 2 до около 50 psig, в присъствието на катализатор на Линдлар, в органичен разтворител, такъв като етилацетат, етанол и друг подобен, като се получава съответното cis-алкенилово съединение с формула (Ij).

Съединения с формула (I), в които X е N, m е 1, L^1 е CH_2 , Y^1 е C(O) и Y^2 е C(O), могат алтернативно да се получат съгласно метода, даден на Схема 11.



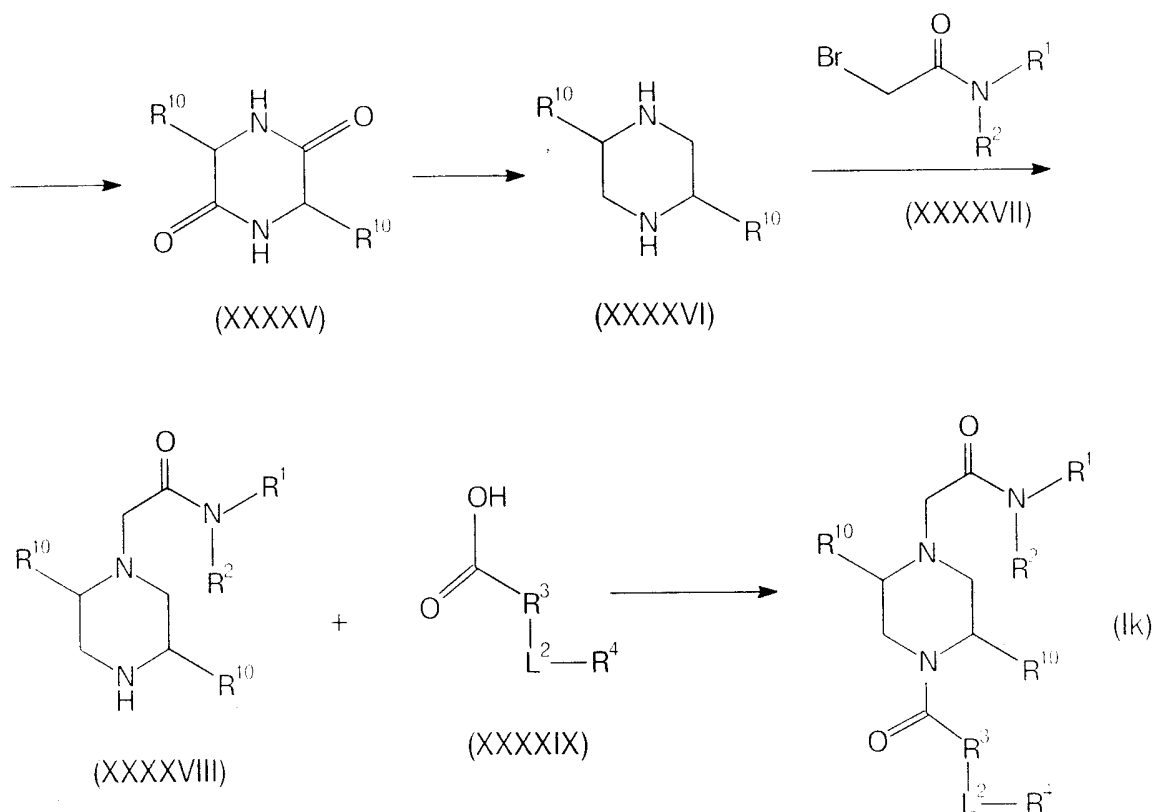


Схема 11

По-конкретно, аминокиселинно съединение с формула (XXXXII), в която PG е защитна група за амин, като трет.-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и друга подобна, взаимодейства със свързващо средство, като изобутилхлороформиат, НАТУ, бензотриазол-1-ил-окситрис(диметиламино)фосфониев хексафлуорофосфат и друго подобно, в органичен разтворител като дихлорометан, хлороформ, тетраhydroфуран и друг подобен и след това се обработва с подходящо заместена аминокиселина, съединение с формула (XXXXIII), като глицин метилов естер, аланин метилов естер, фенилаланин метилов естер и друга подобна, където групата R^{10} в съединението с формула (XXXXII) и групата R^{10} в съединението с формула (XXXXIII) са избрани поотделно, като се получава съответното съединение с формула (XXXXIV).

Защитната група в съединението с формула (XXXXIV) се отстранява по известни методи, например, когато PG е BOC, чрез обработване с киселина, като мравчена, оцетна, трифлуороцетна киселина и друга подобна и се загрява до повишаване на температурата, за предпочитане до температура в границите от около 95-110°C, в органичен разтворител, като смес от бутанол, толуен и друг подобен, като се получава съответното съединение с формула (XXXXV).

Съединението с формула (XXXXV) се обработва с редуктор, такъв като боран, литиево-алуминиев хидрид, натриев борохидрид и друг подобен, в органичен разтворител, такъв като THF, диетилетер и друг подобен, като се получава съответното съединение с формула (XXXXVI).

Съединението с формула (XXXXVI) взаимодейства с подходящо заместено съединение с формула (XXXXVII), в присъствието на основа, като калиев трет.-бутоксид, натриев хидрид и подобна, в органичен разтворител, като THF, диетилетер и подобен, като се получава съответното съединение с формула (XXXXVIII).

Съединението с формула (XXXXVIII) взаимодейства със съединението с формула (XXXXIX), в присъствието на свързващо средство, като оксалилхлорид, бензотриазол-1-ил-окситрис(диметиламино)фосфониев хексафлуорофосфат, HATU и подобно, в присъствието на органична основа, като TEA, DIPEA и подобна, в органичен разтворител, като метиленхлорид, хлороформ, THF и подобен, като се получава съответното съединение с формула (I).

Съединението с формула (XXXXIX) може да се получи съгласно метода, даден на Схема 12.

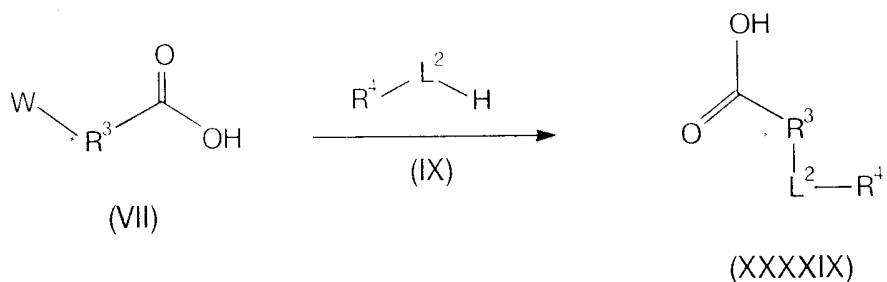
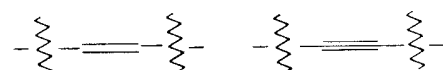


Схема 12

Конкретно, съединение с формула (VII), в което W е йод, бром, трифлат и друго подобно значение, взаимодейства със съединение с формула (IX), в което L² е проксимален алкен или проксимален алкенил, като



и подобни, в присъствието на медна сол, като меден(I)йодид и подобна, в присъствието на паладиев катализатор, като паладиев(II) хлорид, паладиев ацетат, Pd(PPh₃)₄ и подобни, в присъствието на органична основа, такава като TEA, DEA, DIPEA и друга подобна, в органичен разтворител, като DMF, DME и подобен, при повишена температура, за предпочитане при температура в диапазона около 80-130°C, като се получава съответното съединение с формула (XXXXIX).

Съединения с формула (I), в които X е CH, m е 1, L¹ е CH₂, Y¹ е C(O), R¹ е H, Y² е C(O) и n е 0 (L² отсъства), могат да се получат алтернативно съгласно метода, представен на Схема 13.

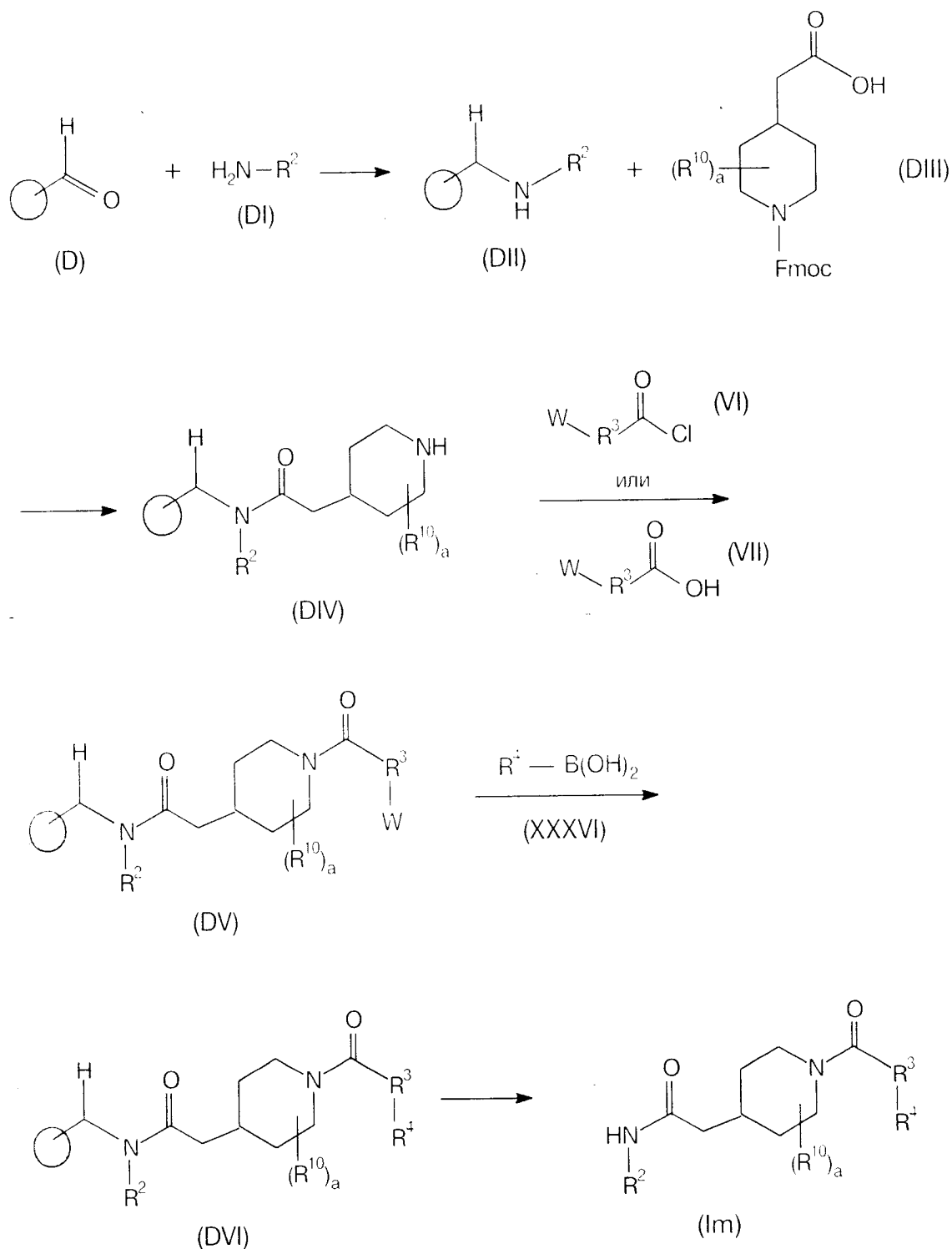


Схема 13

По-специално, смола, завършваща с алдехид, съединение с формула (D), известно съединение (като например, FMPB смола от Irori (заместване (1.02 mM/g))) взаимодейства с първичен амин, съединение с формула (DI), в органичен разтворител, като DMF, DCE, DCM и друг подобен, в присъствието на

киселина, като HCl, TFA, оцетна киселина и подобна, в присъствието на кондензиращо средство, такова като триметилортоформиат, молекулни сита и подобни, като се получава съответното съединение с формула (DII).

Съединението с формула (DII) взаимодейства с Fmoc-(4-карбоксиметил)-пиперидин, съединение с формула (DIII), известно съединение или съединение, получено по известни методи, в присъствието на свързващо средство, като 2-хлоро-1,3-диметилимидазолов хлорид, HATU и други, по желание, в присъствието на свързваща добавка, такова като HOBT, HOAT и друга подобна, в присъствието на органична основа, такова като TEA, DIPEA и друга подобна, в разтворител, като DMF, метиленхлорид, DCE и други и след това, защитата се отстранява с 25% пиперидин в DMF, тетрабутиламониев флуорид в DMF и други, като се получава съответното съединение с формула (DIV).

Съединението с формула (DIV) взаимодейства с подходящо заместен киселинен хлорид, съединение с формула (VI), в която W е йод или бром, в присъствието на органична основа, като триетиламин, диизопропилетиламин, пиридин и други, в халогениран разтворител, такъв като метиленхлорид, DCE и други подобни, като се получава съответното съединение с формула (DV).

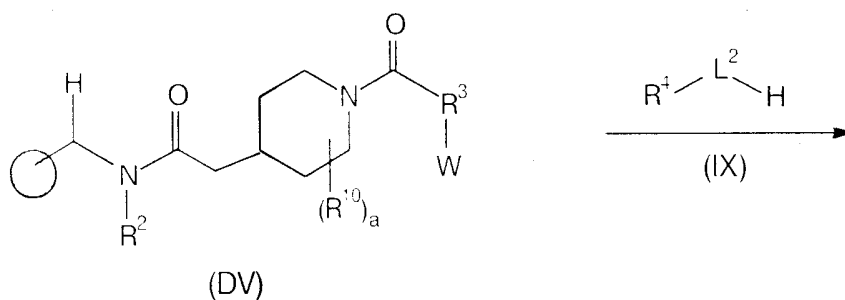
Алтернативно, съединението с формула (DIV) взаимодейства с подходящо заместена карбоксилна киселина, съединение с формула (VII), в която W е йод или бром, в присъствието на свързващо средство, като HATU, 2-хлоро-1,3-диметилимидазолов хлорид и други, по желание, в присъствието на органична основа, като TEA, DIPEA, пиридин и други, в разтво-

рител, като DMF, метиленхлорид, DCE и други, като се получава съответното съединение с формула (DV).

Съединението с формула (DV) взаимодейства с подходящо заместена борна киселина, съединението с формула (XXXVI), в присъствието на паладиев катализатор, като паладиев(II) ацетат, тетраakis(трифенилфосфин) паладий(0) и други, в присъствието на основа, такава като TEA, калиев карбонат, натриев карбонат и други, в разтворител, като DMF, при повишена температура, за предпочитане при температура около 80°C до около 110°C, като се получава съответното съединение с формула (DVI).

Съединението с формула (DVI) се отцепва от твърдия носител с отцепващо средство, такова като 25% трифлуороцетна киселина в метиленхлорид, DCE и друго подобно, при температура на околната среда, като се получава съответното съединение с формула (Im).

Съединения с формула (I), в които X е CH, m е 1, L¹ е CH₂, Y¹ е C(O), R¹ е H, Y² е C(O) и L² е C₂-C₈алкенил или C₂-C₈алкинил, могат да се получат съгласно метода, представен на Схема 14.



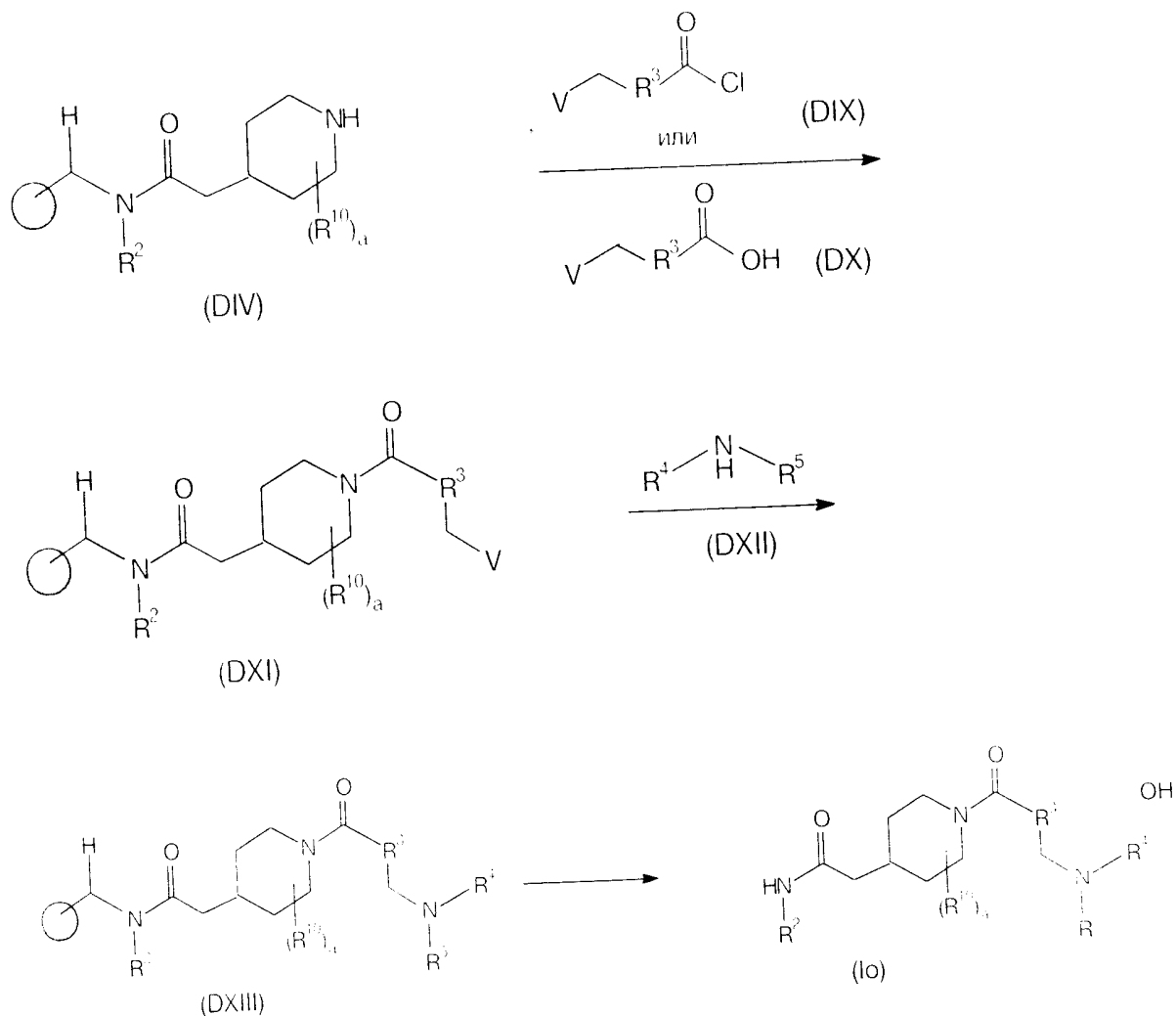


Схема 15

По-конкретно, съединение с формула (DIV), получено, както е дадено на Схема 13, взаимодейства с подходящо заместен киселинен хлорид, съединение с формула (DIX), в която V е отцепваща се група, такава като бромид, хлорид, О-тозил и други, в присъствието на органична основа, като триетиламин, диизопропилетиламин, цезиев карбонат и подобни, в халогениран разтворител, такъв като метиленхлорид, DMF, DCE и други подобни, като се получава съответното съединение с формула (DXI).

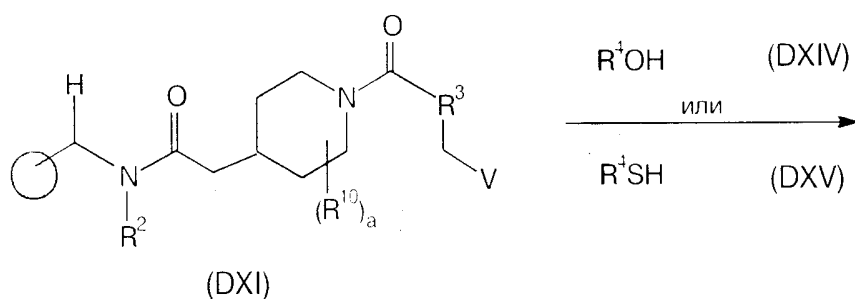
Алтернативно, съединение с формула (DIV) взаимодейства с подходящо заместена карбоксилна киселина, съединение с формула (DX), в която V е отцепваща се група, като бромид,

хлорид, О-тозил и други, в присъствието на свързващо средство, такова като НАТУ, 2-хлоро-1,3-диметилимидазолов хлорид и друго подобно, по желание, в присъствието на свързваща добавка, като НОВТ, НОАТ и други, в присъствието на органична основа, като ТЕА, DIPEA, пиридин и друга подобна, в разтворител, такъв като DMF, метиленхлорид, DCE и други, като се получава съответното съединение с формула (DXI).

Съединението с формула (DXI) взаимодейства с амин с формула (DXII), в която R^5 е както е определен преди това, в присъствието на основа, такова като цезиев карбонат, в разтворител, като DMF, DCM, DCE и друг подобен, като се получава съответното съединение с формула (DXIII).

Съединението с формула (DXIII) се отцепва от твърдия носител с помощта на отцепващ коктейл, такъв като 25% трифлуороцетна киселина в метиленхлорид, дихлороетан и други, като се получава съответното съединение с формула (Ia).

Съединения с формула (I), в които X е CH, m е 1, L^1 е CH_2 , Y^1 е C(O), n е 1, R^1 е H, L^2 е CH_2-O или CH_2-S и Y^2 е C(O), могат да се получат съгласно метода, представен на Схема 16.



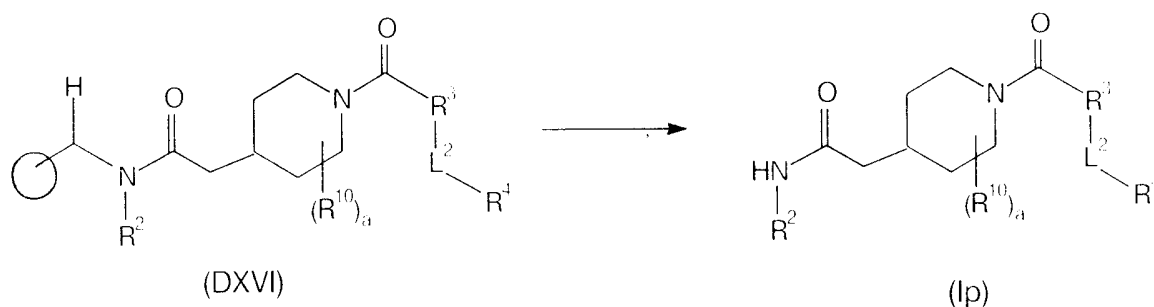


Схема 16

Съответно, съединението с формула (DXI), получено, както е дадено на Схема 15, взаимодейства със съединение с формула (DXIV) или съединение с формула (DXV), в която R^1 е както е определена преди това, в присъствието на основа, като натриев хидрид, цезиев карбонат, калиев трет.-бутоксид и друга подобна, в разтворител, такъв като DMF, DCM, N-метилморфолин и други, като се получава съответното съединение с формула (DXVI).

Съединението с формула (DXVI) се отцепва от твърдия носител с помощта на отцепващ коктейл, такъв като 25% трифлуороцетна киселина в метиленхлорид, дихлороетан и други, като се получава съответното съединение с формула (Ip).

Когато в съединението с формула (DXIII), получено, както е дадено на Схема 15, R^5 е H, аминната част на съединението с формула (DXIII) може по-нататък да бъде заместена, по желание, за да се получи съединение с формула (I), в което L^2 е CH_2-NR^5 , където R^5 е избран от C(O)- C_{1-6} алкил, C(O)-арил, C(O)-аралкил, C(O)-хетероарил или C(O)-хетероциклоалкил, съгласно метода, представен на Схема 17.

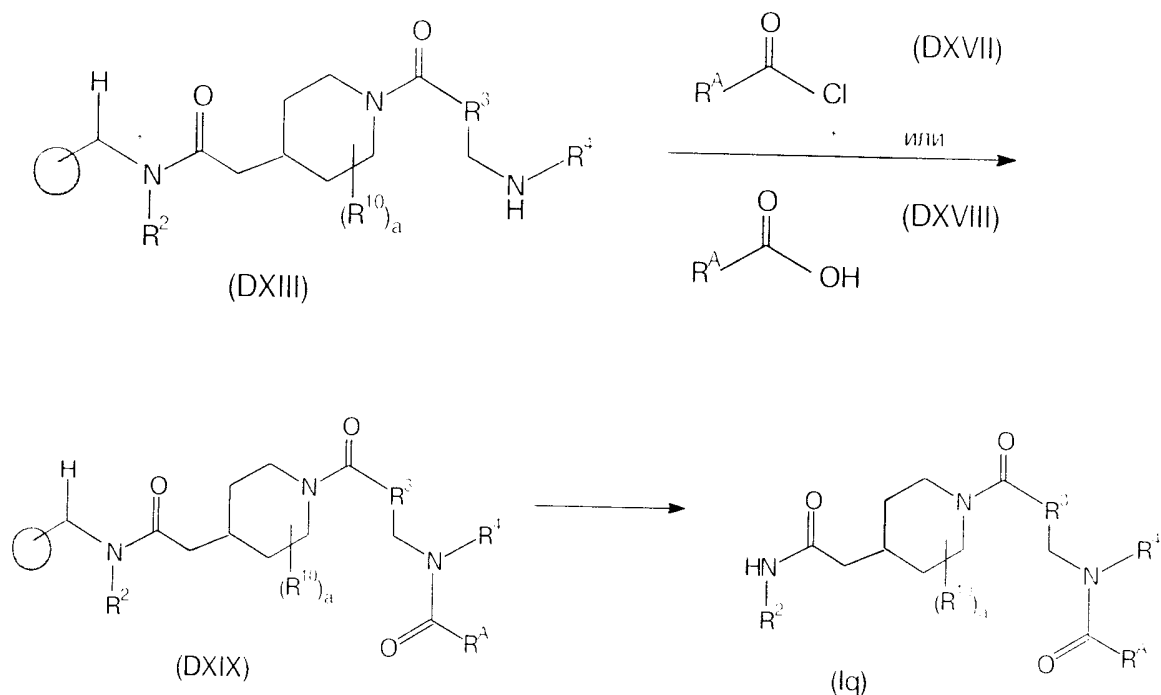


Схема 17

По-конкретно, съединението с формула (DXIII), получено, както е дадено на Схема 15, взаимодейства с подходящо заместен киселинен хлорид, съединение с формула (DXVII), в която R^4 е избран от групата, състояща се от C_{1-6} алкил, арил, аралкил, хетероарил и хетероциклоалкил, като арильт, аралкильт, циклоалкильт, хетероарилът или хетероциклоалкильт могат да бъдат заместени с един или повече заместители, избрани от халоген, хидроксид, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, халогениран C_{1-6} алкил, халогениран C_{1-6} алкокси, нитро, циано, amino, C_{1-4} алкиламино или ди(C_{1-4} алкил)амино, в присъствието на основа, като триетиламин, диизопропилетиламин, пиридин и други, в халогениран разтворител, такъв като метиленхлорид, DCE и други подобни, като се получава съответното съединение с формула (DXIX).

Алтернативно, съединението с формула (DXIII) взаимодейства с подходящо заместена карбоксилна киселина, съе-

динение с формула (DXVIII), в която R^4 е както е определен по-горе, в присъствието на свързващо средство, като DIC, 2-хлоро-1,3-диметилимидазолов хлорид, HOAT и други, по желание, в присъствието на свързващи добавки, като HOBT, HOAT и други, в присъствието на органична основа, като TEA, DIPEA, пиридин и други, в разтворител, като DMF, метиленхлорид, дихлороетан и други, като се получава съответното съединение с формула (DXIX).

Съединението с формула (DXIX) се отцепва от твърдия носител с отцепващ коктейл, такъв като 25% трифлуороцетна киселина в метиленхлорид, дихлороетан и други, като се получава съответното съединение с формула (Iq).

Когато в съединението с формула (DXIII), получено, както е дадено на Схема 15, R^5 е H, аминната част на съединението с формула (DXIII) може алтернативно по-нататък да бъде заместена, по желание, съгласно метода, представен на Схема 18.

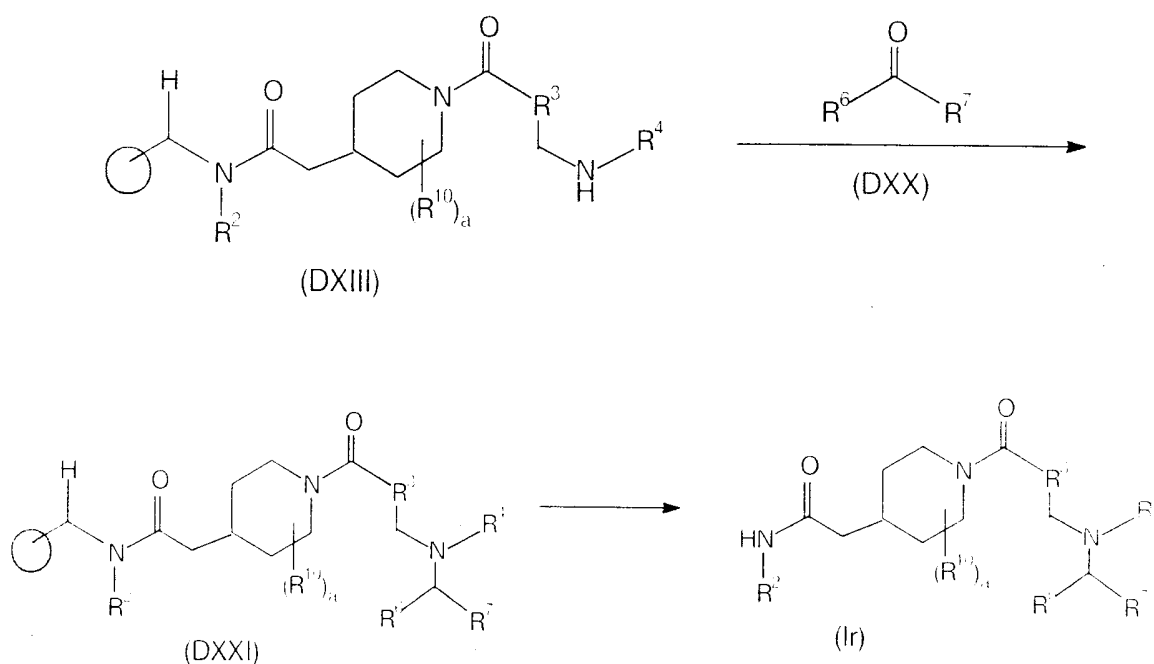
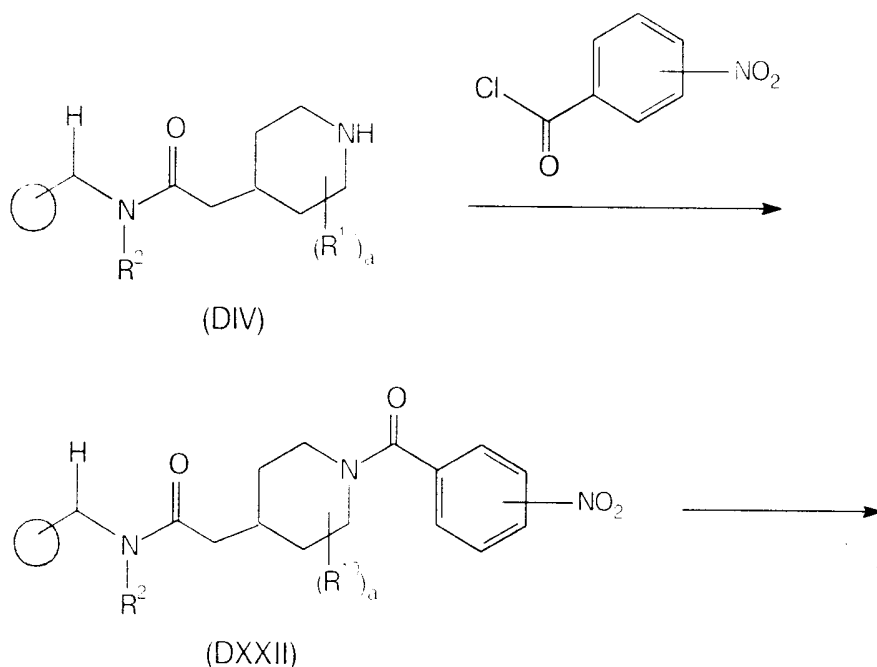


Схема 18

Съответно, съединението с формула (DXIII), получено, както е дадено на Схема 15, взаимодейства със съединение с формула (DXX), в която R^6 и R^7 са, както са определени преди това, в присъствието на добавка, като TMOF, молекулни сита и други подобни, в присъствието на редуктор, като натриев триацетоксиборохидрид, натриев цианоборохидрид и други, като се получава съответното съединение с формула (DXXI).

Съединението с формула (DXXI) се отцепва от твърдия носител с помощта на отцепващ коктейл, такъв като 25% трифлуороцетна киселина в метиленхлорид, дихлороетан и други, като се получава съответното съединение с формула (Ir).

Съединения с формула (I), в които X е CH, m е 1, L^1 е CH_2 , Y^1 е C(O), Y^2 е C(O), R^3 е фенил, n е 1 и L^2 е $NH-CH_2$, могат да се получат съгласно метода, представен на Схема 19.



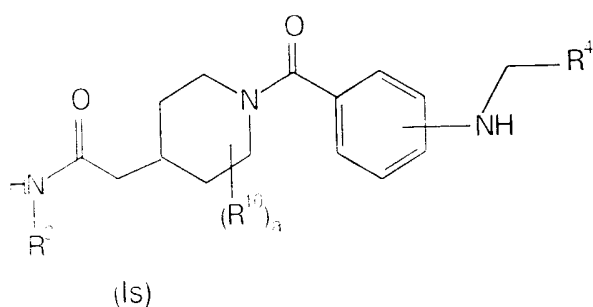
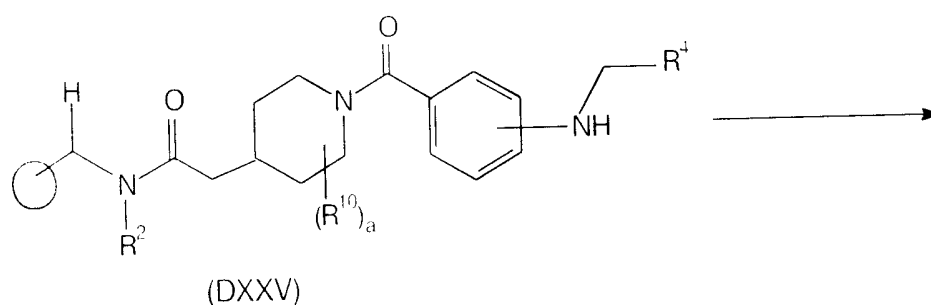
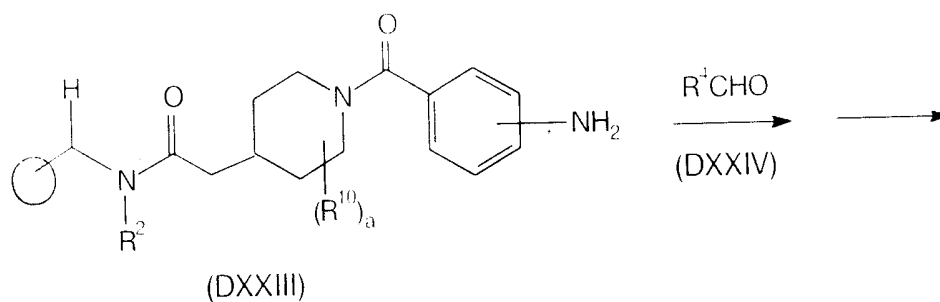


Схема 19

По-конкретно, съединение с формула (DIV), получено, както е дадено на Схема 13, взаимодейства с нитробензоилхлорид, в които нитрогрупата се свързва на 2-ро, 3-то или 4-то място, в количество в границите от около 3 до около 8 еквивалента, за предпочитане 5 еквивалента, в присъствието на органична основа, такава като пиридин, TEA, DIPEA и друга подобна, като основата е в количество от около 3 до около 8 еквивалента, за предпочитане 6 еквивалента, в халогениран разтворител, като метиленхлорид, хлороформ и друг, като се получава съответното съединение с формула (DXXII).

Съединението с формула (DXXII) се редуцира чрез обработване с редуктор като калаен(II) хлорид, NaBH_4 , ферихлорид

и друг подобен, в органичен разтворител, като DMF, N-метил-пиролидинон, в присъствието на около 1 обемен % вода, като се получава съответното съединение с формула (DXXIII).

Съединението с формула (DXXIII) взаимодейства с подходящо заместен алдехид с формула (DXXIV), който присъства в количество от около 5 до около 15 еквивалента, за предпочитане около 10 еквивалента, в смес от разтворители, като DCE/TMOF, DCM/TMOF, DMF/TMOF и други; след това се промива с органичен разтворител като DCE, DMF и друг подобен, за предпочитане DCE (за да се отстрани излишъкът от съединение с формула (DXXIV)); и след това се обработва с редуктор, такъв като $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, в количество от около 3 до около 8 еквивалента, за предпочитане около 5 еквивалента, в органичен разтворител, като DCE, хлороформ и други, като се получава съответното съединение с формула (DXXV).

Съединението с формула (DXXV) се отцепва от твърдия носител с помощта на отцепващ коктейл, такъв като 25% трифлуороцетна киселина в дихлорометан и други, като се получава съответното съединение с формула (Is).

По желание, съединението с формула (Is) взаимодейства по-нататък с киселинен хлорид, съединение с формула $\text{R}^5\text{-C}(\text{O})\text{Cl}$, съединение с формула (DVII), такъв като ацетилхлорид, бензоилхлорид и други, в присъствието на органична основа, като TEA, DIPEA, пиридин и друга подобна, в халогениран разтворител, като метиленхлорид, дихлороетан и други, за да се замени крайната вторична аминогрупа.

Съединения с формула (I), в които m е 1, L^1 е CH_2 , Y^1 е $\text{C}(\text{O})$, R^1 е H, Y^2 е $\text{C}(\text{O})$, n е 1 и L^2 е $\text{C}(\text{O})$, могат да се получат съгласно метода, представен на Схема 20.

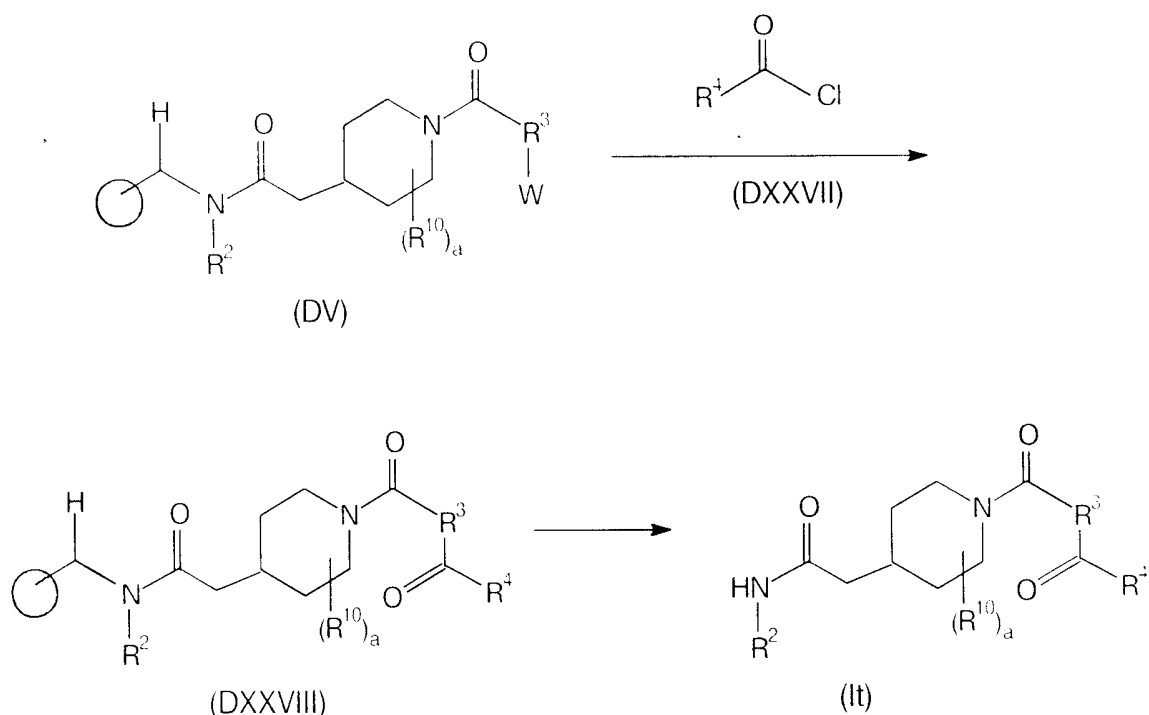
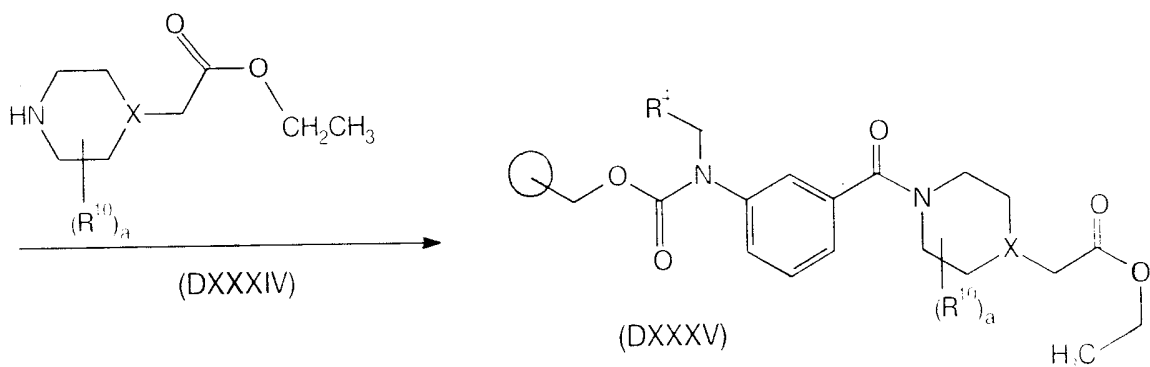
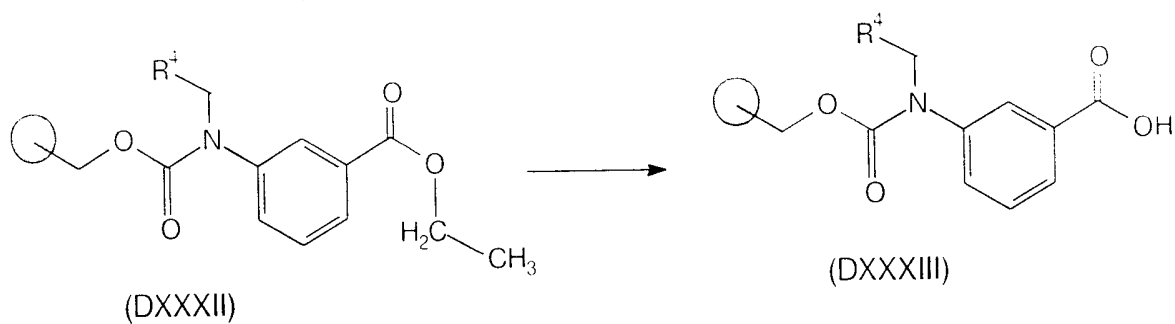
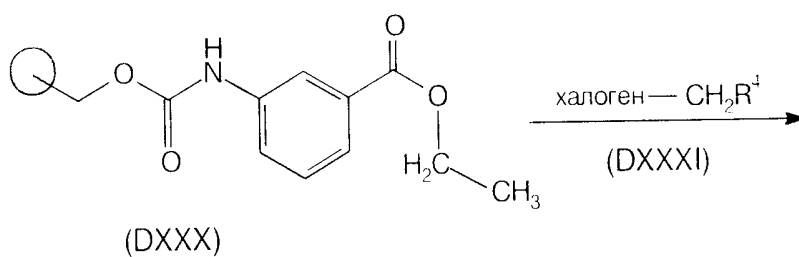
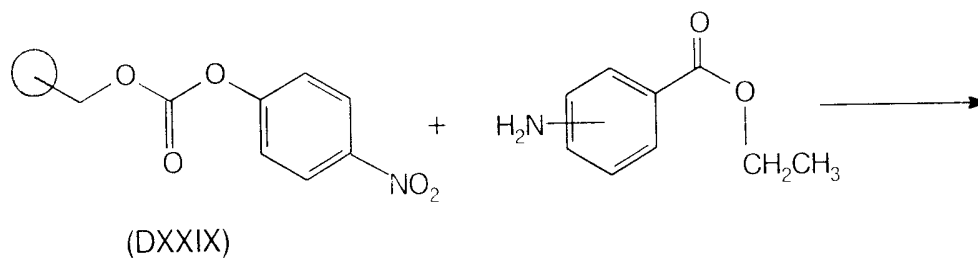


Схема 20

По-конкретно, съединение с формула (DV), получено, както е дадено на Схема 13, взаимодейства с фино смлян магнезиев метал, за предпочитане в присъствието на добавка, като цинков хлорид, тетраakis(трифенилфосфин)паладий(0) и други, за предпочитане цинков хлорид, в разтворител, като диетил-етер, тетраhydroфуран и други, при температура, достатъчна, за да започне образуването на оргономагнезиев халид и следващо взаимодействие с подходящо заместен киселинен хлорид, съединение с формула (DXXVII), като се получава съответното съединение с формула (DXXVIII).

Съединението с формула (DXXVIII) се отцепва от твърдия носител с помощта на отцепващо средство, такова като 25% трифлуороцетна киселина в метиленхлорид, дихлороетан и други, при около температурата на околната среда, като се получава съответното съединение с формула (It).

Съединения с формула (I), в които Y^1 е $C(O)$, m е 1. L^1 е CH_2 , n е 1, R^3 е фенил, Y^2 е $C(O)$ и L^2 е $NH-CH_2$, могат да се получат съгласно метода, представен на Схема 21.



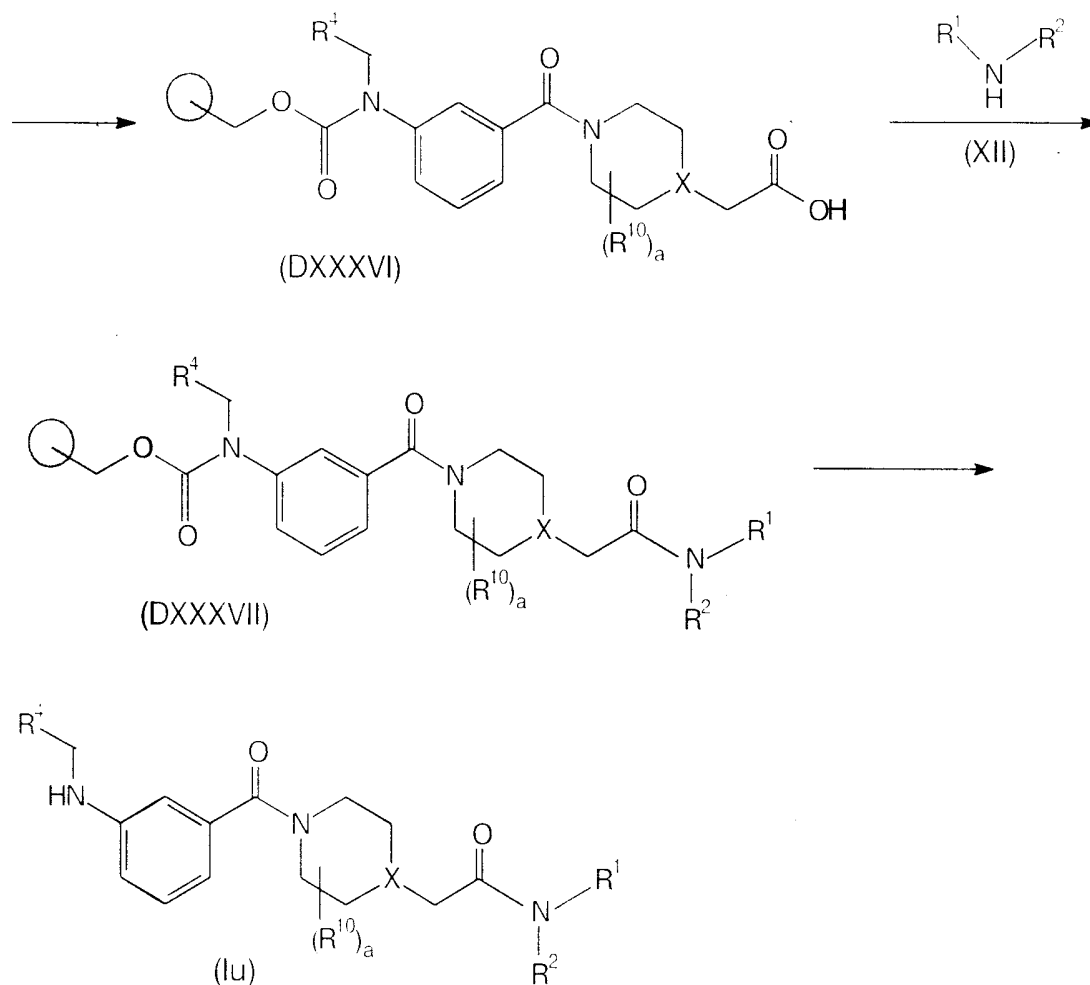


Схема 21

По-специално, смола, която е търговски продукт, с формула (DXXIX), взаимодейства с подходящо заместен аминокбензоен естер (като аминокбензоеният естер е свързан на 2-ро, 3-то или 4-то място), като аминокбензоеният естер е в количество от около 5 до около 15 еквивалента, за предпочитане около 10 еквивалента, в присъствието на добавка, като НОВТ, N,O-бис-(триметилсилил)ацетамид с DMAP и други, а катализаторът присъства в количество от около 3 до около 8 еквивалента, за предпочитане около 5 еквивалента и в присъствието на органична основа като DIPEA, TEA, пиридин и други, където количеството на органичната основа е в границите от около 5 до около 15 еквивалента, за предпочитане около 10 еквивалента,

в смес от разтворители, като DCM/NMP, DCM/THF и други, за предпочитане DCM/NMP в съотношение 67%/33% (об./об.), като се получава съответното съединение с формула (DXXX).

Съединението с формула (DXXX) взаимодейства със силна основа, като NaH, трет.-бутилОНА и друга подобна, за предпочитане NaH, като количеството на основата е от около 2 до около 4 еквивалента, за предпочитане около 3 еквивалента, в органичен разтворител, такъв като DMF, NMP и други, а след това взаимодейства с около 5 до около 15 еквивалента от съединение с формула (DXXXI), в която R^4 е както е определен преди това, за предпочитане около 10 еквивалента, като се получава съответното съединение с формула (DXXXII).

Съединението с формула (DXXXII) се хидролизира с водна основа, като NaOH, натриев карбонат и друга подобна, за предпочитане NaOH, в присъствието на органичен разтворител, като DME, THF и други, за предпочитане DMF, при температура в границите от около 25-80°C, за предпочитане при около 55°C, като се получава съответното съединение с формула (DXXXIII).

Съединението с формула (DXXXIII) се свързва с подходящо заместено съединение с формула (DXXXIV), в присъствието на свързващо средство, като DIC, HATU/DIPEA и други, за предпочитане HATU/DIPEA, в органичен разтворител, като DMF, NMP и друг подобен, за предпочитане в NMP, като се получава съответното съединение с формула (DXXXV).

Съединението с формула (DXXXII) се хидролизира с водна основа, като NaOH, натриев карбонат и друга подобна, за предпочитане NaOH, в присъствието на органичен разтворител, като DME, THF и други, за предпочитане DMF, при температура в границите от около 25-80°C, за предпочитане при око-

ло 55°C, като се получава съответното съединение с формула (DXXXVI).

Съединението с формула (DXXXVI) взаимодейства с подходящо заместено съединение с формула (XII), в която R^1 и R^2 са, както са определени по-горе, в присъствието на свързващо средство, като DIC, HATU/DIPEA и други, за предпочитане HATU/DIPEA, в органичен разтворител, като DMF, NMP и друг подобен, за предпочитане в NMP, като се получава съответното съединение с формула (DXXXVII).

Съединението с формула (DXXXVII) се отцепва от твърдия носител с помощта на отцепващ коктейл, такъв като 50% трифлуороцетна киселина в метиленхлорид, като се получава съответното съединение с формула (Iu).

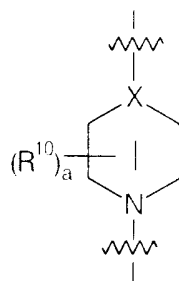
Съединения с формула (I), в която Y^1 и Y^2 са всеки поотделно C(S), могат да се получат чрез взаимодействие на съответното съединение с формула (I), в която Y^1 и Y^2 са всеки поотделно C(O), с реагент на Лавесон (2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифисфетан-2,4-дисулфид), в присъствието на разтворител, като толуен, ксилен и други.

Съединения с формула (I), в които Y^1 или Y^2 е C(S), могат да се получат чрез взаимодействие на подходящо заместено междинно съединение, в което един от Y^1 или Y^2 е C(O), с реагент на Лавесон, в присъствието на разтворител, като толуен, ксилен и други, като се получава съответното междинно съединение, в което Y^1 или Y^2 е C(S) и след това, междинното съединение взаимодейства по-нататък съгласно преди това описаните методи, като се получава желаното съединение с формула (I).

За специалиста в тази област е разбираемо, че съединенията с формула (I), в които R^3 е избран от заместен арил, за-

местен аралкил, заместен хетероарил или заместен хетероциклоалкил и заместителят в ариловата, аралкиловата, хетероариловата или хетероциклоалкиловата група е $-(L^2)_n-R^4$, могат да се получат чрез свързване на дибромо- или диiodо-бензоилхлорид, или дибромо-, или диiodо-бензоена киселина с подходящо заместен пиперазин или пиперидин по вече описания по-горе начин и след това, дибромо- или диiodо-продуктът взаимодейства с най-малко 2 молни еквивалента от съединение с формула (XXXVI) (т.е., R^4 -борна киселина), както е дадено на Схема 7 или от съединение с формула (IX) (т.е., съединение с формула R^4-L^2-H), както е дадено на Схема 1.

На специалиста в тази област е ясно, че множество различни съединения съгласно изобретението могат да се получат чрез свързване в остатъка



на частите от съединението $-(L^1)_m-Y^1-NR^1R^2$ и $-Y^2-R^3-(L^2)_n-R^4$, чрез селективно комбиниране на етапите на свързване на желаната част $-(L^1)_m-Y^1-NR^1R^2$ с етапите на свързване на желаните части $-Y^2-R^3-(L^2)_n-R^4$.

Следователно, изобретението се отнася до метод за лечение на заболявания на нервната система у болен, нуждаещ се от това, които метод включва прилагане на всяко от съединенията, както са определени тук, в количество, което е ефикасно за лечение на споменатото заболяване. Съединението може да се приложи към болния по всеки конвенционален начин за прилагане, включително, без да се огра-

ничава до изброените, интравенозно, перорално, субкутанно, интрамускулно, интрадермално и парентерално. Количеството съединение, което е ефикасно за лечение на заболяване на нервната система, е между 0.1 mg/kg и 200 mg/kg телесно тегло на болния.

Изобретението се отнася и до фармацевтични състави, съдържащи едно или повече съединения съгласно изобретението заедно с фармацевтично приемлив носител. За предпочитане, тези състави са във вид на единични дозирани форми, като таблетки, хапчета, капсули, прахове, гранули, стерилни парентерални разтвори или суспензии, дозирани аерозолни или течни спрейове, капки, ампули, автоинжекционни приспособления или супозитории; за орално, парентерално, интраназално, сублингвално или ректално приложение или за прилагане чрез инхалация или инсуфлация. Алтернативно, съставът може да бъде във форма, подходяща за прилагане веднъж в седмицата или в месеца; например, неразтворима сол на активното съединение, като деканоатна сол, може да се пригоди така, че да се получи форма с депо действие за интрамускулно инжектиране. За получаване на твърди състави, като таблетки, основният активен ингредиент се смесва с фармацевтичен носител, като например, общоприетите ingredienti за таблетирание, като царевично нишесте, лактоза, захароза, сорбит, талк, стеаринова киселина, магнезиев стеарат, двукалциев фосфат или смоли и други фармацевтични разредители, като вода, за да се получи предварително формулиран твърд състав, съдържащ хомогенна смес на съединение съгласно изобретението или негова фармацевтично приемлива сол. Когато се разглеждат тези предварително формулирани състави като хомогенни, се има предвид, че активният ингредиент е дис-

пергиран равномерно в състава, така че съставът може лесно да се раздели на еднакво ефикасни дозирани форми, като таблетки, хапчета или капсули. Този твърд предварително формулиран състав, след това, се разделя на единични дозирани форми от описания по-горе тип, съдържащи от 5 до около 1000 mg активен ингредиент съгласно изобретението. Таблетките или хапчетата от този нов състав могат да бъдат с покритие или да бъдат получени така, че да осигуряват дозирана форма, даваща предимствата на удължено действие. Така например, таблетката или хапчето може да съдържа вътрешен дозиран и външен дозиран компонент, като последният е под формата на обвивка върху първия. Двата компонента могат да са отделени чрез чревноразтворим слой, който служи за възпрепятстване на разпадането в стомаха и позволява на вътрешния компонент да премине незасегнат (цял) в дуоденума или да се забави освобождаването му. Различни материали могат да се използват за такива чревноразтворими слоеве или покрития, като материали, включващи редица полимерни киселини с материали като шеллак, цетилов алкохол и целулозен ацетат.

Течните форми, към които могат да се отнесат новите състави съгласно изобретението за перорално или инжекционно приложение, включват водни разтвори, подходящо ароматизирани сиропи, водни или маслени суспензии и ароматизирани емулсии с ядивни масла, като масло от памучно семе, сусамово масло, кокосово масло или фъстъчено масло, както и елексири и подобни фармацевтични ексципиенти. Подходящи диспергиращи или суспендиращи средства за водни суспензии, са изкуствени и естествени смоли, като трагант, акация, алгинат, декстран, натриева карбоксиметилцелулоза, метилцелулоза, поливинилпиролидон или желатин.

Когато методите за получаване на съединенията съгласно изобретението дават смес от стереоизомери, тези изомери могат да се разделят с общоприетите техники, като препаративна хроматография. Съединенията могат да се получат в рацемична форма или отделни енантиомери могат да се получат чрез енантоспецифичен синтез или чрез разделяне. Съединенията могат, например, да се разделят до техните съставни енантиомери чрез стандартни методи, такива като образуване на диастереомерни двойки чрез получаване на сол с оптично активна киселина, таква като (-)-ди-р-толуоил-D-винена киселина и/или (+)-ди-р-толуоил-L-винена киселина, следвано от фракционна кристализация и регенериране на свободната основа. Съединенията могат да бъдат разделени чрез получаване на диастереомерни естери или амиди, следвано от хроматографско разделяне и отстраняване на допълнителната хиралност. Алтернативно, съединенията могат да се разделят с помощта на BETX с хирална колона.

При всеки от методите за получаване на съединенията съгласно изобретението може да се налага и/или да се желае защитата на чувствителни или реактивни групи във всяка от засегнатите молекули. Това може да се постигне чрез конвенционални защитни групи, такива като тези, описани в Protective Groups in Organic Chemistry, издание J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; и T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Защитните групи могат да се отстранят в следващ удобен етап, като се използват известни за целта методи.

Методът за лечение на заболяване на нервната система, описан съгласно изобретението, може да се осъществи и с използване на фармацевтичен състав, съдържащ всяко от съеди-

ненията, както са определени тук и фармацевтично приемлив носител. Фармацевтичният състав може да съдържа между около 5 mg и 1000 mg, за предпочитане около 10 до 500 mg, от съединението и може да бъде във всяка форма, подходяща за избрания начин на прилагане. Към носителите се отнасят необходими и инертни фармацевтични ексципиенти, включително, без да се ограничават до изброените, свързващи вещества, суспендиращи средства, смазващи вещества, подсладители, вкусови добавки, консерванти, бои и покрития. Подходящи състави за перорално приложение са твърди форми, такива като хапчета, таблетки, капсули, каплети (като всяка форма може да бъде с незабавно освобождаване, с освобождаване навреме и с продължително освобождаване), гранули и прахове и течни форми, като разтвори, сиропи, елексири, емулсии и суспензии. Към формите, които са приложими за парентерално приложение се отнасят стерилни разтвори, емулсии и суспензии.

Преимуществено, съединения съгласно изобретението могат да се прилагат в единична дневна доза или една обща дневна доза може да се приложи като разделени дози два, три или четири пъти дневно. Освен това, съединения съгласно изобретението могат да се прилагат и в интраназална форма чрез локално приложение на подходящи интраназални ексципиенти или чрез трансдермални кожни пластири, известни на специалиста за тази цел. За да се приложи под формата на трансдермална освобождаваща система, прилаганата доза, разбира се, ще бъде по-скоро непрекъсната, отколкото периодична при прилагане на схемата на лечение.

Така например, за перорално приложение във формата на таблетка или капсула, активният лекарствен компонент мо-

же да се смеси с орален, нетоксичен фармацевтично приемлив инертен носител, такъв като етанол, глицерин, вода или друг подобен. Освен това, когато се желае или е необходимо, в сместа могат да се включат и подходящи свързващи вещества, смазващи вещества, дезинтегратори и оцветители. Подходящи свързващи вещества са, без да се ограничават до изброените, нишесте, желатин, природни захари, като глюкоза или бета-лактоза, царевични подсладители, естествени и изкуствени смоли, като акация, трагант или натриев олеат, натриев стеарат, магнезиев стеарат, натриев бензоат, натриев ацетат, натриев хлорид и други. Дезинтегратори са, без да се ограничават до изброените, нишесте, метилцелулоза, агар, бентонит, ксантанова гума и други.

Течните форми могат да включват подходящи ароматизирани суспендиращи или диспергиращи средства, като синтетични и природни смоли, като например, трагант, акация, метилцелулоза и други. За парентерално приложение са желани стерилни суспензии и разтвори. Когато е необходимо интравенозно прилагане, се използват изотонични препарати, които основно съдържат подходящи консерванти.

Съединението съгласно изобретението може да се приложи и под формата на системи, освобождаващи липозоми, такива като малки еднослойни мехурчета, големи еднослойни мехурчета и многослойни мехурчета. Липозоми могат да се получат от различни фосфолипиди, такива като холестерол, стеариламин или фосфатидилхолини.

Съединения съгласно изобретението могат да се освобождават и чрез използването на моноклонални антитела като самостоятелни носители, с които се свързват молекулите на съединението. Съединенията съгласно изобретението могат да

се свързват и с разтворими полимери като лекарствени носители. Такива полимери могат да бъдат поливинилпиролidon, пиранов съполимер, полихидроксипропилметакриламидфенол, полихидроксиетиласпартамидфенол или полиетиленоксидполилизин, заместен с палмитоилов остатък. Освен това, съединенията съгласно изобретението могат да се свързват с клас биоразградими полимери, подходящи за постигане на контролирано освобождаване на лекарство, като например, полимлечна киселина, полиепсилонкапролактон, полихидроксимаслена киселина, полиортоестери, полиацетали, полихидропирани, полицианоакрилати и омрежени или амфипатни блок-съполимери на хидрогелове.

Съединенията съгласно изобретението могат да се прилагат във всеки от предшестващите състави и съгласно установените схеми на дозиране, когато се налага лечение на заболяване на нервната система.

Дневната дозировка на продуктите може да варира в широки граници от 5 до 1,000 mg за възрастен човек на ден. За перорално приложение, съставите за предпочитане се получават под формата на таблетки, съдържащи 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 250 и 500 милиграма активен ингредиент за симптоматичното пригаждане на дозата към болния, подлежащ на лечение. Ефикасното количество лекарство обикновено се осигурява с дневни дози от около 0.1 mg/kg до около 200 mg/kg телесно тегло. За предпочитане, диапазонът е от около 0.2 mg/kg до около 100 mg/kg телесно тегло на ден и по-специално, от около 0.5 mg/kg до около 75 mg/kg телесно тегло на ден. Съединенията могат да се прилагат по схема от 1 до 4 пъти дневно.

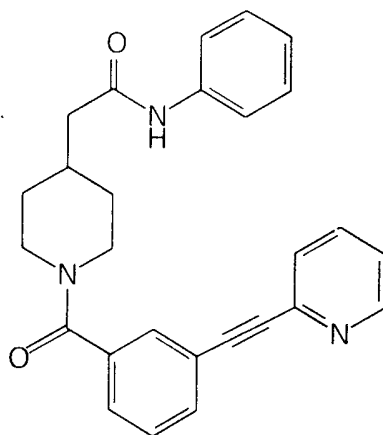
Оптималните дози за прилагане могат да се определят лесно от специалиста в тази област и ще варират в зависимост от конкретното използвано съединение, от начина на прилагане, от силата на действие на препаратите и от етапа на болестното състояние. Допълнително, фактори, свързани с конкретния болен, подлежащ на лечение, включително неговата възраст, тегло, начин на хранене и време на прилагане, ще доведат до необходимост от пригаждане на дозите.

Следващите примери са дадени, за да помогнат за разбирането на изобретението и не са приведени или предназначени да ограничават изобретението, както е изложено в претенциите, които следват по-нататък, по какъвто и да е начин.

Ако не е посочено друго, ^1H ЯМР спектрите се получават с ЯМР спектрометър Bruker Avance 300 MHz или с Bruker AC-300 MHz ЯМР спектрометър. Изчислените молекулни тегла са средни на база на изотопно разпространение, а измерени молекулни тегла се определят с масспектрометър Micromass Platform LC LC/MS, снабден с йонен източник на електропръскване.

ПРИМЕР 1

***N*-фенил-1-[3-(2-пиридинилетинил)бензоил]-4-пиперидин-ацетамид Съединение 10**



Етап А:

Към разтвор на 1-бензилпиперидон (25 g, 0.132 mol) в толуен (300 mL) се добавя при стайна температура, под азот, (карбетоксиметилен)трифенилфосфоран (48 g, 0.138 mol). Реакционната смес се загрява до температурата на кипене и се разбърква при тази температура една нощ. Реакционната смес се оставя да се охлади до стайна температура и толуенът се отделя чрез ротационно изпаряване. Полученото сурово масло се пречиства чрез колонна хроматография, като се използва градиент от 0 до 20% етилацетат/хексани като елуиращ разтворител и се получава продуктът във вид на жълто масло.

Етап В:

Към разтвор на продукта, получен в етап А (21 g, 0.081 mol) в EtOH (100 mL), в бутилка за хидрогениране, продухана с азот, се добавя катализатор на Пърлман (паладиев хидроксид, 20 т.% Pd (сухо тегло) върху въглерод) (2.1 g, 10 тегл.%). Разтворът се подлага на действието на водород, във вибратор на Пар, с налягане 50 psig в продължение на 15 часа. Суспензията се филтрува през целит и етиловият алкохол се отделя чрез ротационно изпаряване, като се получава продуктът във вид на безцветна течност.

Етап С:

Към разтвор на продукта, получен в етап В (16.3 g, 0.095 mol), в метиленхлорид (300 mL), под азот, при температура 0°C се добавят триетиламин (27 mL, 0.2 mol) и 3-бромобензоилхлорид (13.9 mL, 0.1 mol). Разтворът се оставя да се затопли до стайна температура и се разбърква 2 часа. Метиленхлоридът се отстранява вакуумно и остатъкът се разделя между вода (300 mL) и EtOAc (500 mL). Словите се разделят и органичният слой се промива с луга (500 mL), суши се над натриев сулфат, филтрува се и се концентрира чрез ротационно изпаряване. Суровото масло се пречиства чрез колонна хроматография, градиентно елуиране с 20% етилацетат/хексани, като се получава продуктът във вид на оранжево масло.

Етап D:

Смес от съединение, получено в етап С (20 g, 0.056 mol), 2-етинилпиридин (7.6 g, 0.073 mol), CuI (2 g), бис-трифенилфосфинпаладиев(II) хлорид (2 g, 5 mol%), триетиламин (12 mL) и DMF (50 mL) се нагрива при 130°C в херметизирана тръба под налягане 48 часа. Реакционната смес се оставя да се охлади до стайна температура и се разделя между вода (200 mL) и EtOAc(200 mL). Разтворът се филтрува през целит и слоевете се разделят. Водният разтвор се екстрахира с етилацетат (2 x 200 mL). Събраните органични слоеве се промиват със солна луга (4 x 100 mL), сушат се над Na₂SO₄, филтруват се и се концентрират с ротационен изпарител. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография, елуиране с 1:1 етилацетат/хексани, като се получава продуктът във вид на тъмно масло.

Етап E:

Към разтвор на съединение, получено в етап D (8 g, 0.02 mol) в THF (200 mL) се добавя при стайна температура разтвор на LiOH (1.01 g, 0.04 mol) във вода (100 mL). Реакционната смес се разбърква при стайна температура една нощ. Разтворът се подкиселява чрез добавяне на лимонена киселина (8 g, 0.04 mol) и се екстрахира с EtOAc (2 x 200 mL). Органичният слой се суши над натриев сулфат, филтрува се и се концентрира с ротационен изпарител, като се получава продуктът във вид на тъмно масло.

Етап F:

Към разтвор на съединение, получено в етап E (6 g, 0.017 mol), в метиленхлорид (150 mL), при стайна температура, под азот, се добавят анилин (1.7 mL, 0.018 mol) и триетиламин (4.8 mL, 0.035 mol). Разтворът се охлажда до 0°C и след това се добавя изобутилхлороформиат (2.6 mL, 0.02 mol). Реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура и се разбърква 30 минути. Метиленхлоридът се отстранява вакуумно и към остатъка се добавя етилацетат (300 mL). Органичният разтвор се промива със солна луга (300 mL), суши се над Na₂SO₄, филтрува се и се концентрира с ротационен изпарител. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография, елуиране с 1:1 етилацетат/хексани, като се получава продуктът във вид на кафяво масло.

Етап G:

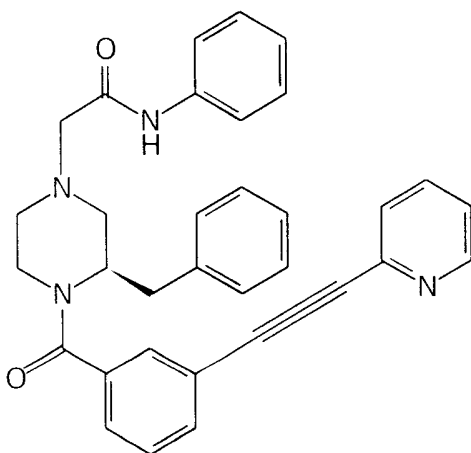
Към суровия продукт, получен в етап F, се добавят етилацетат (100 mL) и 1 N HCl в диетиленетер (15 mL, 0.15 mol). Летливите се отделят вакуумно и полученото твърдо вещество се

суши вакуумно, като се получава съединението, посочено в заглавието, във вид на хидрохлоридна сол.

^1H ЯМР (300 MHz, CD_3OD): δ 1.23-1.24 (m, 2H), 1.79 (d, $J=0.03$ Hz, 1H), 1.95 (d, $J=0.81$ MHz, 1H), 2.17-2.22 (m, 1H), 2.38 (t, $J=0.64$, 1.83 Hz, 2H), 2.95 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 7.10 (t, 1H, $J=2.24$, 3.39 Hz, 1H), 7.31 (t, $J=3.19$, 3.75 Hz, $J=3.19$, 2H), 7.55 (d, $J=1.29$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=0.16$ Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.26 (d, $J=0.90$ Hz, 1H), 8.64 (t, $J=2.58$, 2.70 Hz, 2H), 8.87 (d, $J=0.1$ Hz, 1H). MH^+ 424.25.

ПРИМЕР 2

***N*-фенил-3*R*-бензил-4-[3-(2-пиридинилетинил)бензоил]-1-пиперазинацетамид Съединение 203**



Етап А:

N-(трет.-бутоксикарбонил)-*D*-фенилаланин (2.00 g, 7.54 mmol) се разтваря в сух дихлорометан (50 mL). Добавят се последователно триетиламин (1.91 g, 18.85 mmol) и изобутилхлороформиат (1.03 g, 7.54 mmol) и разтворът се разбърква при стайна температура 10 минути. Добавя се хидрохлоридът на глицинметилов естер (1.14 g, 9.05 mmol) и сместа се раз-

бърква една нощ. Реакционната смес се излива в делителна фуния и се промива последователно с водна солна киселина (1.0 N, 50 mL), наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и солна луга. Органичната фаза се концентрира вакуумно до безцветно масло, което се разтваря в мравчена киселина (100 mL). След разбъркване 2 часа при стайна температура, разтворът се изпарява под вакуум, като се получава жълто масло, което се разтваря в разтвор на 2-бутанол (50 mL) и толуен (50 mL). Сместа кипи в незатапена колба, като количеството на разтворителя се поддържа чрез периодично добавяне на 2-бутанол. Реакционната смес се охлажда и се съхранява при -20°C една нощ. Получената бяла утайка се събира чрез вакуумно филтруване, като се получава дикетопиперазиновият продукт.

Етап В:

(Както е описан от Jung et al в *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 4909-4913)

Дикетопиперазиновото съединение, получено в етап А (0.640 g, 3.13 mmol), се добавя към разтвор на боран-THF (1.0 M в THF, 31.3 mL, 31.3 mmol). Реакционната смес се разбърква 4 дни при стайна температура и след това реакцията се прекъсва чрез бавно добавяне на воден натриев хидроксид (1.0 N). Разтворът се екстрахира с дихлорометан, суши се, концентрира се вакуумно и се хроматографира (силициев диоксид, 10:90 метанол:дихлорометан), като се получава (R)-2-бензилпиперазинов продукт.

Етап С:

Съединението, получено в етап В (0.354 g, 2.01 mmol) се разтваря в сух THF (10 mL). Добавя се калиев трет.-бутоксид (1.0 M в THF, 2.21 mL, 2.21 mmol) и разтворът се разбърква при стайна температура 1 час. Към разтвора се добавя 2-бромо-N-фенилацетамид (0.516 g, 2.41 mmol). След около 5 часа, реакционната смес се разрежда с диетилетер и вода. Разтворът се екстрахира с диетилетер. Събраният органичен разтвор се суши, концентрира се и се хроматографира (силициев диоксид, 95:5 дихлорометан:метанол), като се получава продуктът във вид на белезникаво твърдо вещество.

Етап D:

3-йодобензоена киселина (1.48 g, 5.97 mmol) и 2-етинил-пиридин (0.923 g, 8.95 mmol) се добавят към разтвор на триетиламин (4 mL) и DMF (4 mL). През разтвора се пуска да барботира азот-газ в продължение на 10 минути. Добавят се бис-трифенилфосфинпаладиев(II) хлорид и меден(I) йодид. Разтворът се загрява до около 150°C под обратен хладник една нощ. Реакционната смес се охлажда, концентрира се вакуумно до около 1 mL, разрежда се с етилацетат (100 mL) и се промива със солна луга. Органичният разтвор се екстрахира с воден натриев хидроксид (1 N, 100 mL). Събраните алкални екстракти се неутрализират с концентрирана сярна киселина и след това се екстрахират с дихлорометан. Органичните екстракти се сушат и се концентрират, като се получава продуктът във вид на кафяв прах.

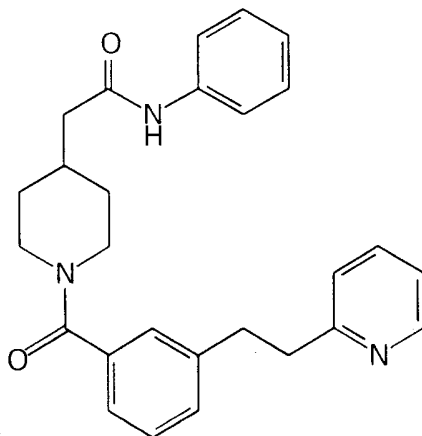
Етап E:

Към разтвор на съединението, получено в етап D (0.015 g, 0.066 mmol) в дихлорометан (1 mL) се добавя триетиламин (0.008 g, 0.083 mmol) и след това оксалилхлорид (2.0 M в дихлорометан, 0.033 mL, 0.066 mmol). Тъмният разтвор се разбърква при стайна температура 2 часа, след което се добавя съединението, получено в етап C (0.017 g, 0.055 mmol). Реакционната смес се разбърква при стайна температура една нощ, след което се прехвърля директно върху тарелката на препаративна ТСХ за пречистване (5:95 метанол:дихлорометан). Пречистеният продукт се разтваря в диетилетер и се добавя солна киселина (1 M разтвор в диетилетер, 0.1 mL). Сместа се концентрира, след това, до сухо, като се получава продуктът във вид на бял прах, като хидрохлоридната сол.

^1H ЯМР (300 MHz, CD_3OD): δ 2.9-3.1 (m, 1H), 3.3-4.0 (m, 8H), 4.2-4.4 (m, 2H), 7.0-7.9 (m, 14H), 8.00 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.86 (br s, 1H). MH^+ 515.37.

ПРИМЕР 3

***N*-фенил-1-[3-[2-(2-пиридинил)етил]бензоил]-4-пиперидинацетамид Съединение 72**

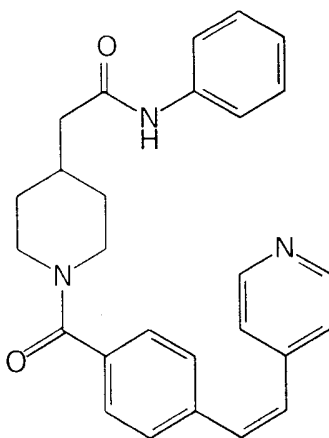


Към разтвор на съединението, получено както в пример 1 (0.5 gm, 1.2 mmol) в етанол (20 mL), се добавя Pd/въглерод (10%) (0.1 gm) под азот. Получената смес се подлага на хидрогениране с водород с налягане 20 psig във вибратор на Пар за 2 часа. Сместа се филтрува вакуумно през целит и филтратът се концентрира с ротационен изпарител, като се получава редуцираният продукт във вид на масло. Маслото се обработва с 1N HCl/етер (1.2 mL), като се получава продуктът като кристална хидрохлоридна сол.

^1H ЯМР (300 MHz, CD_3OD): δ 1.29-1.69 (m, 2H), 1.73-1.86 (m, 2H), 2.1-2.3 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 2.88-2.91 (m, 1H), 3.10-3.21 (m, 2H), 3.30-3.43 (m, 3H), 3.60-3.64 (m, 1H), 4.59-4.63 (m, 1H), 7.07 (t, $J=7.43$ Hz, 1H), 7.26-7.41 (m, 6H), 7.55 (d, 2H, $J=8.33$ Hz, 2H), 7.88-7.96 (m, 2H), 8.51 (t, $J=6.75$ MHz, 1H), 8.74 (d, $J=5.45$ MHz, 1H). MH^+ 428.33.

ПРИМЕР 4

N-фенил-1-[4-[(*Z*)-2-(4-пиридинил)етенил]бензоил]-4-пиперидинацетамид Съединение 73



Етап А:

Към леденостуден разтвор на пиперидинов естер (12 gm, 0.07 mol) в метиленхлорид (100 ml) се добавят TEA (19 ml) и 4-иодоацетилхлорид (20 gm, 0.077 mol). Получената смес се разбърква при стаина температура 30 минути. Сместа се филтрува и филтратът се концентрира с ротационен изпарител. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силициев диоксид, елуиране с 20/80 етилацетат/хексан, като се получава продуктът като масло.

Етап В:

Йодобензоилпиперидин (6 gm, 0.015 mol) от етап А, 4-етилпиридин (2.0 gm, 0.02 mol), CuI (0.3 gm, 5% тегл.) и бис-трифенилфосфинпаладиев дихлорид (0.54 gm, 5% mol) се поставят в запоена тръба с TEA/DMF (5/5 ml). Получената смес се разбърква при 110°C в продължение на 3.5 часа. Сместа се разделя между етилацетат (300 ml) и вода (100 ml). Етилацетатаният слой се отделя, промива се със солна луга, суши се над натриев сулфат, филтрува се и филтратът се концентрира с ротационен изпарител. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силициев диоксид, елуиране с етилацетат, като се получава продуктът като оранжево масло.

Етап С:

Към разтвор на пиперидинов естер (0.8 gm, 2.1 mmol) от етап В в етанол (20 ml) се добавя катализатор на Линдлар (0.16 g). Получената смес се подлага на хидрогениране с водород с налягане 3 psi за 24 часа във вибратор на Пар. Сместа се филтрува вакуумно през целит и филтратът се концентрира с ротационен изпарител, като се получава смес от желания

cis-алкенов продукт, от изходния алкинов материал и от напълно редуцирания алкилов продукт. Сместа се използва без пречистване.

Етап D:

Към разтвор на смес от етап C (0.68 gm, 0.018 mol) в THF/H₂O се добавя LiOH (0.086 gm, 0.0036 mol) и полученият разтвор се разбърква при стайна температура една нощ. Добавя се лимонена киселина (0.7gm) и сместа се разбърква още 30 минути. След това, разтворът се екстрахира с етилацетат (100 ml). Етилацетатният слой се отделя, суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира с ротационен изпарител, като се получава продуктът във вид на жълто твърдо вещество.

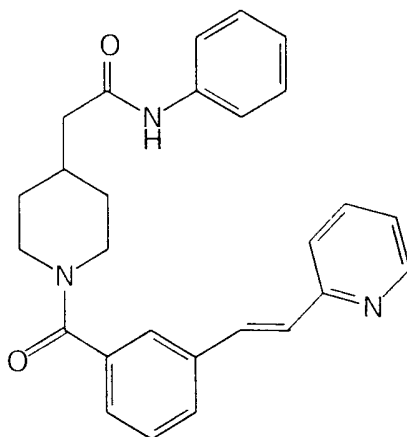
Етап E:

Към разтвор на продукта от етап D (0.1 gm, 0.28 mmol) в CH₂Cl₂/TEA (4 ml/0.08 ml) се добавя изобутилхлороформиат (0.04 ml, 0.31 mmol), следван от анилин (0.03 gm, 0.31 mmol). Сместа се разбърква при стайна температура 15 минути. Суровата смес се поставя веднага върху тарелка за препаративна ТСХ и се пречиства, като се получава cis-алкеновият продукт.

¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ 1.18-1.36 (m, 2H), 1.69-1.94 (m, 2H), 2.10-2.15 (m, 1H), 2.28-2.37 (m, 2H), 2.80-2.94 (m, 1H), 3.06-3.17 (m, 1H), 3.62-3.71 (m, 1H), 4.53-4.61 (m, 1H), 6.90 (d, *J*=11.76 Hz, 1H), 7.08 (d, *J*=11.76 Hz, 1H), 7.28-7.61 (m, 9H), δ7.81 (d, *J*=5.4 Hz, 2H), 8.62 (d, *J*=5.80 Hz, 2H). MH⁺ 426.27.

ПРИМЕР 5

***N*-фенил-1-[3-[(*E*)-2-(2-пиридинил)етенил]бензоил]-4-
пиперидинацетамид Съединение 74**



Етап А:

Към разтвор на йодобензоилпиперидин (3.0 g, 7.5 mmol) в DMF (50 ml), при стайна температура, се добавят TEA (50 ml), бис(ацетато)бис(трифенилфосфин)Pd(II) (0.25 g, 4 mol%) и 4-винилпиридин (1.57 ml, 15 mmol). Полученият разтвор се нагрява в запоена тръба при 100°C в продължение на 48 часа. Разтворът се охлажда до стайна температура и се излива в 100 ml вода. Разтворът се екстрахира с етилацетат (200 ml). Етилацетатният слой се отделя, промива се със солна луга (100 ml x 2), суши се над натриев сулфат, филтрува се и се концентрира с ротационен изпарител. Полученото сурово масло се пречиства чрез колонна хроматография, елуиране с етилацетат, като се получава продуктът във вид на оранжево масло.

Етап В:

Към разтвор на алкенилпиперидин (1.1 gm, 2.9 mmol) от етап А в THF (30 ml) и вода (20 ml) се добавя LiOH (0.14 gm, 5.8 mmol) и полученият разтвор се разбърква при стайна температура една нощ. Добавя се лимонена киселина (1.4 gm) и раз-

бъркването продължава още 10 минути. Разтворът се екстрахира с етилацетат (100 ml). Етилацетатният слой се суши над натриев сулфат и се концентрира, като се получава продуктът във вид на жълто твърдо вещество.

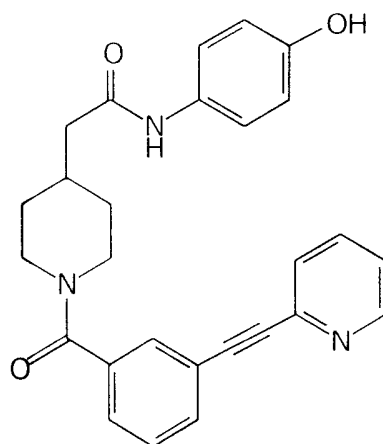
Етап С:

Към разтвор на продукта от етап В (0.1 gm, 0.28 mmol) в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TEA}$ (4 ml/0.08 ml) се добавя изобутилхлороформиат (0.04 ml, 0.31 mmol), следван от анилин (0.03 gm, 0.31 mmol). Сместа се разбърква при стайна температура 15 минути. Суровата смес се пречиства веднага чрез препаративна ТСХ, като се получава продуктът, който се превръща в хидрохлоридната му сол след обработване с 1 М $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$. Добив: 0.07 g (58%).

^1H ЯМР (300 MHz, CD_3OD): δ 1.20-1.35 (m, 2H), 1.71-1.93 (m, 2H), 2.11-2.18 (m, 1H), 2.28-2.37 (m, 2H), 2.86-2.98 (m, 1H), 3.10-3.21 (m, 1H), 3.65-3.77 (m, 1H), 4.60-4.69 (m, 1H), 7.07 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=16.3$ Hz, 1H), 7.50-7.58 (m, 5H), 7.76 (s, 1H), 7.80-7.90 (m, 2H), 7.99 (d, $J=16.3$ Hz, 1H). MH^+ 426.30.

ПРИМЕР 6

***N*-(4-хидроксифенил)-1-[3-(2-пиридинилетинил)бензоил]-4-пиперидинацетамид Съединение 75**

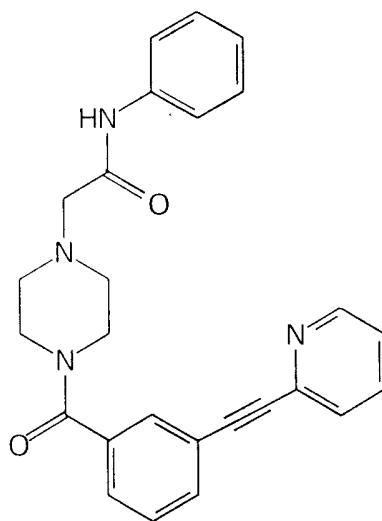


Към разтвор на *N*-фенил-1-[3-(2-пиридинилетинил)бензоил]-4-пиперидинацетамид (0.3 gm, 0.86 mmol), получен както е дадено в пример 1, в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TEA}$ (4 ml/0.24 ml) се добавя изобутилхлороформиат (0.12 ml, 0.9 mmol), следван от 4-аминофенол (0.1 gm, 0.9 mmol). Сместа се разбърква при стайна температура 15 минути. Суровата смес се пречиства чрез препаративна ТСХ, като се получава продуктът, който се превръща в хидрохлоридната му сол след обработване с 1 М $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$.

^1H ЯМР (300 MHz, DMSO): δ 1.14-1.25 (m, 2H), 1.60-1.79 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 1H), 2.19-2.23 (m, 2H), 2.77-2.86 (m, 1H), 3.01-3.11 (m, 1H), 3.49-3.80 (m, 1H), 4.38-4.50 (m, 1H), 6.66 (d, $J=8.82$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.82$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.82$ Hz, 2H), 7.44-7.60 (m, 5H), 7.68 (d, $J=7.61$ Hz, 2H), 7.88 (m, 2H), 8.62 (d, $J=4.68$ Hz, 1H), 9.14 (s, 1H, OH), 9.63 (s, 1H, NH). MH^+ 440.34.

ПРИМЕР 7

N-фенил-4-[3-(2-пиридинилетинил)бензоил]-1-пиперазин-ацетамид Съединение 106



Етап А:

Към разтвор на 3-йodobензоена киселина (7.86 g, 29.5 mmol) в DMF (100 ml) при стайна температура се добавят 1-(етоксикарбонил)метилпиперазин (5.08 g, 29.5 mmol), N,N-диизопропилетиламин (DIPEA) (10.3 ml, 59.0 mmol) и o-(7-азабензотриазол-1-ил)N,N,N',N'-тетраметилурониев хексафлуорофосфат (HATU) (13.46 g, 35.4 mmol). Полученият разтвор се разбърква 2 дни при стайна температура и след това, към разтвора се добавя вода (100 ml). Разтворът се екстрахира с етилацетат (3 x 100 ml). Органичните слоеве се събират, промиват се с вода, сушат се над $MgSO_4$. Разтворът се филтрува и летливите се отделят вакуумно. Остатъкът се пречиства чрез флашхроматография върху 230-400 меша силикагел, елуиране с 4:1 етилацетат/хексан, като се получава продуктът във вид на безцветно масло.

Етап В:

Към разтвор на съединението, получено в етап А (8.24 g, 20.5 mmol) в метанол (15 ml), при разбъркване и при стайна температура, се добавя разтвор на KOH (1.72 g, 30.6 mmol) във

вода (20 ml). След разбъркване при стайна температура в продължение на 1.5 часа се налива концентриран воден разтвор на HCl (5 ml). Разтворителят се отстранява чрез ротационно изпаряване и остатъкът се разтваря в метанол. Бялата утайка се отделя чрез филтруване. Филтратът се концентрира до сухо чрез ротационно изпаряване, като се получава суровият продукт като хидрохлоридна сол, бяло твърдо вещество, което се използва по-нататък без пречистване.

Етап C: (съединение 102)

Към разтвор на продукта, получен в етап B, при стайна температура, се добавят анилин (2.29 g, 24.6 mmol), N,N-диизопропилетиламин (21 ml, 123 mmol) в DMF (100 ml), 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурониев хексафлуорофосфат (HBTU) (9.32 g, 24.6 mmol). Полученият разтвор се разбърква една нощ при стайна температура и след това, към разтвора се добавя вода (50 ml). Накапва се воден разтвор на NaOH (3 N) докато разтворът стане слабо алкарен. Разтворът се екстрахира с етилацетат (3 x 50 ml). Органичните слоеве се събират, промиват се с вода (50 ml) и се сушат над MgSO₄. Разтворът се концентрира и остатъкът се пречиства чрез флашхроматография върху 230-400 меша силикагел, елуиране с 4:1 етилацетат/хексан, като се получава продуктът във вид на безцветно масло.

Етап D:

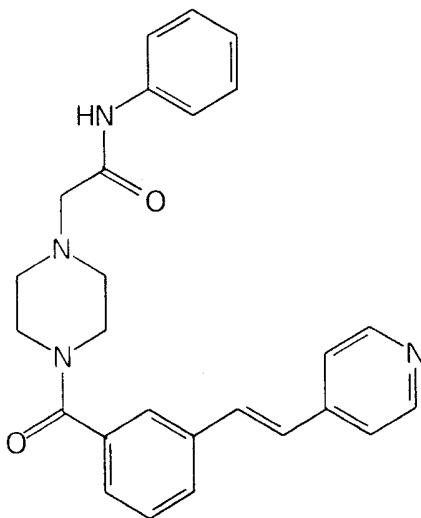
Към разтвор на съединението, получено в етап C (1.24 g, 2.76 mmol), в смес от разтворители DMF (4.0 ml) и триетиламин (4.0 ml), при разбъркване и при стайна температура, се добавят 2-етинилпиридин (0.57 g, 5.53 mmol) и меден(I) иодид (0.052

g, 0.27 mmol). Сместа се дегазира чрез интензивно барботиране на аргон в продължение на 10 минути. След това се добавя дихлоробис(трифенилфосфин)паладий(II) (0.29g, 0.41 mmol). Разтворът се нагрява при 118°C в херметизирана тръба в продължение на 18 часа. Сместа се оставя да се затопли до стайна температура и летливите се отделят чрез ротационно изпаряване. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел, елуиране с етилацетат/хексани (90/10), като се получава продуктът във вид на слабо оцветено масло, което се превръща в хидрохлоридна сол чрез обработване с HCl в етилацетат.

^1H ЯМР (300 MHz, CD_3OD): δ 2.41 (br, 8H), 3.10 (s, 2H), 5.96 (dd, $J=7, 8$ Hz, 1H), 6.15 (dd, $J=8, 8$ Hz, 2H), 6.33-6.55 (m, 4H), 6.70 (d, $J=7$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.85 (dd, $J=6, 7$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.42 (dd, $J=7, 8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=5$ Hz, 1H). MH^+ 425.32.

ПРИМЕР 8

***N*-фенил-4-[3-[(*E*)-2-(4-пиридинил)етенил]бензоил]-1-пиперазинацетамид Съединение 111**

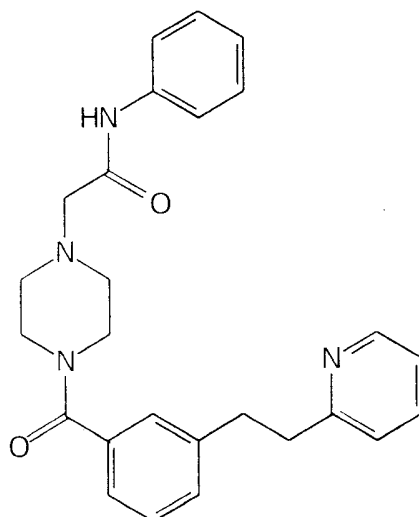


Към разтвор на съединението, получено в етап С на пример 7 (0.51 g, 1.13 mmol), в смес от разтворители DMF (2.0 ml) и триетиламин (2.0 ml), при стайна температура, се добавя 4-етиленпиридин (0.23 ml, 2.26 mmol). Разтворът се дегазира чрез барботиране на аргон в продължение на 10 минути. След това се добавя бис(ацетато)бис(трифенилфосфин)паладий(II) (0.017g, 0.023 mmol). Разтворът се нагрява при 100°C в херметизирана тръба в продължение на 24 часа. Разтворителите се отделят чрез ротационно изпаряване, остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел, елуиране с етилацетат, като се получава продуктът във вид на безцветно масло, което се превръща в хидрохлоридна сол чрез обработване с HCl в етилацетат.

^1H ЯМР (300 MHz, CD_3OD): δ 3.59 (br, 8H), 4.27 (s, 2H), (dd, $J=8, 9$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=8, 9$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=7, 9$ Hz, 2H), 7.56-7.64 (m, 5H), 7.90-8.03 (m, 3H), 8.26 (d, $J=7$ Hz, 2H), 8.75 (d, $J=7$ Hz, 2H). MH^+ 427.26.

ПРИМЕР 9

***N*-фенил-4-[3-[2-(2-пиридинил)етил]бензоил]-1-пиперазинацетамид Съединение 125**

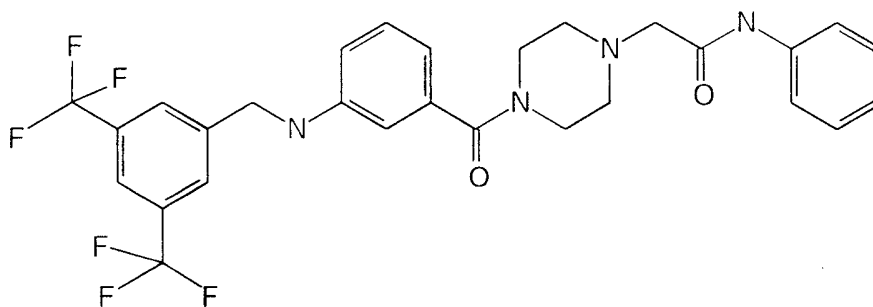


Към разтвор на съединението, получено както в пример 8 (0.093 g, 0.22 mmol) в етанол (40 ml) при стайна температура се добавя паладий върху въглерод (10%, 0.093 g). Получената смес се подлага на хидрогениране с водород-газ с налягане 50 psi в продължение на една нощ. Разтворът се филтрува през целит и филтратът се концентрира чрез ротационно изпаряване. Остатъкът се пречиства чрез препаративна ВЕТХ, като се получава продуктът във вид на бяло твърдо вещество, като трифлуороацетатната сол.

^1H ЯМР (300 MHz, CD_3OD): δ 3.38 (br, 8H), 3.88 (br, 4H), 4.13 (s, 2H), 7.13 (dd, $J=7$, 7 Hz, 1H), 7.30-7.44 (m, 6H), 7.58 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.83-7.90 (m, 2H), 8.44 (dd, $J=8$, 8 Hz, 2H), 8.70 (d, $J=6$ Hz, 1H), $M\text{H}^+$ 429.26.

ПРИМЕР 10

4-[3-[[[3,5-бис(трифлуорометил)фенил]метил]амино]-бензоил]-*N*-фенил-1-пиперазинацетамид Съединение 501



Етап А:

p-нитрофенилкарбонатна смола на Wang (10 g, 6.67 mmol) набъбва в смесен разтворител от DCM (40 mL) и MNP (20 mL). Към суспензията се добавят етилов естер на 3-аминобензоена киселина (11.05 g, 66.9 mmol), DIPEA (11.65 mL, 66.9 mmol) и НОВТ (5.15 g, 33.6 mmol). Сместа се разклаща 16 часа при стайна температура. Разтворителите се отделят чрез филтру-

ване, а смолата се промива с DCM и метанол подред трикратно. Смолата се суши вакуумно 6 часа.

Етап В:

Карбаматната смола от етап А набъбва в MNP (60 mL). Към суспензията се добавя NaN (884 mg, 22.11 mmol). След разклащане 3 часа при стайна температура, към реакцията се добавя 3,5-бис-(трифлуорометил)бензилов бромид (6.75 mL, 36.85 mmol). Сместа се разклаща 16 часа при стайна температура. Разтворителите се отделят чрез филтруване, а смолата се промива трикратно с NMP, а след това с DCM и метанол подред трикратно. Смолата се суши вакуумно 6 часа.

Етап С:

Алкилираната смола от етап В се суспендира в смесен разтворител от 1.0 N воден разтвор на NaOH (40 mL) и DME (40 mL). Суспензията се разклаща 16 часа при 55°C. Разтворителите се отделят чрез филтруване, а смолата се промива с вода трикратно, а след това с DCM и метанол подред трикратно. Смолата се суши вакуумно 6 часа.

Етап D:

Бензоенокиселата смола от етап С (1.0 g, 0.54 mmol) набъбва в MNP (10 mL). Към суспензията се добавят DIC (0.254 mL, 1.62 mmol), HOBt (248 mg, 1.62 mmol) и 1-(етоксикарбонилметил)пиперазин (279 mg, 1.62 mmol). Сместа се разклаща 16 часа при стайна температура. Разтворителите се отделят чрез филтруване, а смолата се промива трикратно с NMP, а след това с DCM и метанол подред трикратно. Смолата се суши вакуумно 6 часа.

Етап E:

Заместената оцетнокисела (етилов естер) смола от етап D се суспендира в смесен разтворител от 1.0 N воден разтвор на NaOH (5 mL) и DME (5 mL). Суспензията се разклаща 16 часа при 55°C. Разтворителите се отделят чрез филтруване, а смолата се промива трикратно с вода, а след това с DCM и метанол подред трикратно. Смолата се суши вакуумно 6 часа.

Етап F:

Оцетнокиселата смола от етап E се разделя на четири порции, като всяка съдържа 0.135 mmol смола. Всяка порция набъбва в NMP (2 mL). Към суспензията се добавя анилин (0.0615 mL, 0.675 mmol), HATU (1.03 g, 0.675 mmol) и DIPEA (0.47 mL, 0.675 mmol). Суспензията се разклаща 16 часа при стайна температура. Разтворителите се отделят чрез филтруване, а смолата се промива трикратно с NMP, а след това с DCM и метанол подред трикратно. Смолата се суши вакуумно 6 часа.

Етап G:

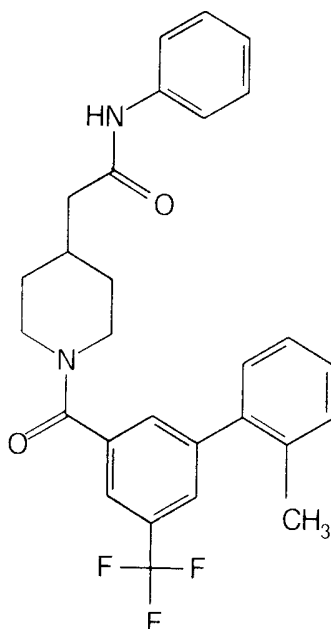
Смолата от етап F се обработва с разтвор на отцепващ коктейл 50:50 TFA:DCM и отцепващият разтвор се изпарява, като отцепва продуктът от смолата. Продуктът се пречиства чрез полупрепаративна BETX с обърната фаза върху 20x100 mm J' сфера H-80 YMC колона, като се използва градиент от 90:10:0.1 вода:ацетонитрил:TFA до 10:90:0.1 вода:ацетонитрил:TFA. Продуктът се суши с бърз вакуум и се анализира чрез ES+/MS/BETX с обърната фаза.

MH⁺ 565.3.

Съединение 505 (RWJ-406275-279) се получава по подобен начин на горната процедура, като се използва 1-(етоксикарбонилметил)пиперидин в етап D и с подходящи селекция и заместване на подходящо заместени амини в етап F.

ПРИМЕР 11

1-[[2'-метил-5-(трифлуорометил)[1,1'-бифенил]-3-ил]карбонил]-*N*-фенил-4-пиперидинацетамид Съединение 312



Етап 1:

Смола FMPB (120 mg, 0.12 mmol) [продукт на Irori] се поставя в 3 ml полипропиленова тръба и се промива с DMF (2 x 1 ml). Смолата се суспендира в DMF (0.5 ml) и се добавят триметилортоформиат (0.5 ml), анилин (0.056 ml, 0.61 mmol), оцетна киселина (20 μ l) и натриев триацетоксиборохидрид (129 mg, 0.61 mmol). Получената суспензия се разбърква 18 часа при стайна температура. Смолата се филтрува и се промива с DCM (2 x 1 ml), метанол (2 x 1 ml), вода (2 x 1 ml), метанол (2 x 1 ml), DCM (1 ml), метанол (1 ml), DCM (1 ml), метанол (1 ml), DCM (4 x 1 ml).

Етап 2:

Смолата от етап 1 се суспендира в DCM (1.2 ml) и се добавят Fmoc-(4-карбоксиметил)-пиперидин (90 mg, 0.25 mmol) [продукт на Neosystem] и DIPEA (0.13 ml, 0.73 mmol). Получената суспензия се разбърква 1 минута. Добавя се наведнъж 2-хлоро-1,3-диметилимидазолов хлорид (62 mg, 0.37 mmol). Разтворът се разклаща 18 часа при стайна температура. Смолата се филтрува и се промива с DCM (2 x 1 ml), метанол (1 ml), DCM (1 ml), метанол (1 ml), DCM (1 ml), метанол (1 ml), DCM (4 x 1 ml). Fmoc-защитната група се отстранява с 25% пиперидин в DMF (2 x 1 ml) в продължение на 30 минути всеки път. Смолата се филтрува и се промива с DCM (2 x 1 ml), метанол (1 ml), DCM (1 ml), метанол (1 ml), DCM (1 ml), метанол (1 ml), DCM (4 x 1 ml).

Етап 3:

Смолата от етап 2 се суспендира в DCM (1.2 ml). Добавят се 3-бромо-5-трифлуорометилбензоена киселина (66 mg, 0.25 mmol) и DIPEA (0.13 ml, 0.73 mmol). Получената суспензия се разбърква 1 минута. Добавя се наведнъж 2-хлоро-1,3-диметилимидазолов хлорид (62 mg, 0.37 mmol). Разтворът се разклаща 18 часа при стайна температура. Смолата се филтрува и се промива с DCM (2 x 1 ml), метанол (1 ml), DCM (1 ml), метанол (1 ml), DCM (1 ml), метанол (1 ml), DCM (2 x 1 ml) и DMF (2 x 1 ml).

Етап 4:

Смолата от етап 3 се поставя в стъклен реактор и се суспендира в DMF (1 ml). През разтвора се пуска да барботира азот-газ в продължение на 5 минути. Към барботиращия раз-

твор се добавят о-толилборна киселина (166 mg, 1.2 mmol), калиев карбонат (203 mg, 1.5 mmol) във вода (200 μ l) и тетракис(трифенилфосфин)паладий(0) (15 mg, 0.012 mmol). Получената суспензия се разбърква и се загрява до 80°C в запоена тръба в продължение на 18 часа.

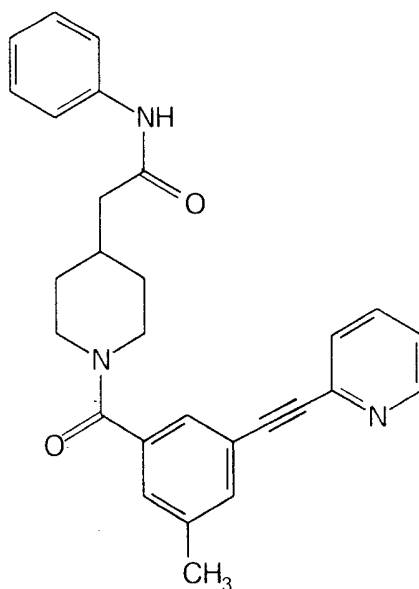
Продуктът се отцепва от смолата с помощта на разтвор 50:50 TFA:DCM. Отцепващият разтвор се изпарява и продуктът се пречиства чрез полупрепаративна BETX с обърната фаза върху 20x100 mm J' сфера H-80 YMC колона, като се използва градиент от 100:0.1 вода:TFA до 5:95:0.1 вода:ацетонитрил:TFA. Елуентът се изпарява и се получава продуктът във вид на бяло твърдо вещество.

С MS се установява $[M^+1]$: 481.2.

Съединение 316 се получава по подобен начин, съгласно горната процедура с подходящ подбор на реагенти от етап 4, по-горе.

ПРИМЕР 12

1-[3-метил-5-(2-пиридинилетинил)бензоил]-N-фенил-4-пиперидинацетамид Съединение 304



Смолата, получена в етап 2 на пример 11, по-горе, се поставя в стъклен реактор и се суспендира в DCM (1.2 ml). Добавят се 3-бромо-5-метилбензоена киселина (54 mg, 0.25 mmol) и DIPEA (0.13 ml, 0.73 mmol). Получената суспензия се разбърква 1 минута. Добавя се наведнъж 2-хлоро-1,3-диметил-имидазолов хлорид (62 mg, 0.37 mmol). Разтворът се разклаща 18 часа при стайна температура. Смолата се филтрува и се промива с DCM (2 x 1 ml), метанол (1 ml), DCM (1 ml), метанол (1 ml), DCM (1 ml), метанол (1 ml), DCM (2 x 1 ml) и DMF (2 x 1 ml).

Смолата се суспендира в DMF (1 ml). През разтвора се пуска да барботира азот в продължение на 5 минути. Към барботиращия разтвор се добавят 2-етинилпиридин (124 mg, 1.2 mmol), триетиламин (50 μ l), три-о-толилфосфин (20 mg), меден(I) йодид (2.3 mg) и паладиев(II) ацетат (20 mg). Получената суспензия се разбърква и се загрява до 80°C в запоена тръба в продължение на 18 часа.

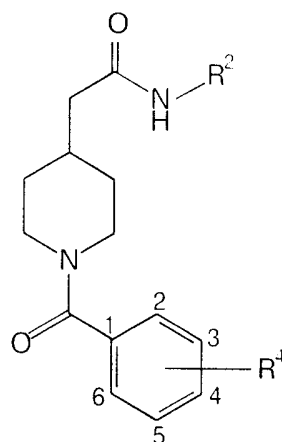
Продуктът се отцепва от смолата с помощта на разтвор 50:50 TFA:DCM. Отцепващият разтвор се изпарява и продуктът се пречиства чрез полупрепаративна BETX с обърната фаза върху 20x100 mm J' сфера H-80 YMC колона, като се използва градиент от 100:0.1 вода:TFA до 5:95:0.1 вода:ацетонитрил:TFA. Елуентът се изпарява и се получава продуктът във вид на бяло твърдо вещество.

C MS се установява [M^{+1}]: 438.3.

Съединение 306 се получава по подобен начин, съгласно горната процедура с подходящ подбор на реагенти.

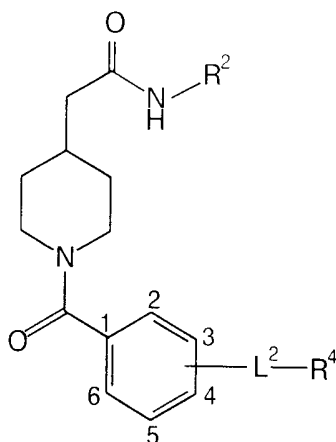
Като се следват процедурите, описани по-горе, се получават конкретни съединения съгласно изобретението, както са изброени в таблици 1-10, по-долу.

ТАБЛИЦА 1

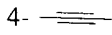
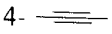
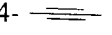
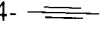
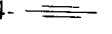
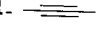
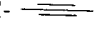
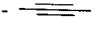
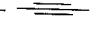
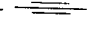
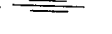
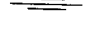
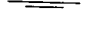
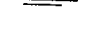


№ съед.	R ²	R ⁴	изчислено .т.	намерено .т.
1	-CH ₂ -(3-трифлуоро- метилфенил)	3-фенил	480.53	481.23
2	-CH ₂ -циклохексил	3-фенил	418.58	419.31
3	-CH ₂ -(3,5-диметок- сифенил)	3-фенил	472.58	473.25
4	-CH ₂ -(4-трифлуоро- метилфенил)	3-фенил	480.53	481.21
5	-CH ₂ -(3,5-дитрифлу- орометилфенил)	3-фенил	548.52	549.25
6	3-трифлуоро- метоксифенил	3-фенил	482.50	483.20
7	-CH ₂ -(4-диметил- аминофенил)	3-фенил	455.60	456.28
8	фенил	3-фенил	398.50	399.23

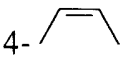
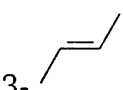
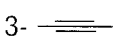
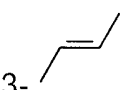
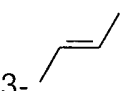
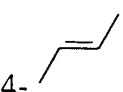
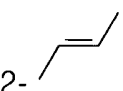
ТАБЛИЦА 2

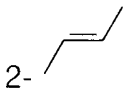
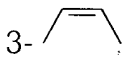
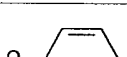
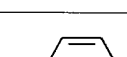
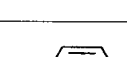
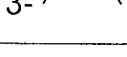
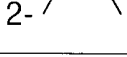
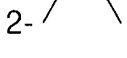
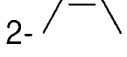


№ Съед	R ²	L ²	R ⁴	изчисл. м.т.	намере -но м.т.
9	фенил	3- $\equiv$	3-фенил	422.52	423.00
10	фенил	3- $\equiv$	2-пи- ридил	423.51	424.38
11	-CH ₂ -(4-ди- метилами- нофенил)	3- $\equiv$	фенил	479.62	480.24
12	-CH ₂ -(4-три- флуорометил фенил)	3- $\equiv$	фенил	504.55	505.41
13	бензил	3- $\equiv$	фенил	436.55	437.40
14	4-флуоро- фенил	3- $\equiv$	2-пи- ридил	441.50	442.25
15	2,4-дифлуо- рофенил	3- $\equiv$	2-пи- ридил	459.49	460.22
16	2-флуоро- фенил	3- $\equiv$	2-пи- ридил	441.50	442.24
17	2,6-дифлуо- рофенил	3- $\equiv$	2-пи- ридил	459.49	460.23
18	фенил	4- $\equiv$	3-пи- ридил	423.51	424.25
19	4-флуоро- фенил	4- $\equiv$	3-пи- ридил	441.50	442.26

20	2- флуорофени л	4- 	3-пи- ридил	441.50	442.23
21	2,4-дифлуо- рофенил	4- 	3-пи- ридил	459.49	460.25
22	2,6-дифлуо- рофенил	4- 	3-пи- ридил	459.49	460.21
23	фенил	4- 	3-пи- ридил	423.51	424.25
24	4-флуоро- фенил	4- 	2-пи- ридил	441.50	442.23
25	2-флуоро- фенил	4- 	2-пи- ридил	441.50	442.31
26	2,4-дифлуо- рофенил	4- 	2-пи- ридил	459.49	460.25
27	2,6-дифлуо- рофенил	4- 	2-пи- ридил	459.49	460.24
28	фенил	2- 	2-пи- ридил	423.51	424.30
29	4-флуоро- фенил	2- 	2-пи- ридил	441.50	442.27
30	2-флуоро- фенил	2- 	2-пи- ридил	441.50	442.25
31	2,4-дифлуо- рофенил	2- 	2-пи- ридил	459.49	460.24
32	2,6-дифлуо- рофенил	2- 	2-пи- ридил	459.49	460.21
33	2,4-дифлуо- рофенил	2- 	4-пи- ридил	459.49	460.29
34	2-флуоро- фенил	2- 	4-пи- ридил	441.50	442.31
35	4-флуоро- фенил	2- 	4-пи- ридил	441.50	442.23
36	фенил	2- 	4-пи- ридил	423.51	424.30
37	фенил	3- 	3-пи- ридил	423.51	424.27

38	2-флуоро- фенил	3- $\equiv$	3-пи- ридил	441.50	442.25
39	4-флуоро- фенил	3- $\equiv$	3-пи- ридил	441.50	442.18
40	2,4-дифлуо- рофенил	3- $\equiv$	3-пи- ридил	459.49	460.26
41	2,6-дифлуо- рофенил	3- $\equiv$	3-пи- ридил	459.49	460.23
42	фенил	3- $\equiv$	4-пи- ридил	423.51	424.30
43	2-флуоро- фенил	3- $\equiv$	4-пи- ридил	441.50	442.29
44	4-флуоро- фенил	3- $\equiv$	4-пи- ридил	441.50	442.27
45	2,4-дифлуо- рофенил	3- $\equiv$	4-пи- ридил	459.49	460.28
46	2,6-дифлуо- рофенил	3- $\equiv$	4-пи- ридил	459.49	460.27
57	фенил	2- $\equiv$	3-пи- ридил	423.51	424.28
58	2-флуоро- фенил	2- $\equiv$	3-пи- ридил	441.50	442.26
59	4-флуоро- фенил	2- $\equiv$	3-пи- ридил	441.50	442.26
60	2,4-дифлуо- рофенил	2- $\equiv$	3-пи- ридил	459.49	460.24
61	фенил	3-CH ₂ -CH ₂ -	4-пи- ридил	427.54	428.29
62	4-флуоро- фенил	3-CH ₂ -CH ₂ -	4-пи- ридил	445.53	446.29
63	фенил	4- $\equiv$	4-пи- ридил	423.51	424.24
64	2-флуоро- фенил	4- $\equiv$	4-пи- ридил	441.50	442.24
65	4-флуоро- фенил	4- $\equiv$	4-пи- ридил	441.50	442.25
66	2,6-дифлуо- рофенил	4- $\equiv$	4-пи- ридил	459.49	460.25

67	фенил	4-CH ₂ -CH ₂ -	4-пи- ридил	427.54	428.30
68	2-флуоро- фенил	4-CH ₂ -CH ₂ -	4-пи- ридил	445.53	446.28
69	4-флуоро- фенил	4-CH ₂ -CH ₂ -	4-пи- ридил	445.53	446.29
70	2,4-дифлуо- рофенил	4-CH ₂ -CH ₂ -	4-пи- ридил	463.52	464.27
71	2,6-дифлуо- рофенил	4-CH ₂ -CH ₂ -	4-пи- ридил	463.52	464.26
72	фенил	3-CH ₂ -CH ₂ -	2-пи- ридил	427.54	428.33
73	фенил	4- 	2-пи- ридил	425.53	426.27
74	фенил	3- 	4-пи- ридил	425.53	426.30
75	4-гидрокси- фенил	3- 	2-пи- ридил	439.51	440.34
76	2-флуоро- фенил	3- 	4-пи- ридил	443.52	
77	4-флуоро- фенил	3- 	4-пи- ридил	443.52	
78	2,4-дифлуо- рофенил	4- 	4-пи- ридил	431.51	
79	2-флуоро- фенил	2- 	2-пи- ридил	443.52	
80	фенил	4-(CH ₂ -N(CH ₃)- (CH ₂ CH ₂)-	1-пиро- лиди- нил	462.63	
81	фенил	4-(CH ₂ -N(CH ₃)- (CH ₂)-	2-фурил	445.56	
82	фенил	4-(CH ₂ -N(CH ₃)- (CH ₂)-	1-наф- тил	505.66	
83	фенил	4-(CH ₂ - N(C(O)CH ₃)- (CH ₂)-	2-пи- ридил	484.60	

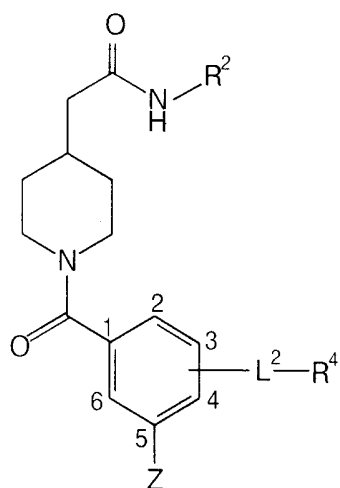
401	4-гидрокси-фенил		2-пи-ридил	441.53	
402	фенил		2-пи-ридил	425.53	
403	2-флуоро-фенил		2-пи-ридил	443.52	
404	4-флуоро-фенил		2-пи-ридил	443.52	
405	2,6-дифлуорофенил		2-пи-ридил	461.51	
406	4-гидрокси-фенил		2-пи-ридил	441.53	
407	4-метокси-фенил		2-пи-ридил	455.56	
409	фенил		2-пи-ридил	425.53	
410	2-флуоро-фенил		2-пи-ридил	443.52	
411	2,6-дифлуорофенил		2-пи-ридил	461.51	
412	4-гидрокси-фенил		2-пи-ридил	441.53	
413	4-метокси-фенил		2-пи-ридил	455.56	
414	фенил	2-CH ₂ CH ₂	2-пи-ридил	427.55	
415	2-флуоро-фенил	2-CH ₂ CH ₂	2-пи-ридил	445.54	
416	4-флуоро-фенил	2-CH ₂ CH ₂	2-пи-ридил	445.54	
417	2,4-дифлуорофенил	2-CH ₂ CH ₂	2-пи-ридил	463.53	
418	4-гидрокси-фенил	2-CH ₂ CH ₂	2-пи-ридил	443.54	
419	4-метокси-фенил	2-CH ₂ CH ₂	2-пи-ридил	457.57	
429	2-флуоро-фенил	3-CH ₂ CH ₂	2-пи-ридил	445.54	

430	4-флуоро-фенил	3-CH ₂ CH ₂	2-пи-ридил	445.54	
431	2,4-дифлуорофенил	3-CH ₂ CH ₂	2-пи-ридил	463.53	
432	2,6-дифлуорофенил	3-CH ₂ CH ₂	2-пи-ридил	463.53	
433	4-гидрокси-фенил	3-CH ₂ CH ₂	2-пи-ридил	443.54	
434	4-метокси-фенил	3-CH ₂ CH ₂	2-пи-ридил	457.57	
435	4-диметил-аминофенил	3-CH ₂ CH ₂	2-пи-ридил	470.61	
436	4-трифлуорометилфенил	3-CH ₂ CH ₂	2-пи-ридил	495.53	
437	фенил	3-CH ₂ CH ₂	2-пи-ридил	427.55	
438	2-флуоро-фенил	4-CH ₂ CH ₂	2-пи-ридил	445.54	
439	4-флуоро-фенил	4-CH ₂ CH ₂	2-пи-ридил	445.54	
440	2,4-дифлуорофенил	4-CH ₂ CH ₂	2-пи-ридил	463.53	
441	2,6-дифлуорофенил	4-CH ₂ CH ₂	2-пи-ридил	463.53	
442	4-гидрокси-фенил	4-CH ₂ CH ₂	2-пи-ридил	443.54	
443	4-метокси-фенил	4-CH ₂ CH ₂	2-пи-ридил	457.57	
444	4-диметил-аминофенил	4-CH ₂ CH ₂	2-пи-ридил	470.61	
445	4-трифлуорометилфенил	4-CH ₂ CH ₂	2-пи-ридил	495.54	
457	3-пиридил	3- $\equiv$	2-пи-ридил	424.50	
458	4-пиридил	3- $\equiv$	2-пи-ридил	424.50	
460	4-пиримидинил	3- $\equiv$	2-пи-ридил	425.49	

461	2-пиридил	3- $\equiv$	2-пи- ридил	424.50	
462	2-пирими- динил	3- $\equiv$	2-пи- ридил	425.49	
463	фенил	4-CH ₂ -N(CH ₃)- CH ₂ CH ₂	1-пиро- лиди- нил	462.63	
464	фенил	4-CH ₂ -N(CH ₃)- CH ₂	2-фурил	445.56	
465	фенил	4-CH ₂ -N(CH ₃)- CH ₂	1-наф- тил	505.66	
466	фенил	4-CH ₂ -N(CH ₃)- CH ₂	2- тиенил	461.63	
467	фенил	4-CH ₂ -N(CH ₃)- CH ₂	2-пи- ридил	456.59	
468	фенил	4-CH ₂ -N(CH ₃)- CH ₂	2-бенз- имида- золил	495.62	
469	фенил	4-CH ₂ -N(CH ₃)- CH ₂	2R-тет- рахидро фурил	449.59	
470	фенил	4-CH ₂ -N(CH ₃)- CH ₂ CH ₂	1-ими- дазолил	459.59	
471	фенил	4-CH ₂ -N(C(O)- CH ₃)-CH ₂ CH ₂	1-пиро- лиди- нил	490.64	
472	фенил	4-CH ₂ -N(C(O)- CH ₃)-CH ₂	2-фурил	473.57	
473	фенил	4-CH ₂ -N(C(O)- CH ₃)-CH ₂	1- нафтил	533.67	
474	фенил	4-CH ₂ -N(C(O)- CH ₃)-CH ₂	2- тиенил	489.64	
475	фенил	4-CH ₂ -N(C(O)- CH ₃)-CH ₂	2-пи- ридил	484.60	
476	фенил	4-CH ₂ -N(C(O)- CH ₃)-CH ₂	2-бенз- имида- золил	523.63	

477	фенил	4-CH ₂ -N(C(O)-CH ₃)-CH ₂	2R-тетрагидрофурил	477.60	
478	фенил	4-CH ₂ -N(C(O)-CH ₃)-CH ₂ CH ₂	1-имидазолил	487.60	

ТАБЛИЦА 3



№ Съед	R ²	L ²	R ⁴	Z	изчисл. м.т.	намере- но м.т.
301	фенил	3-	фенил	-CF ₃	490.2	491.2
302	фенил	3-	фенил	-CH ₃	436.2	437.3
303	фенил	3-	2-пиридил	-CF ₃	491.2	492.2
304	фенил	3-	2-пиридил	-CH ₃	437.2	438.3
305	фенил	3-	3-пиридил	-CF ₃	491.2	492.3
306	фенил	3-	3-пиридил	-CH ₃	437.2	438.3
307	фенил	3-	4-пиридил	-CF ₃	493.3	494.2
308	фенил	3-	2-пиридил	-CF ₃	493.2	494.2

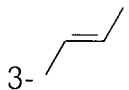
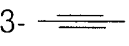
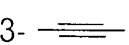
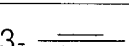
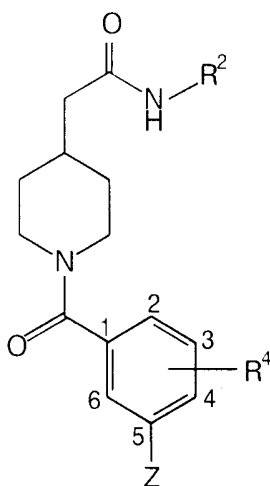
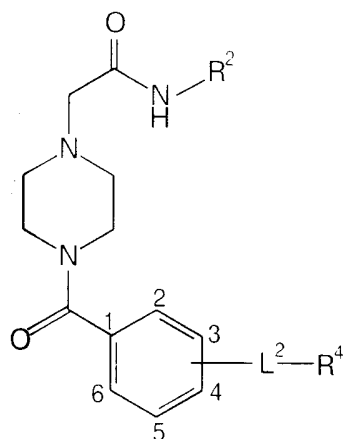
309	фенил		2-пиридил	-CH ₃	439.2	440.3
310	фенил		3-гидрокси-фенил	-CF ₃	506.2	507.2
311	фенил		3-гидрокси-фенил	-CH ₃	452.2	453.3
479	2,4-дифлуоро-фенил		2-пиридил	-CH ₃	473.52	
480	2,4-дифлуоро-фенил		2-пиридил	-CF ₃	527.49	

ТАБЛИЦА 4



№ Съед.	R ²	R ⁴	Z	изчисл. м.т.	намере- но м.т.
312	фенил	3-(2-метилфенил)	-CF ₃	480.2	481.2
313	фенил	3-(2-метилфенил)	-CH ₃	426.2	427.3
314	фенил	3-фенил	-CF ₃	466.2	467.2
315	фенил	3-фенил	-CH ₃	412.2	413.3
316	фенил	3-(3-аминофенил)	-CF ₃	481.2	482.2
317	фенил	3-(3-аминофенил)	-CH ₃	427.2	428.3
318	фенил	3-(3-пиридил)	-CF ₃	467.2	468.3
319	фенил	3-(3-пиридил)	-CH ₃	413.2	414.3
320	фенил	3-(3-тиенил)	-CF ₃	472.1	473.2
321	фенил	3-(3-тиенил)	-CH ₃	418.2	419.2

ТАБЛИЦА 5

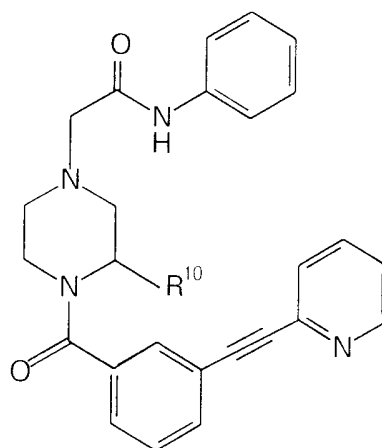


№ сѣд.	R ²	L ²	R ⁴	изчисл. м.т.	намере- но м.т.
103	фенил	2-	2-пи- ридил	424.50	425.23
104	фенил	2-	2-пи- ридил	426.52	427.25
105	фенил	3-	2-пи- ридил	426.52	427.25
106	фенил	3-	2-пи- ридил	424.50	425.25
107	фенил	2-	3-пи- ридил	424.50	425.26
108	фенил	2-	4-пи- ридил	424.50	425.24
109	фенил	2-	4-пи- ридил	424.50	425.32
110	фенил	3-	3-пи- ридил	426.52	427.26
111	фенил	3-	4-пи- ридил	426.52	427.26
112	фенил	3-CH ₂ -CH ₂ -	2-пи- ридил	428.53	429.27
113	фенил	3-	фенил	423.51	424.23

114	4-флуоро-фенил	3- 	2-пи-ридил	442.49	443.26
115	2,4-дифлуорофенил	3- 	2-пи-ридил	460.48	461.23
116	2-флуоро-фенил	3- 	2-пи-ридил	442.49	443.25
117	2,4-дифлуорофенил	3- 	2-пи-ридил	460.48	461.24
118	2-флуоро-фенил	2- 	2-пи-ридил	444.51	445.63
119	2,4-дифлуорофенил	2- 	2-пи-ридил	462.50	463.34
120	4-флуоро-фенил	2- 	2-пи-ридил	444.51	445.34
121	2-флуоро-фенил	3- 	2-пи-ридил	444.51	445.35
122	4-флуоро-фенил	3- 	2-пи-ридил	444.51	445.34
123	2,4-дифлуорофенил	3- 	2-пи-ридил	462.50	463.33
124	2,6-дифлуорофенил	3- 	2-пи-ридил	462.48	463.24
125	фенил	3-CH ₂ -CH ₂ -	2-пи-ридил	428.53	429.28
126	4-флуоро-фенил	2- 	2-пи-ридил	442.49	443.3
127	2,4-дифлуорофенил	2- 	2-пи-ридил	460.48	461.29
128	2-флуоро-фенил	2- 	2-пи-ридил	442.49	443.3
129	2,6-дифлуорофенил	2- 	2-пи-ридил	460.48	461.28
137	CH(CH ₃) ₂	3- 	2-пи-ридил	390.48	

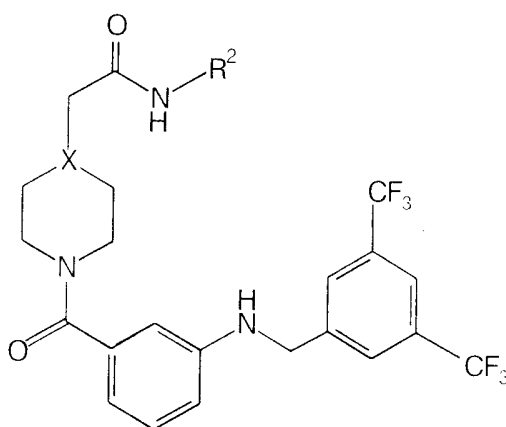
138	1-пиролидинил	3- $\equiv$	2-пиридил	402.50
-----	---------------	-------------	-----------	--------

ТАБЛИЦА 6



№ съед.	R^{10}	изчисл. м.т.	намерено м.т.
201	(R)-метил	438.21	439.30
202	(S)-бензил	514.24	515.37
203	®-бензил	514.24	515.37

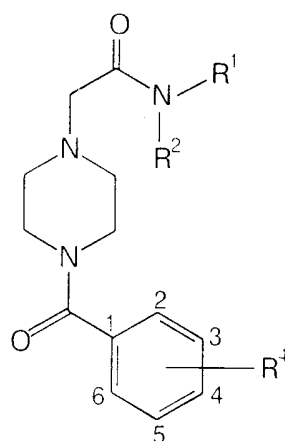
ТАБЛИЦА 7



№ съед.	X	R^2	изчисл. м.т.	намерено м.т.
501	N	фенил	564.53	565.3
502	N	3-пиридил	565.52	566.3
503	N	4-(диметиламино)-фенил	607.60	608.4
504	N	4-морфолинил-фенил	649.63	650.3

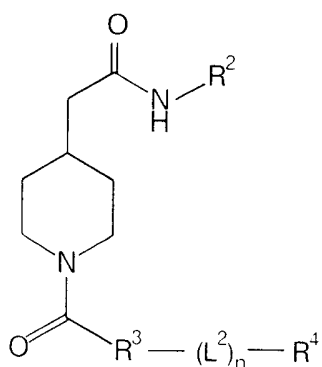
505	CH	фенил	565.55	564.4
506	CH	3-пиридил	564.54	565.4
507	CH	4-(диметиламино)-фенил	606.62	607.3
508	CH	4-морфолинил-фенил	648.65	649.3
509	CH	4-пиперидинил-фенил	646.68	647.3

ТАБЛИЦА 8



№ съед.	R ¹ + R ² (с N)	R ⁴	изчисл. м.т.
130	1-пиролидинил	3-(4-метоксифенил)	407.51
131	1-пиролидинил	3-(4-хлорофенил)	411.93
132	1-пиролидинил	3-(4-метоксифенил)	421.54
134	1-пиролидинил	3-(4-метоксифенил)	423.51
135	1-пиролидинил	3-(4-хлорофенил)	413.95
136	1-пиролидинил	3-(4-метоксифенил)	407.51

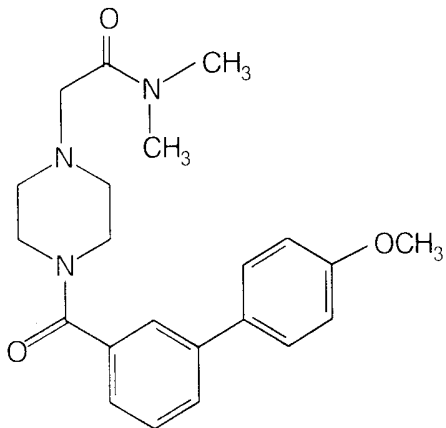
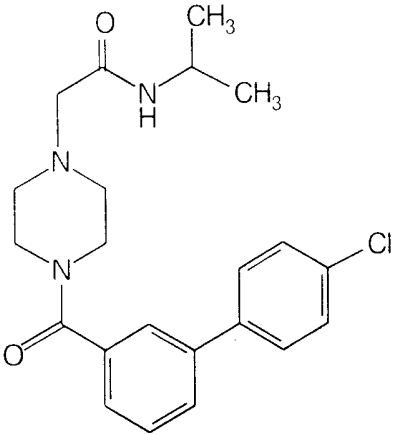
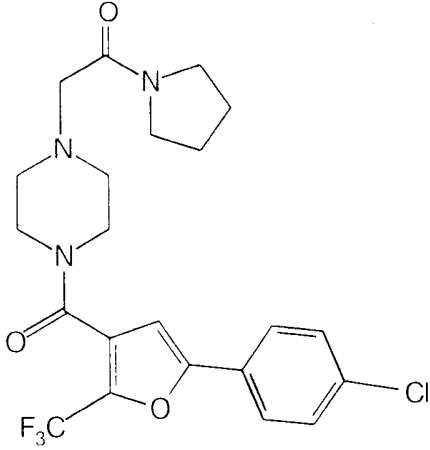
ТАБЛИЦА 9

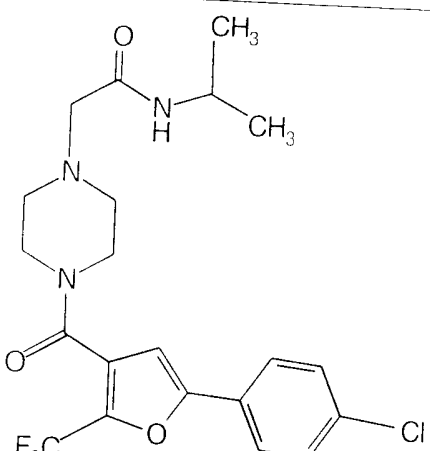
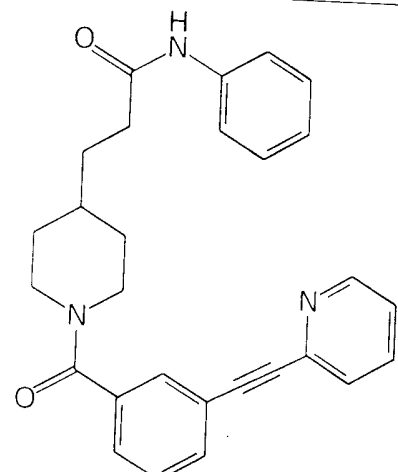


№ съед	R ²	R ³	n	(L ²) _n	R ⁴	изчисл .т.
421	фенил	4-оксазо- лил	0	отсъства	5- фенил	389.45
422	2-флуоро- фенил	4-оксазо- лил	0	отсъства	5- фенил	407.44
423	2,4-дифлуоро- фенил	4-оксазо- лил	0	отсъства	5- фенил	425.43
424	4-флуоро- фенил	4-оксазо- лил	0	отсъства	5- фенил	407.44
425	4-хидрокси- фенил	4-оксазо- лил	0	отсъства	5- фенил	405.45
426	4-метокси- фенил	4-оксазо- лил	0	отсъства	5- фенил	419.48
427	4-диметил- аминофенил	4-оксазо- лил	0	отсъства	5- фенил	432.52
428	4-трифлуоро- метилфенил	4-оксазо- лил	0	отсъства	5- фенил	457.45
446	фенил	4-оксазо- лил	1	5- $\equiv$	фенил	413.48
447	2-флуоро- фенил	4-оксазо- лил	1	5- $\equiv$	фенил	431.47
448	4-флуоро- фенил	4-оксазо- лил	1	5- $\equiv$	фенил	431.47
449	2,4-дифлуоро- фенил	4-оксазо- лил	1	5- $\equiv$	фенил	449.46
450	2-пиридил	4-оксазо- лил	1	5- $\equiv$	фенил	414.46
451	4-пиридил	4-оксазо- лил	1	5- $\equiv$	фенил	414.46
452	5-хинолинил	4-оксазо- лил	1	5- $\equiv$	фенил	464.52
453	6-хинолинил	4-оксазо- лил	1	5- $\equiv$	фенил	464.52
454	8-хинолинил	4-оксазо- лил	1	5- $\equiv$	фенил	428.49
455	4-пиридил- метил	4-оксазо- лил	1	5- $\equiv$	фенил	481.72

456	4-трифлуоро- метилфенил	4-оксазо- лил	1	5- $\equiv$	фенил	
-----	----------------------------	------------------	---	-------------	-------	--

ТАБЛИЦА 10

№ съед.		изчисл. м.т.
133		381.47
139		399.91
408		469.89

420		457.88
459		437.54

ПРИМЕР 13

IN VIVO ИЗСЛЕДВАНЕ – МОДЕЛ НА ПОКЛАЩАНЕ НА ГЛАВА С DOI

Мъжки мишки CD-1 или NIH-Swiss мишки се оставят гладни една нощ. На мишките се дава контролен вехикулум или опитно съединение чрез перорално или интраперитонеално (i.p.) прилагане в дози до 40 mg/kg перорално и до 100 mg/kg i.p. Времето на прилагане се отбелязва като t_0 . На всеки от няколко избрани интервали след t_0 (около 45 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 24 ч, след прилагането) на отделни групи мишки се дава 1-[2,5-диметокси-4-иодофенил]-2-аминопропан (DOI), известен агонист на серотонинов рецептор тип-2A, интраперито-

неално. След прилагане на DOI, мишките се наблюдават 15 минути и се измерва броя на поклащанията на главата, причинени от серотониновия агонист, за мишките, на които е дадено от контролата и за мишките, на които е дадено опитното съединение, през по-горе изброените интервали от време. (Отделни групи от мишки се изследват на всеки интервал от време.). Времето на пикова (максимална) активност, означено като t_p , се определя като времето на най-голямо редуциране на броя на поклащанията на главата, предизвикани от DOI, за мишки, на които се дава от опитното съединение, се сравни с броя на поклащанията на главата за мишки, на които е дадена контролата, определени за същия период от време.

Статистически значимо намаляване на броя на поклащания на главата, предизвикани от прилагането на DOI, у мишки, на които е дадено от опитното съединение в сравнение с това у мишките, на които е дадено от контролата, е индикация за модулиране на серотониновите нервни рътища и оттук, индикация за активно съединение.

In vivo биологична активност се определя за избрани съединения съгласно изобретението, както са изброени в таблица 11, като се използват процедурите, представени по-горе. Отбелязаните със звездичка (*) съединения се изследват както върху мъжки мишки CD-1, така и върху Swiss NIH мишки.

ТАБЛИЦА 11

съединение	брой поклащания на главата	
	i.p. приложение	перорално приложение
10*	активно	активно
11		неактивно

13*	неактивно	
15	активно	активно
73	активно	активно
75	активно	активно
76		активно
77	активно	активно
78	активно	активно
79	активно	активно
80	активно	активно
81		активно
82	активно	активно
83	неактивно	
104	активно	активно
106	активно	активно
130	неактивно	
501		неактивно
502	активно	неактивно

ПРИМЕР 14

Обръщане на поклащане на глава, причинено от сенктид у мишки

In vivo изследването за измерване на обръщането на поклащане на глава, причинено от сенктид, у мишки е описано преди това в литературата от Sarau, H. M., et al. в *J. Pharmacol. Exp. Therapeutics* (2000). 295, стр. 373-381.

Накратко, мишки NIH-Swiss с тегло 18-21 g, гладували една нощ, се третират с опитно съединение или с вехикулум перорално (чрез сонда), с различни концентрации. 45 минути след

прилагането, животните се инжектират субкутанно (sc) със сенктид с концентрация 5 mg/kg. Веднага след прилагане на сенктида, животните се рандомизират (подбират се на принципа на случаиността) и се връзват в изолирани камери за наблюдение. Записва се броят на поклащания на главата в продължение на 10 минути. Намаляване на броя на поклащанията на главата, причинени от сенктид, за животни, третирани с опитно съединение, в сравнение с този на животните, третирани с вехикулум (анализът завършва като се използва t-тест на Mann-Whitney (с едно отклонение), се приема като индикация за анксиолитично действие на съединението.

Представителни съединения съгласно изобретението се тестват за обръщане на поклащания на главата, причинени от сенктид, у мишки, като резултатите са дадени в таблица 12.

ТАБЛИЦА 12

№ съединение	опит с поклащане на със сенктид
10	активно
15	активно

Активно = статистически значимо (Mann-Whitney t-тест (с едно отклонение) намаляване на поклащанията на глава, причинени от сенктид (5 mg/kg), у животни, дозирани с опитно съединение 10 mg/kg (po).

ПРИМЕР 15

IN VIVO ИЗСЛЕДВАНЕ – КОМБИНИРАНИ SMA И EPM

ТЕСТОВЕ

Животни:

Мъжки плъхове Long-Evans Hooded с тегло 180 до 200 g закупени от Charles River Inc (Portage MI). Плъховете се настаняват в групи по четири в стая при стайна температура от 21 до 23°C, с автоматизиран цикъл 12/12 часа светло/тъмно. Плъховете имат достъп до вода и готова храна за плъхове *ad libitum*. По време на опита плъховете тежат 220 до 350 грама.

Опитът протича с опитно съединение или вехикулум, които се прилагат към животното във време "0". Пет минути след прилагането, животните се изследват в тест за SMA (спонтанна опорно-двигателна активност), който завършва за 10 минути. Непосредствено след SMA теста, плъховете се преместват и се изследват в EPM теста (с повдигнат нагоре лабиринт), който завършва също за 10 минути. Опитни съединения се суспендират във воден носител (MC), съдържащ 0.5% метилцелулоза и се прилагат *p.o.*

Тест за спонтанна опорно-двигателна активност (SMA):

Опитната апаратура се състои от пластмасова клетка (дълга 40.6 cm; широка 40.6 cm; висока 30.5 cm), която се поставя в центъра на основна рамка. Фотоклетъчни сензори (8 лъча от предния до задния фронт и 8 лъча от страна до страна) се монтират в страните на рамката за наблюдение на хоризонталното движение. Фотоклетките са разположени под прави ъгли една към друга, прожектирайки хоризонтални инфрачервени светлинни лъчи на 5 cm встрани и на 2 cm над пода, като измерват хоризонтална активност и на 5 cm встрани и на 14 cm над пода, като измерват вертикалната активност. Плъховете се разделят на групи ($N = 8$ до 12). Опитното съединение или вехикулумът се прилагат перорално чрез сонда в дозиран обем, равен на 5 mL/kg. 50 минути след прилагането, всеки

плъх се поставя в отделна пластмасова клетка и се записва изследваната спонтанна активност в продължение на 10 минути. Записват се хоризонтални и вертикални движения на плъховете чрез отчитане броя на прекъсванията на светлинните лъчи (хоризонтални и вертикални отчитания). Анализът на сбора от данни и на предварителните данни е автоматизиран. Индуцираното от лекарството намаляване на спонтанната хоризонтална или вертикална двигателна активност се счита като индикация за успокоение.

Анализ на резултатите (SMA):

Едно опитно съединение се счита, че е успокоително средство за плъхове, при които отчитането (броят) на хоризонтална активност (НА) или на вертикални движения (VM, назад) е значително по-слабо в сравнение с тези при плъхове, третирани с вехикулум. НА-резултатите се анализират за статистическа значимост между групите, третирани с лекарство (с всяка доза от опитното съединение) или с вехикулум, чрез еднопосочен дисперсионен анализ. След това, към теста се прилага мултиплен сравнителен метод на Dunnett, за определяне намаляването ($p < 0.05$, с едно отклонение) на средния брой НА-отчитания или VM-отчитания при групи, третирани с лекарство, в сравнение с успоредно протичащото третиране на група с вехикулум. Ако вероятността е под 5% ($p < 0.05$), това намаляване на броя на НА или на VM в групата, третирана с лекарство в сравнение с успоредно третираната с вехикулум група, е случайно и тогава дозата опитно съединение се счита, че има успокоително действие. Т-тестът на Mann-Whitney се използва в случаи, в които разпределението на резултатите е негаусово.

Тест с повдигнат нагоре лабиринт (ЕРМ):

Тестът с повдигнат нагоре лабиринт (ЕРМ) е най-широко използваният тест за безпокойство при животни. Напълно компютъризиран количествен ЕРМ тест е валиден като модел за безпокойство на теоретична база и фармакологични отговори.

ЕРМ тестът има също много висока екологична валидност, тъй като с него се изследват спонтанни поведенчески модели в отговор на взаимодействия със заобикалящата среда.

Процедурата се основава на вроденото отвращение на гризачите да използват открити и високи места, както и присъщата им склонност към тигмотаксис. Когато плъхове се включат в тест с повдигнат нагоре лабиринт, те имат естествена склонност да останат в затворените разклонения на лабиринта и да избягват рисковете в откритите разклонения. Животни, третирани с типични или с нетипични анксиолитици, показват завишен процент прекарано време (% време) и/или завишен процент на осъществени влизания (% влизания) в откритите разклонения.

Опитната апаратура се състои от черен пластмасов лабиринт с две открити разклонения и две разклонения със стени с височина 40 cm (затворени разклонения) и с еднаква дължина (50 cm) от центъра до правите ъгли, така че подобните разклонения са разположени срещуположно едно на друго. Всеки издигнат лабиринт е повдигнат приблизително с 60 cm над пода. Инфрачервени фотолъчи, които пресичат входа на всяко разклонение и центъра на лабиринта, установяват изследователската активност на животно в лабиринта. Плъховете се разделят на групи ($N = 8$ до 12) и се прилага опитно съединение

или вехикулум перорално посредством сонда в дозиран обем равен на 5 mL/kg. Един час след дозирането, плъховете се поставят в открито разклонение на повдигнатия лабиринт, гледащо към центъра. 10-минутният тест започва, когато плъхът влезе в центъра на апаратурата. Отчетените резултати се автоматизират.

Анализ на резултатите (ЕРМ):

Анксиолитичното действие на опитно съединение се определя количествено, като се използват два параметъра: а) процентът общо време, прекарано от плъха в едно или две открити разклонения на апаратурата (% време в открито разклонение), който се изчислява както следва:

$$\% \text{ време в открито разклонение} = \left(\frac{\text{(време в открити разклонения)}}{\text{(общо време на опитен сеанс)}} \right) \times 100\%$$

и б) брой пъти, които плъхът е влязъл в открити разклонения, в сравнение с общия брой влизания във всички разклонения и в централната област (% влизания в открито разклонение), което се изчислява както следва:

$$\% \text{ влизания в открито разклонение} = \left(\frac{\text{(влизания в открито разклонение)}}{\text{(общо влизания в открити разклонения, в затворени разклонения, в центъра)}} \right) \times 100\%$$

Опитно съединение се счита активно за плъхове, чиито % време в открито разклонение или % влизания в открито разклонение е значително по-висок, отколкото за плъхове, които получават вехикулум. Резултатите се анализират за статистическа значимост между групите, приели лекарство и тези, приели вехикулум посредством Т-тест на Mann-Whitney с едно отклонение. Ако вероятността е под 5% ($p < 0.05$), това повише-

ние в % време в открито разклонение и/или в % влизания в открито разклонение за групата, третирана с лекарство, в сравнение с групата, третирана с вехикулум, е случайно, тогава дозата опитно съединение се счита активна.

Общият брой влизания във всички разклонения и в центъра на ЕРМ се записва като част от автоматизираната база данни в този опит. Тази информация (общ брой влизания) служи като отделно измерване на спонтанна двигателна активност в ЕРМ. Съединения с успокоително действие понижават общия брой влизания в теста с повдигнат нагоре лабиринт.

Счита се, че опитно съединение има успокоително действие при плъхове, чиито общ брой влизания е значително по-малко отколкото при плъховете, които получават вехикулум. Резултатите се анализират за статистическа значимост между групите, приели лекарство и тези, приели вехикулум посредством Т-тест на Mann-Whitney с едно отклонение. Ако вероятността е под 5% ($p < 0.05$), това намаление в общия брой влизания за групата, третирана с лекарство, в сравнение с групата, третирана с вехикулум, е случайно, тогава дозата опитно съединение се счита като такава, при която съединението осигурява успокоение.

Представителни съединения съгласно изобретението се изследват съгласно описаните по-горе процедури за спонтанна опорно-двигателна активност (SMA) и с повдигнат нагоре лабиринт (ЕРМ) и резултатите са дадени в таблица 13.

ТАБЛИЦА 13

№ съеди- нение	В % време в от- крито разкло- нение	повишение в % влизания в открито разклонение	SMA хоризонтал- на активност	SMA вертикална
10	активно	активно	повишена	повишена
15	активно	активно	повишена	повишена
75	активно	активно	повишена	повишена

Активно = статистически значимо (Mann-Whitney U тест $p < 0.05$) повишение на време в открито разклонение или на броя влизания в открито разклонение при 10 mg/kg po.

Повишение = статистически значимо (Mann-Whitney U тест $p < 0.05$) повишение в хоризонтална активност и вертикални движения, показваща липса на влошаване на успокоението или на влошена двигателна способност при 10 mg/kg p.o.

ПРИМЕР 16

IN VIVO ИЗСЛЕДВАНЕ – АНТИЕМЕТИЧЕН ТЕСТ

Ефикасността на опитно съединение да инхибира емеzis у полска мишка се определя съгласно процедурата, описана в Darmani, N.A. Антагонисти на серотонинов 5-HT₃ рецептор предотвратяват индуциран от цисплатин емеzis у Cryptosiris parva: нов опитен модел на емеzis. J. Neural. Transm. 1998, 105, 1143-1154.

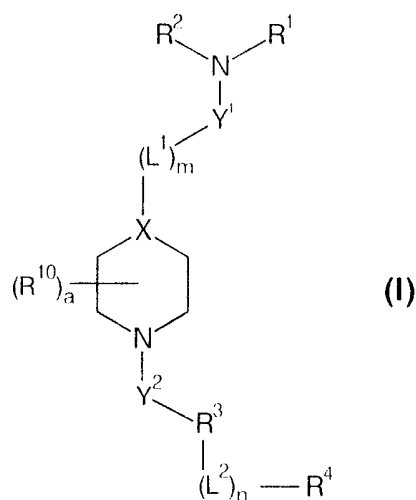
Съединение № 10 се определя като активно в in vivo тест за емеzis, причинен от цисплатин, споменат по-горе – т.е., резултатите показват статистически значимо намаляване на

броя на позивите за повръщане, причинено от цисплатин, у полски мишки при доза 20 mg/kg, приложена субкутанно.

Тъй като гореизложеното описание дава принципите съгласно изобретението, а примерите са предназначени за илюстрация, е разбираемо, че прилагането на изобретението обхваща всички обичайни отклонения, адаптации и/или модификации, съответстващи на обхвата на следващите претенции и техните еквиваленти.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение с формула (I):



в която

a е цяло число, избрано от 0 до 2;

R^{10} е избран от групата, състояща се от C_{1-6} алкил, арил, C_{3-8} циклоалкил, аралкил, хетероарил, хетероарил- C_{1-6} алкил, хетероциклоалкил и хетероциклоалкил- C_{1-6} алкил; като ариловата, циклоалкиловата, аралкиловата, хетероариловата или хетероциклоалкиловата групи могат да бъдат заместени, по желание, с от един до четири заместителя, поотделно избрани от халоген, хидрокси, C_{1-6} алкил, халогениран C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, халогениран C_{1-6} алкокси, нитро, циано, amino, C_{1-4} алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино, C_{1-6} алкилсулфонил, C_{1-6} алкоксисулфонил или халогениран C_{1-6} алкилсулфонил;

X е избран от групата, състояща се от CH , $C(C_{1-6}алкил)$ и N ;

m е цяло число, избрано от 0 и 1;

L^1 е избран от групата, състояща се от C_1-C_6 алкил;

Y^1 е избран от групата, състояща се от $C(O)$ и $C(S)$;

R^1 и R^2 са избрани всеки поотделно от групата, състояща се от водород, C_1 - C_6 алкил, арил, аралкил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_3 - C_8 циклоалкил- C_{1-6} алкил, хетероарил, хетероарил- C_{1-6} алкил, хетероциклоалкил и хетероциклоалкил- C_{1-6} алкил; като ариловата, циклоалкиловата, аралкиловата, хетероариловата или хетероциклоалкиловата групи могат да бъдат заместени, по желание, с един или повече заместители, поотделно избрани от халоген, хидрокси, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, халогениран C_1 - C_6 алкил, халогениран C_1 - C_6 алкокси, нитро, циано, amino, C_{1-4} -алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино, хетероарил или хетероциклоалкил;

алтернативно, R^1 и R^2 могат, взети заедно с азотния атом, с който са свързани, да образуват пет- до шестчленна еднocyклена пръстенна структура, избрана от групата, състояща се от пиролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и тиоморфолинил;

Y^2 е избран от групата, състояща се от CH_2 , $C(O)$, $C(S)$ и SO_2 ;

R^3 е избран от групата, състояща се от арил, аралкил, C_3 - C_8 циклоалкил, хетероарил, хетероциклоалкил, C_3 - C_8 циклоалкил- C_{1-6} алкил и хетероциклоалкил- C_{1-6} алкил; като арилът, аралкилът, циклоалкилът, хетероарилът или хетероциклоалкилът могат да бъдат заместени, по желание, с един или повече заместители, поотделно избрани от халоген, хидрокси, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, халогениран C_1 - C_6 алкил, халогениран C_1 - C_6 алкокси, нитро, циано, amino, C_{1-4} -алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино или $-(L^2)_n-R^4$;

n е цяло число, избрано от 0 и 1;

L^2 е избран от групата, състояща се от C_1 - C_8 алкил, C_2 - C_8 алкенил, C_2 - C_8 алкинил, $C(O)$, $C(S)$, SO_2 и $(A)_{0-1}-Q-(B)_{0-1}$;

където А и В са избрани всеки поотделно от C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил и C_2 - C_6 алкинил; и Q е избран от групата, състояща се от NR^5 , O и S;

където R^5 е избран от групата, състояща се от водород, C_1 - C_6 алкил, арил, аралкил, C_{3-8} циклоалкил, хетероарил, хетероциклоалкил, $C(O)$ - C_1 - C_6 алкил, $C(O)$ -арил, $C(O)$ -аралкил, $C(O)$ -хетероарил, $C(O)$ -хетероциклоалкил, SO_2 - C_1 - C_6 алкил, SO_2 -арил, SO_2 -аралкил, SO_2 -хетероарил, SO_2 -хетероциклоалкил и $-CHR^6R^7$;

където арилът, аралкилът, циклоалкилът, хетероарилът или хетероциклоалкилът могат да бъдат заместени, по желание, с един или повече заместители, поотделно избрани от халоген, хидрокси, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, халогениран C_1 - C_6 алкил, халогениран C_1 - C_6 алкокси, нитро, циано, амино, C_{1-4} алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино;

където R^6 и R^7 са всеки поотделно избран от групата, състояща се от водород, C_1 - C_6 алкил, арил, аралкил, C_{3-8} циклоалкил, хетероарил, хетероциклоалкил, $C(O)$ - C_1 - C_6 алкил, $C(O)$ -арил, $C(O)$ - C_{3-8} циклоалкил, $C(O)$ -хетероарил и $C(O)$ -хетероциклоалкил; където арилът, аралкилът, циклоалкилът, хетероарилът или хетероциклоалкилът могат да бъдат заместени, по желание, с един или повече заместители, поотделно избрани от халоген, хидрокси, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, халогениран C_1 - C_6 алкил, халогениран C_1 - C_6 алкокси, нитро, циано, амино, C_{1-4} алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино;

R^4 е избран от групата, състояща се от арил, аралкил, C_{3-8} циклоалкил, хетероарил и хетероциклоалкил; където арилът, аралкилът, циклоалкилът, хетероарилът или хетероциклоалкилът могат да бъдат заместени, по желание, с един или повече заместители, поотделно избрани от халоген, хидрокси, C_1 - C_6

алкил, C_1 - C_6 алкокси, халогениран C_1 - C_6 алкил, халогениран C_1 - C_6 алкокси, нитро, циано, amino, C_1 - C_4 алкиламино, ди(C_1 - C_4 алкил)амино;

при условие, че когато a е 0; X е CH ; m е 1; L^1 е CH_2 ; R^3 е фенил; n е 0; и R^4 е фенил, където фениловата група може да бъде заместена по желание с един заместител, избран от халоген, хидрокси, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, халогениран C_1 - C_6 алкил, халогениран C_1 - C_6 алкокси, нитро, циано, amino, C_1 - C_4 алкиламино или ди(C_1 - C_4 алкил)амино и където групата R^4 е свързана с групата R^3 на пара позиция;

тогава, R^1 и R^2 са избрани всеки поотделно от групата, състояща се от водород, C_2 - C_6 алкил, арил, аралкил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_3 - C_8 циклоалкил- C_{1-6} алкил, хетероарил, хетероарил- C_{1-6} алкил, хетероциклоалкил и хетероциклоалкил- C_{1-6} алкил; където арилът, аралкилът, циклоалкилът, хетероарилът или хетероциклоалкилът могат да бъдат заместени, по желание, с един или повече заместители, поотделно избрани от халоген, хидрокси, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, халогениран C_1 - C_6 алкил, халогениран C_1 - C_6 алкокси, нитро, циано, amino, C_1 - C_4 алкиламино, ди(C_1 - C_4 алкил)амино, хетероарил или хетероциклоалкил;

алтернативно, R^1 и R^2 могат, взети заедно с азотния атом, с който са свързани, да образуват пет- до шестчленна еднocyклена пръстенна структура, избрана от групата, състояща се от пиролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и тиоморфолинил;

при условие, че когато a е 0; X е N ; m е 1; L^1 е CH_2 ; Y^2 е $C(O)$ или $C(S)$; n е 1; L^2 е O ; R^4 е фенил, където фенилът може да бъде заместен по желание с един или повече заместители, избрани поотделно от халоген, хидрокси, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 ал-

кокси, халогениран C_1 - C_6 алкил, халогениран C_1 - C_6 алкокси, нитро, циано, амино, C_1 - C_4 алкиламино или ди(C_1 - C_4 алкил)амино; и R^1 и R^2 са всеки поотделно избран от групата, състояща се от водород и C_{1-6} алкил;

тогава R^3 е избран от групата, състояща се от арил, аралкил, C_3 - C_8 циклоалкил, хетероарил, различен от тиенопиридинил, хетероциклоалкил, C_{3-8} циклоалкил- C_{1-6} алкил и хетероциклоалкил- C_{1-6} алкил; където арилът, аралкилът, циклоалкилът, хетероарилът или хетероциклоалкилът могат да бъдат заместени, по желание, с един или повече заместители, поотделно избрани от халоген, хидрокси, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, халогениран C_1 - C_6 алкил, халогениран C_1 - C_6 алкокси, нитро, циано, амино, C_1 - C_4 алкиламино, ди(C_1 - C_4 алкил)амино или $-(L^2)_n-R^4$;

при условие, че когато a е 0; X е N; m е 1; L^1 е CH_2 ; Y^2 е C(O) или C(S); n е 0; R^1 и R^2 взети заедно с азота, с който са свързани образуват пиролидинил; R^4 е пиридил;

тогава R^3 е избран от групата, състояща се от арил, аралкил, C_3 - C_8 циклоалкил, хетероарил, хетероциклоалкил, различен от тиазолидинил, C_{3-8} циклоалкил- C_{1-6} алкил и хетероциклоалкил- C_{1-6} алкил; където арилът, аралкилът, циклоалкилът, хетероарилът или хетероциклоалкилът могат да бъдат заместени, по желание, с един или повече заместители, поотделно избрани от халоген, хидрокси, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, халогениран C_1 - C_6 алкил, халогениран C_1 - C_6 алкокси, нитро, циано, амино, C_1 - C_4 алкиламино, ди(C_1 - C_4 алкил)амино или $-(L^2)_n-R^4$;

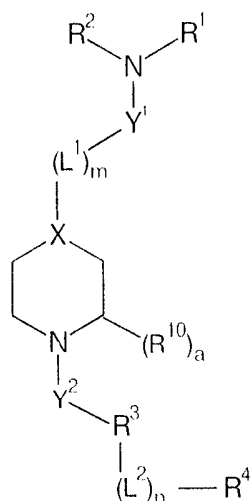
при условие, че, когато R^1 и R^2 са избрани всеки поотделно от групата, състояща се от водород и C_{1-6} алкил, или R^1 и R^2 взети заедно с азотния атом, с който са свързани, образуват морфолинил или пиролидинил; a е 0; X е N; m е 1; L^1 е CH_2 ; Y^2

е C(O) или C(S); n е 0; и R⁴ е фенил, като фенилът е заместен по желание с един или повече заместители, избрани поотделно от C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, халогениран C₁-C₆алкил, халогениран C₁-C₆алкокси или нитро;

тогава R³ е избран от групата, състояща се от арил, аралкил, хетероарил, хетероциклоалкил, C₃₋₈циклоалкил-C₁₋₆алкил и хетероциклоалкил-C₁₋₆алкил; където арильт, аралкильт, циклоалкильт, хетероарилът или хетероциклоалкильт могат да бъдат заместени, по желание, с един заместител, избран от халоген, хидрокси, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, халогениран C₁-C₆алкил, халогениран C₁-C₆алкокси, нитро, циано, amino, C₁-C₄алкиламино, ди(C₁-C₄алкил)амино;

и негови фармацевтично приемливи соли.

2. Съединение съгласно претенция 1 с формула



в която

a е 0 до 1;

R¹⁰ е избран от групата, състояща се от C₁₋₆алкил и аралкил;

X е избран от групата, състояща се от CH, C(метил) и N;

m е цяло число, избрано от 0 и 1;

L¹ е избран от групата, състояща се от C₁-C₄алкил;

Y^1 е $C(O)$;

R^1 и R^2 са избрани всеки поотделно от групата, състояща се от водород, C_1 - C_4 алкил, арил, аралкил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_{1-4} алкил, хетероарил и хетероциклоалкил; като арильт, аралкильт или хетероарилът могат да бъдат заместени, по желание, с един до два заместители, поотделно избрани от халоген, хидрокси, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси, трифлуорометил, C_{1-4} алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино, хетероарил или хетероциклоалкил;

алтернативно, R^1 и R^2 могат, взети заедно с азотния атом, с които са свързани, да образуват пет- до шестчленна еднocyклена пръстенна структура, избрана от групата, състояща се от пиролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и тиоморфолинил; Y^2 е $C(O)$;

R^3 е избран от групата, състояща се от арил и хетероарил; като арильт или хетероарилът могат да бъдат заместени, по желание, с един до два заместителя, поотделно избрани от C_1 - C_4 алкил, трифлуорометил или $-(L^2)_n-R^4$;

n е цяло число, избрано от 0 и 1;

L^2 е избран от групата, състояща се от C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил и $(A)_{0-1}-Q-(B)_{0-1}$;

където A и B са избрани всеки поотделно от C_1 - C_4 алкил;

Q е избран от групата, състояща се от NR^5 , O и S ;

където R^5 е избран от групата, състояща се от водород, C_1 - C_4 алкил, $C(O)$ - C_1 - C_6 алкил, $C(O)$ -арил, $C(O)$ -аралкил, $C(O)$ -хетероарил, $C(O)$ -хетероциклоалкил и $-CHR^6R^7$; където арильт, аралкильт, циклоалкильт, хетероарилът или хетероциклоалкильт могат да бъдат заместени, по желание, с един до два заместителя, поотделно избрани от халоген, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4

алкокси, трифлуорометил, трифлуорометокси, нитро, циано, amino, C_{1-4} -алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино;

където R^6 и R^7 са всеки поотделно избран от групата, състояща се от водород, C_{1-4} алкил, арил, аралкил, C_{3-8} циклоалкил, хетероарил, хетероциклоалкил, $C(O)-C_{1-6}$ алкил, $C(O)$ -арил, $C(O)-C_{3-8}$ циклоалкил, $C(O)$ -хетероарил и $C(O)$ -хетероциклоалкил; където арилът, аралкилът, циклоалкилът, хетероарилът или хетероциклоалкилът могат да бъдат заместени, по желание, с един до два заместителя, поотделно избрани от халоген, хидрокси, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, трифлуорометил, трифлуорометокси, нитро, циано, amino, C_{1-4} алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино;

R^4 е избран от групата, състояща се от арил, хетероарил и хетероциклоалкил; където ариловата група може да бъде заместена, по желание, с един до два заместителя, поотделно избрани от халоген, хидрокси, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, трифлуорометил или amino;

при условие, че когато a е 0; X е CH ; m е 1; L^1 е CH_2 ; R^3 е фенил; n е 0; и R^4 е фенил, където фениловата група може да бъде заместена по желание с един заместител, избран от халоген, хидрокси, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, трифлуорометил или amino и където групата R^4 е свързана с групата R^3 на пара позиция;

тогава, R^1 и R^2 са избрани всеки поотделно от групата, състояща се от водород, C_{2-4} алкил, арил, аралкил, C_{3-8} циклоалкил- C_{1-4} алкил, хетероарил и хетероциклоалкил; където арилът, аралкилът или хетероарилът могат да бъдат заместени, по желание, с един до два заместителя, поотделно избрани от халоген, хидрокси, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, трифлуоро-

метил, трифлуорометокси, C_1 - C_4 алкиламино, ди(C_1 - C_4 алкил)-амино или хетероциклоалкил;

алтернативно, R^1 и R^2 могат, взети заедно с азотния атом, с който са свързани, да образуват пет- до шестчленна еднocyкленa пръстенна структура, избрана от групата, състояща се от пиролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и тиоморфолинил;

при условие, че когато a е 0; X е N; m е 1; L^1 е CH_2 ; Y^2 е $C(O)$; n е 1; L^2 е O; R^4 е фенил, където фенилът може да бъде заместен по желание с един до два заместителя, избрани поотделно от халоген, хидрокси, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси, трифлуорометил или амино; и R^1 и R^2 са всеки поотделно избран от групата, състояща се от водород и C_1 - C_4 алкил;

тогава R^3 е избран от групата, състояща се от арил и хетероарил, различен от тиенопиридинил; където арилът или хетероарилът могат да бъдат заместени, по желание, с един до два заместителя, поотделно избрани от C_1 - C_4 алкил, трифлуорометил или $-(L^2)_n-R^4$;

при условие, че, когато R^1 и R^2 са избрани всеки поотделно от групата, състояща се от водород и C_1 - C_4 алкил, или R^1 и R^2 взети заедно с азотния атом, с който са свързани, образуват морфолинил или пиролидинил; a е 0; X е N; m е 1; L^1 е CH_2 ; Y^2 е $C(O)$; n е 0; и R^4 е фенил, като фенилът е заместен по желание с един или два заместителя, избрани поотделно от C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси или трифлуорометил;

тогава R^3 е избран от групата, състояща се от арил и хетероарил; където арилът или хетероарилът могат да бъдат заместени, по желание, с един заместител, избран от C_1 - C_4 алкил или трифлуорометил;

и негови фармацевтично приемливи соли.

3. Съединение съгласно претенция 2, в което

X е избран от групата, състояща се от CH и N;

m е 1;

R¹ е избран от групата, състояща се от водород и C₁-C₄-алкил;

R² е избран от групата, състояща се от C₁-C₄-алкил, арил, аралкил, C₃-C₈-циклоалкил, C₁₋₄-алкил и хетероарил; като арильт или аралкильт могат да бъдат заместени, по желание, с един до два заместителя, поотделно избрани от халоген, хидрокси, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкокси, трифлуорометил, трифлуорометокси, ди(C₁₋₄-алкил)амино или хетероциклоалкил;

алтернативно, R¹ и R² могат, взети заедно с азотния атом, с който са свързани, да образуват пет- до шестчленна еднocyклена пръстенна структура, избрана от групата, състояща се от пиролидинил, пиперидинил и морфолинил;

R³ е избран от групата, състояща се от арил и хетероарил; като арильт или хетероарилът могат да бъдат заместени, по желание, със заместител, избран от C₁-C₄-алкил или трифлуорометил;

L² е избран от групата, състояща се от C₁-C₄-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, NH-C₁-C₄-алкил, C₁₋₄-алкил-N(C₁₋₄-алкил)-C₁₋₄-алкил и C₁₋₄-алкил-N(C(O)C₁₋₄-алкил)-C₁₋₄-алкил;

при условие, че когато a е 0; X е CH; L¹ е CH₂; R³ е фенил; n е 0; и R⁴ е фенил, където фениловата група може да бъде заместена по желание с един заместител, избран от халоген, хидрокси, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкокси, трифлуорометил или амино и където групата R⁴ е свързана с групата R³ на пара позиция;

тогава, R¹ е избран от групата, състояща се от водород и C₂₋₄-алкил;

R^2 е избран от групата, състояща се от C_2 - C_4 алкил, арил, аралкил, C_3 - C_8 циклоалкил- C_{1-4} алкил и хетероарил; където ари-
лът или аралкилът могат да бъдат заместени, по желание, с
един до два заместителя, поотделно избрани от халоген, хи-
дрокси, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси, трифлуорометил, трифлуо-
рометокси, ди(C_1 - C_4 алкил)амино или хетероциклоалкил;

алтернативно, R^1 и R^2 могат, взети заедно с азотния атом,
с който са свързани, да образуват пет- до шестчленна едно-
циклена пръстенна структура, избрана от групата, състояща се
от пиролидинил, пиперидинил и морфолинил;

и негови фармацевтично приемливи соли.

4. Съединение съгласно претенция 3, в което

R^{10} е избран от групата, състояща се от метил и бензил;

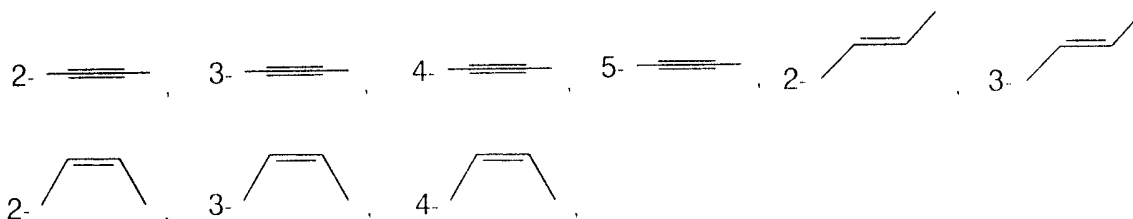
L^1 е избран от групата, състояща се от CH_2 и CH_2CH_2 ;

R^2 е избран от групата, състояща се от $-CH_2$ -(3-три-
флуорометилфенил), $-CH_2$ -циклохексил, $-CH_2$ -(3,5-диметоксифе-
нил), $-CH_2$ -(4-трифлуорометилфенил), $-CH_2$ -(3,5-дитрифлуороме-
тилфенил), 3-трифлуорометоксифенил, $-CH_2$ -(4-диметиламино-
фенил), фенил, бензил, 2-флуорофенил, 4-флуорофенил, 2,4-ди-
флуорофенил, 2,6-дифлуорофенил, 4-хидроксифенил, 4-диме-
тиламинофенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 4-пиридил-
метил, 4-морфолинил-фенил, 4-пиперидинил-фенил, метил, изо-
пропил, 4-метоксифенил, 4-трифлуорометилфенил, 2-пиримиди-
нил, 4-пиримидинил, 5-хинолинил, 6-хинолинил и 8-хинолинил.

алтернативно, R^1 и R^2 , взети заедно с азотния атом, с
който са свързани, образуват пет- до шестчленна едноциклена
пръстенна структура, избрана от групата, състояща се от пи-
ролидинил, пиперидинил и морфолинил.

R^3 е избран от групата, състояща се от фенил, метилфенил, трифлуорометилфенил, 4-оксазолил и 3-(2-трифлуорометил-фурил);

L^2 е избран от групата, състояща се от:



2- CH_2CH_2 , 3- CH_2CH_2 , 4- CH_2CH_2 , NH-CH_2 , $\text{CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2$, $\text{CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{-N(C(O)CH}_3\text{)-CH}_2$ и $\text{CH}_2\text{-N((C(O)CH}_3\text{)-CH}_2\text{CH}_2$.

R^4 е избран от групата, състояща се от фенил, 1-нафтил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 3-хидроксифенил, 2-метилфенил, 3-аминофенил, 4-метоксифенил, 4-хлорофенил, 2-тиенил, 3-тиенил, 3,5-ди(трифлуорометил)фенил, 1-имидазолил, 2-бензимидазолил, 1-пирролидинил, 2-фурил и 2-тетрахидрофурил;

при условие, че когато a е 0; X е CH ; L^1 е CH_2 ; R^3 е фенил; n е 0; и R^4 е фенил, 4-хлорофенил, 3-хидроксифенил, 2-метилфенил, 4-метоксифенил или 3-аминофенил; и където групата R^4 е свързана с групата R^3 на пара позиция;

тогава, R^1 е избран от групата, състояща се от водород и C_{2-4} алкил;

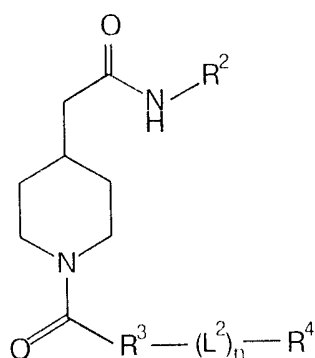
R^2 е избран от групата, състояща се от $-\text{CH}_2\text{-(3-трифлуорометилфенил)}$, $-\text{CH}_2\text{-циклохексил}$, $-\text{CH}_2\text{-(3,5-диметоксифенил)}$, $-\text{CH}_2\text{-(4-трифлуорометилфенил)}$, $-\text{CH}_2\text{-(3,5-дитрифлуорометилфенил)}$, 3-трифлуорометоксифенил, $-\text{CH}_2\text{-(4-диметиламинофенил)}$, фенил, бензил, 2-флуорофенил, 4-флуорофенил, 2,4-дифлуорофенил, 2,6-дифлуорофенил, 4-хидроксифенил, 4-диметиламинофенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 4-пиридилметил, 4-морфолинил-фенил, 4-пиперидинил-фенил, метил, изо-

пропил, 4-метоксифенил, 4-трифлуорометилфенил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-хинолинил, 6-хинолинил и 8-хинолинил.

алтернативно, R^1 и R^2 , взети заедно с азотния атом, с който са свързани, образуват пет- до шестчленна едноциклена пръстенна структура, избрана от групата, състояща се от пирролидинил, пиперидинил и морфолинил.

и негови фармацевтично приемливи соли.

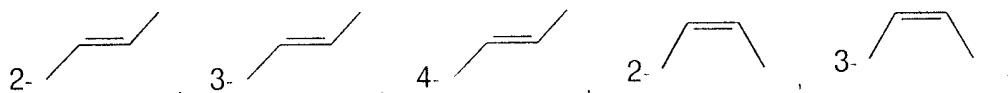
5. Съединение съгласно претенция 4 с формула



в която

R^2 е избран от групата, състояща се от $-\text{CH}_2$ -(3-трифлуорометилфенил), $-\text{CH}_2$ -циклохексил, $-\text{CH}_2$ -(3,5-диметоксифенил), $-\text{CH}_2$ -(4-трифлуорометилфенил), $-\text{CH}_2$ -(3,5-дитрифлуорометилфенил), $-\text{CH}_2$ -(4-диметиламинофенил), фенил, 2-флуорофенил, 4-флуорофенил, 2,4-дифлуорофенил, 2,6-дифлуорофенил, 3-трифлуорометилфенил, 4-трифлуорометилфенил, 4-хидроксифенил, 4-метоксифенил, бензил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-хинолинил, 6-хинолинил, 8-хинолинил, 4-(диметиламино)-фенил, 4-морфолинил-фенил, 4-пиридил-метил и 4-пиперидинил-фенил;

L^2 е избран от групата, състояща се от:

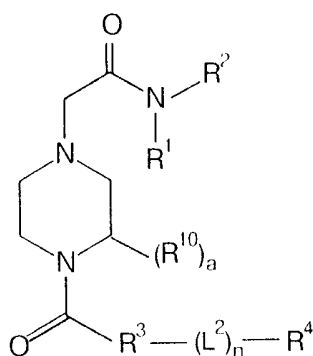


2-CH₂CH₂, 3-CH₂-CH₂, 4-CH₂-CH₂, NH-CH₂, 4-(CH₂-N(CH₃)-CH₂), 4-(CH₂-N(CH₃)-CH₂CH₂), 4-(CH₂-N(C(O)CH₃)-CH₂), и 4-(CH₂-N((C)O)-CH₃)-CH₂).

R⁴ е избран от групата, състояща се от фенил, 3-фенил, 5-фенил, 4-хлорофенил, 3-хидроксифенил, 3-(2-метилфенил), 3-(3-аминофенил), 2-пиридил, 3-пиридил, 3-(3-пиридил), 4-пиридил, 3-(3-тиенил), 3,5-ди(трифлуорометил)фенил, 1-пиролидинил, 2-фурил, 1-нафтил, 2-тиенил, 1-имидазолил, 2-бензимидазолил и 2-тетрахидрофурил;

и негови фармацевтично приемливи соли.

6. Съединение съгласно претенция 4 с формула



В КОЯТО:

R¹ е избран от групата, състояща се от водород и метил;

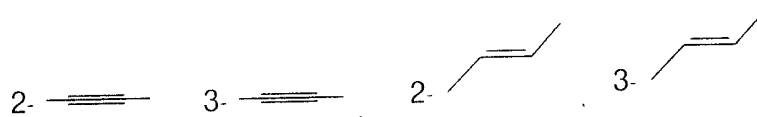
R² е избран от групата, състояща се от изопропил, фенил, 2-флуорофенил, 4-флуорофенил, 2,4-дифлуорофенил, 2,6-дифлуорофенил, 3-пиридил, 1-пиролидинил, 4-диметиламино-фенил и 4-морфолинил-фенил;

алтернативно, R^1 и R^2 , взети заедно с азотния атом, с който са свързани, образуват пет- до шестчленна едноциклена пръстенна структура, избрана от групата, състояща се от 1-пи-ролидинил, 1-пиперидинил и 1-морфолинил;

R^3 е избран от групата, състояща се от фенил и 3-(2-три-флуорометил-фурил);

n е цяло число от 0 до 1;

L^2 е избран от групата, състояща се от



3- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ и NH-CH_2 ;

R^4 е избран от групата, състояща се от фенил, 4-меток-сифенил, 4-хлорофенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил и 3,5-ди(трифлуорометил)фенил;

и негови фармацевтично приемливи соли.

7. Съединение съгласно претенция 4, избрано от групата, включваща

N-фенил-1-[3-(2-пиридинилетинил)бензоил]-4-пиперидинацет-амид;

N-(2,4-дифлуорофенил)-1-[3-(2-пиридинилетинил)бензоил]-4-пи-перидинацетамид;

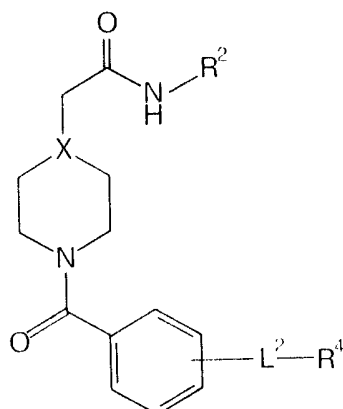
N-фенил-4-[2-[(*E*)-2-(2-пиридинил)етенил]бензоил]-1-пиперазин-ацетамид;

N-фенил-4-[3-(2-пиридинилетинил)бензоил]-1-пиперазинацет-амид;

N-(4-хидроксифенил)-1-[3-(2-пиридинилетинил)бензоил]-4-пипе-ридинацетамид;

и негови фармацевтично приемливи соли.

8. Съединение съгласно претенция 4 с формула

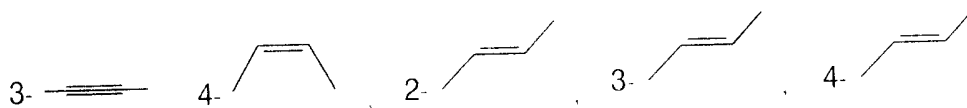


В КОЯТО

X е избран от групата, състояща се от CH и N;

R² е избран от групата, състояща се от фенил, 4-хидроксифенил, 2-флуорофенил, 4-флуорофенил и 2,4-дифлуорофенил;

L² е избран от групата, състояща се от



4-(CH₂-N(CH₃)-CH₂CH₂), 4-(CH₂-N(CH₃)-CH₂) и 3-NH-CH₂;

R⁴ е избран от групата, състояща се от 2-пиридил, 4-пиридил, 4-пиридинил, 2-фурил, 1-нафтил и 3,5-ди(трифлуорометил)фенил;

и негови фармацевтично приемливи соли.

9. Съединение съгласно претенция 8, в което X е CH; R² е фенил; L² е 3-alkyne; R⁴ е 2-пиридил и негови фармацевтично приемливи соли.

10. Фармацевтичен състав, съдържащ фармацевтично приемлив носител и съединение съгласно претенция 1.

11. Фармацевтичен състав, получен чрез смесване на съединение съгласно претенция 1 и фармацевтично приемлив носител.

12. Метод за получаване на фармацевтичен състав, съдържащ смес от съединение съгласно претенция 1 и фармацевтично приемлив носител.
13. Използване на съединение съгласно претенция 1 за получаване на фармацевтичен състав за лечение на заболяване на нервната система у болен, нуждаещ се от това, чрез прилагане към болния на терапевтично ефективно количество от съединението.
14. Използване на съединение съгласно претенция 13, при което заболяването на нервната система е избрано от групата, състояща се от депресия, деменция, шизофрения, биполарно нарушение, безпокойство, емеzis, остра болка, невропатична болка, сърбеж, мигрена и нарушения на движението.
15. Използване на фармацевтичен състав съгласно претенция 10 като медикамент за лечение на заболяване на нервната система у болен, нуждаещ се от това, чрез прилагане към болния на терапевтично ефективно количество от състава.
16. Използване на съединение съгласно претенция 1 за получаване на фармацевтичен състав за лечение на заболяване на нервната система, избрано от групата, състояща се от депресия и безпокойство, у болен, нуждаещ се от това, чрез прилагане към болния на терапевтично ефективно количество от съединението.
17. Използване на фармацевтичен състав съгласно претенция 10 като медикамент за лечение на заболяване на нервната система, избрано от групата, състояща се от депресия и безпокойство, у болен, нуждаещ се от това, чрез прилагане към болния на терапевтично ефективно количество от състава.
18. Използване на съединение съгласно претенция 9 за получаване на медикамент за лечение на заболяване на нервната

си-стема, избрано от групата, състояща се от депресия и безпокойство, у болен, нуждаещ се от това, чрез прилагане към болния на терапевтично ефективно количество от съединението.