

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 107367 A
7(51) C 07 C 323/00

C 07 C 317/44

C 07 D 333/18

C 07 D 277/26

C 07 D 417/06

C 07 D 231/54

A 61 K 31/165

A 61 K 31/381

A 61 K 31/416

A 61 K 31/427

A 61 P 1/14

A 61 P 9/10

A 61 P 25/16

A 61 P 25/18

A 61 P 25/28

(21) Регистров № 107367

(22) Заявено на 10.12.2002

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 204789 (32) 16.05.2000 (33) US

268283 13.02.2001 US

855228 15.05.2001 US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 7 на 31.07.2003

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

CEPHALON, INC., WEST CHESTER, PA (US)

(72) Изобретател(и):

Edward R. Bacon, Audubon, PA

Sankar Chatterjee, Wynnwood, PA

Derek Dunn, Coatesville, PA

John P. Mallamo, Glenmoore, PA

Matthew S. Miller, Newtown, PA

Jeffrey L. Vaught, Glenmoore, PA (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Красимира Дамянова Цоцова, 1113 София,
ул. "Ген. Щерю Атанасов" 5

(86) № и дата на PCT заявка:

PCT/US01/15752, 16.05.2001

(87) № и дата на PCT публикация:

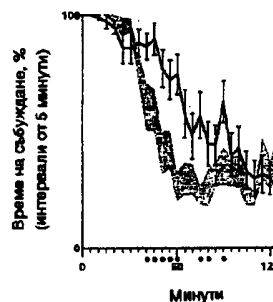
WO01/87830, 22.11.2001

(54) ЗАМЕСТЕНИ ТИОАЦЕТАМИДИ

Будност при плъкове, третиране със съединения 1-9

(57) Изобретението се отнася до химични съста-
ви, съдържащи заместени тиацетамиди, до ме-
тоди за тяхното получаване и до приложението
им за лечение на заболявания.

36 претенции, 2 фигури



BG 107367 A

1
10.12.00

ЗАМЕСТЕНИ ТИОАЦЕТАМИДИ

Област на техниката

Настоящото изобретение се отнася до химични състави, методи за тяхното получаване и приложение на съставите. По-специално, настоящото изобретение се отнася до състави, които включват заместени тиацетамиди, и приложението им при лечение на болести, включващо лечение на сънливост, подпомагане на бдителността, лечение на болестта на Parkinson, на церебрална исхемия, при удар, нарушено дишане при сън, нарушения в храненето, за стимулиране на апетита и повишаване на телото, лечение на хиперактивно нарушение на недостатъчно внимание ("ADHD"), подобряване на функциите при нарушения, свързани с хипофункционалност на церебралния кортекс, включваща, но без да е ограничение, депресия, шизофрения, умора, по-специално, умора, свързана с неврологична болест,

като множествена склероза, синдром на хронична умора и подобряване на когнитивната дисфункция.

Предшестващо състояние на техниката

Съединенията, съгласно настоящото изобретение, се отнасят към биологични и химични аналози на модафинила. Модафинилът, $C_{15}H_{15}NO_2S$, известен също като 2-(бензхидрилсулфинил)ацетамид, или 2-[(дифенилметил)сулфинил]ацетамид, е синтетично ацетамидно производно с активност, подпомагаща бдителността, чиято структура е описана в French Patent No. 78 05 510 и в U.S. Patent No. 4,177,290 и, който се предлага от United States Food and Drug Administration за използване при лечение на прекомерна дневна сънливост, свързана с нарколепсия. Модафинилът е изследван за лечение на различни състояния на поведението в комбинация с различни средства, включващи апоморфин, амфетамин, резерпин, оксотреморин, хипнотици, йохимбин, 5-хидрокситриптофан и инхибитори на моноамин оксидазата, както е описано в цитираните патенти. Метод за получаване на рацемични смеси е описан в '290 патент, а метод за получаване на леворотаторен изомер е описан в U.S. Patent No. 4,927,855 (и двата дадени за сравнение). Леворотаторният изомер е описан като ефикасен за лечение на хиперсомния, депресия, болестта на Alzheimer и притежаващ активност спрямо симптомите на деменция и загубата на памет, особено при възрастните хора.

Основната фармакологична активност на модафинила е да подпомага бдителността. Модафинилът подпомага бдителността при плъхове (Touret et al., 1995; Edgar and Seidel, 1997), котки (Lin et al., 1992), кучета (Shelton et al., 1995) и примати не-хора (Hernant et al., 1991), както и при модели, наподобяващи клинични ситуации, като нарушено дишане при сън (Модел -

сън на английски булдог с нарушено дишане) (Panckeri et al., 1996) и нарколепсия (нарколептично куче) (Sheiloh et al., 1995).

Модафинилът е описан, също така, като средство, активно за централната нервна система и като ефикасно средство при лечение на болестта на Parkinson (U.S. Patent No. 5,180,745); при защитаване на церебралната тъкан от исхемия (U.S. Patent No. 5,391,576); при лечение на пикочна и фекална инконтиненция (U.S. Patent No. 5,401,776); и при лечение на нарушено дишане при сън и нарушения, свързани с централната нервна система (U.S. Patent No. 5,612,379). В U.S. Patent No. 5,618,845 е описано получаване на модафинил с определен размер на частиците, по-малък от около 200 микрона. Още повече, модафинилът може да се прилага при нарушения в храненето или за повишаване на телото или стимулиране на апетита при хора или животни (U.S. Provisional Patent Application No. 60/150,471, даден за сравнение), или при лечение на ADHD, или умора, по-специално, умора, свързана с множествена склероза (U.S. Provisional Patent Application No. 60/149,612, даден за сравнение).

В някои публикувани патентни заявки са описани производни форми на модафинил и приложението на производните на модафинил при лечение на някои нарушения. Например, в PCT WO 99/25329 са описани аналози на модафинил, в които фениловите групи са заместени с флуор, хлор, бром, трифлуорметил, нитро, amino, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси или метилендиокси и, в които, амидът е заместен с хидрокси, C₁-C₄алкил, C₁-C₄хидроксиалкил или C₁-C₄въглеродороден радикал. Тези състави са описани като ефикасни за лечение на сънливост, предизвикана от лекарства, по-специално, сънливост, свързана с администриране на морфин върху пациенти, болни от рак.

Подобно, в US Patent No. 4,066,686 са описани бензхидрилсулфинилови производни, включващи производни на модафинил с удължена алкилова верига между сулфониловата и карбониловата групи и,

в които NR_3R_4 е NHOH . Тези съединения са описани като ефикасни при лечение на разстройства на централната нервна система.

В PCT WO 95/01333 са описани производни на модафина, които са ефикасни при промяна на храненето. Описаните модификати на модафинил включват хлорна група на трета позиция на една от фениловите групи и заместен пиридил вместо вторичен фенил, заместен с една или две метилови групи вместо водородни атоми на 2-въглеродна позиция, амидните въглеродни атоми могат да бъдат заместени с една или две групи, избрани между водород, пиридил-метил или етилови групи и, където сярата може да не е окислена.

В PCT WO 95/01171 са описани също модифицирани производни на модафина, които са ефикасни при промяна на храненето. Описаните съединения включват заместване на 4-флуор-, 3-флуор- и 4-хлор- в първата фенилова група и 4-флуор- или 3-флуор-заместване във втория фенил. Описани са, също така, замествания, в които амидът съдържа заместители с хидроксилна или изопропилова група.

Terauchi, H., et al. описват никотинамидни производни, ефикасни като инхибитори на ATP-азата (Terauchi, H., et al., *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 313-321). По-специално, описани са някои N-алкилзаместени 2-(бензхидрилсулфинил) никотинамиди.

В US Patent Nos. 4,980,372 и 4,935,240 са описани производни на бензоиламинофеноксипропановата киселина. По-специално, описани са сулфидни производни на модафинил, съдържащи фенилов или заместен фенилов линкер между сулфида и карбонила, и заместен арил в крайната амидна позиция.

Описани са и други производни на модафина, в които крайните фенилови групи са блокирани от свързващи групи. Например, в US Patent No. 5,563,169 са описани някои ксантинови и тиаксантинови производни, съдържащи арил в крайната амидна позиция.

Други ксантенилови и тиаксантенолови производни са описани в Annis, I., Barany, G., *Pept. Proc. Am. Pept. Symp.* 15th (Meeting Date 1997) 343-344, 1999 (получаване на ксантенилово производно на реактив на Ellman, приложимо като реактив в пептидният синтез); Han, Y., Barany, G., *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 3841-3848 (получаване на цистеинови производни със защитен S-ксантенил, приложими като реактиви в пептидният синтез); и El-Sakka, I.A., et al., *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 1994, 327, 133-135 (тиаксантенолови производни на тиогликоловата киселина).

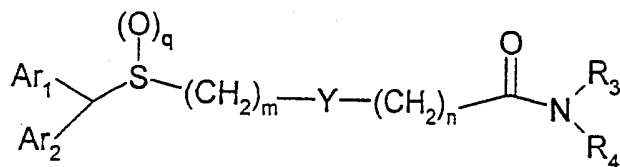
Следователно, съществува нужда от нов клас съединения, които притежават благотворни свойства. Установено е, че клас съединения, отнасящи се в настоящото изобретение като заместени тиацетамиди, са ефикасни за лечение на или предпазване от болести или нарушения, включващи лечение на сънливост, подпомагане на бдителността, лечение на болестта на Parkinson, на церебрална исхемия, при удар, нарушено дишане при сън, нарушения в храненето, за стимулиране на апетита и повишаване на телото, лечение на хиперактивно нарушение на недостатъчно внимание ("ADHD"), подобряване на функциите при нарушения, свързани с хипофункционалност на церебралния кортекс, включваща, но без да е ограничение, депресия, шизофрения, умора, по-специално, умора, свързана с неврологична болест, като множествена склероза, синдром на хронична умора и подобряване на когнитивната дисфункция. Настоящото изобретение се отнася до тази, както и до други важни цели.

Техническа същност на изобретението

Един аспект на настоящото изобретение се отнася до, в частност, различни нови заместени тиацетамиди. Други аспекти на настоящото изобретение се отнасят също и до фармацевтични състави, които ги

съдържат, методи за тяхното получаване и приложение на съединенията при лечение на болести.

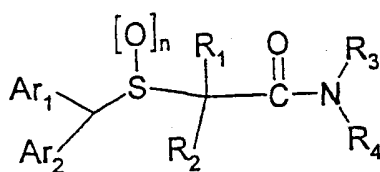
Един аспект на настоящото изобретение се отнася до съединения с формула (I-A):



(I-A)

Съставните членове и предпочитаните аспекти са дадени подровно по-нататък в настоящото изобретение.

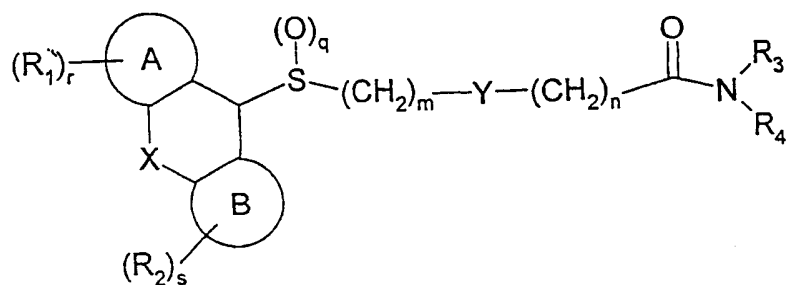
Друг аспект на настоящото изобретение се отнася до съединения с формула (I):



(I)

Съставните членове и предпочитаните аспекти са дадени подровно по-нататък в настоящото изобретение.

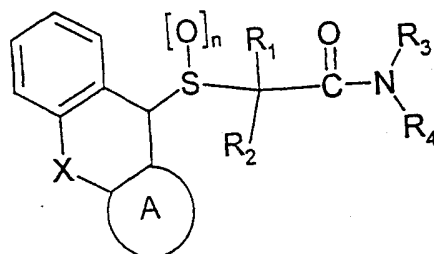
Друг аспект на настоящото изобретение се отнася до съединения с формула (II-A):



(II-A)

Съставните членове и предпочитаните аспекти са дадени подровно по-нататък в настоящото изобретение.

Друг аспект на настоящото изобретение се отнася до съединения с формула (II):



(II)

Съставните членове и предпочитаните аспекти са дадени подровно по-нататък в настоящото изобретение.

Друг обект на настоящото изобретение се отнася до методи за лечение на или предпазване от болести или нарушения, включващи лечение на сънливост, подпомагане на бдителността, лечение на болестта на Parkinson, на церебрална исхемия, при удар, нарушено дишане при сън, нарушения в храненето, за стимулиране на апетита и повишаване на телгто, лечение на хиперактивно нарушение на недостатъчно внимание ("ADHD"), подобряване на функциите при нарушения, свързани с хипофункционалност на церебралния кортекс, включваща, но без да е ограничение, депресия, шизофрения, умора, по-специално, умора, свързана с неврологична болест, като множествена склероза, синдром на хронична умора и подобряване на когнитивната дисфункция.

Друг обект на настоящото изобретение се отнася до фармацевтични състави, включващи съединенията, съгласно настоящото изобретение, характеризиращи се с това, че съставите съдържат един или повече фармацевтично приемливи ексципиенти и терапевтично ефективно количество от поне едно от съединенията, съгласно настоящото

изобретение, или тяхна фармацевтично приемлива сол или тяхна естерна форма.

Тези и други обекти, особености и предимства на заместените тиаацетамиди са представени подробно в описанието на настоящото изобретение.

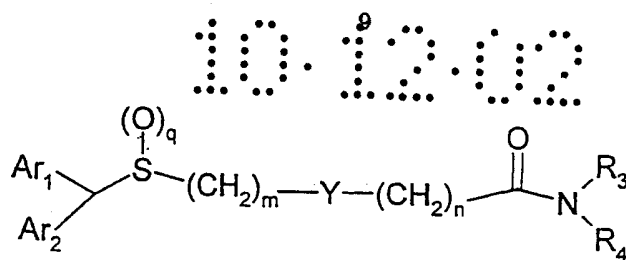
Описание на приложените фигури

На Фигура 1 е представена графика от данни, показващи определената от EEG бдителност при плъхове, третирани със Съединене I-9 (100 mg/kg, интраперитонеално, плътна линия) или със среда метилцелулоза (пунктирна линия). Бдителността е определена количествено през интервали от 5 минути. N = 13 плъха/група. *p < 0.05 по отношение на животните, третирани със среда.

На Фигура 2 е представена графика от данни, показващи определената от EEG бдителност при плъхове, третирани със Съединене II-23 (100 mg/kg, интраперитонеално, черни триъгълници) или със среда метилцелулоза (бели кръгчета). Всяка точка представлява среден процент време в будно състояние за половин час. *p < 0.05 по отношение на животните, третирани със среда.

Подробно описание на изобретението

В един аспект, настоящото изобретение се отнася до нови съединения с Формула (I-A):



(I-A)

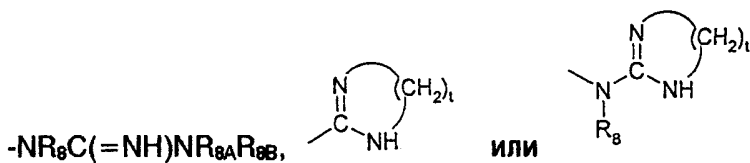
в която:

Ar_1 и Ar_2 независимо един от друг са подбрани от C_6 - C_{10} арил или хетероарил; като всеки от Ar_1 или Ar_2 може независимо от другия да бъде възможно заместен с 1-3 заместители, независимо един от друг подбрани между:

а) водород, C_6 - C_{10} арил, хетероарил, флуор, хлор, бром, йод, циано, трифлуорметил, нитро, хидроксид, $-\text{OR}_7$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_7$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OR}_8$, $-\text{CH}_2\text{OR}_8$, $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_8\text{S}(=\text{O})\text{R}_7$, $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{S})\text{R}_7$;

б) $-\text{CH}_2\text{OR}_{11}$;

в) $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{S})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{13}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}=\text{NOR}_{12}$, $-\text{CH}=\text{NR}_7$, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{NHR}_{11}$, $-\text{CH}=\text{NNR}_{12}\text{R}_{12A}$, $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{NR}_{8A}\text{R}_{8B}$, $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{NH})\text{R}_{8A}$,



г) $-\text{S}(\text{O})_y\text{R}_7$, $-(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{O})_y\text{R}_7$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_y\text{R}_7$; и

д) C_1 - C_8 алкил, C_2 - C_8 алкенил или C_2 - C_8 алкинил, където:

- 1) всеки алкил, алкенил или алкинил е незаместен; или
- 2) всеки алкил, алкенил или алкинил независимо от другите е заместен с от 1 до 3 групи, независимо подбрани между C_6 - C_{10} арил, хетероарил, флуор, хлор, бром, йод, трифлуорметил, циано, нитро, хидроксид, $-\text{OR}_7$, $-\text{CH}_2\text{OR}_8$, $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OH}$, $-\text{S}(\text{CH}_2)_p\text{OH}$, $-\text{X}_1(\text{CH}_2)_p\text{OR}_7$, $-\text{X}_1(\text{CH}_2)_p\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{X}_1(\text{CH}_2)_p\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{X}_1(\text{CH}_2)_p\text{C}(=\text{S})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{X}_1(\text{CH}_2)_p\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{X}_1(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{R}_8$, $-\text{X}_1(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{O})_y\text{R}_7$, $-\text{X}_1(\text{CH}_2)_p\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{13}$,

10

$-\text{CO}_2\text{R}_{12}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{12A}$, O-тетрахидро-
 пиранил, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}=\text{NNR}_{12}\text{R}_{12A}$, $-\text{CH}=\text{NOR}_{12}$, $-\text{CH}=\text{NR}_7$,
 $-\text{CH}=\text{NNHCH}(\text{N}=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{NR}_8\text{CO}_2\text{R}_7$, $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{S})\text{NR}_9\text{R}_{10}$,
 $\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{R}_7$, $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{S})\text{R}_7$, $-\text{NR}_8\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_7$, $-\text{S}(\text{O})_y\text{R}_7$,
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_{12}\text{R}_{12A}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}_8)_2$, $-\text{OR}_{11}$ и $\text{C}_5\text{-C}_7$ монозахарид, в който всяка
 хидроксилна група на монозахарида независимо от другите или не е
 заместена, или е заменена с водород, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси или
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_7$;

X_1 е кислород, сяра или $-\text{N}(\text{R}_8)-$;

Y е избран между $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилен, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилен, хетероарил, $\text{C}_3\text{-C}_8$
 циклоалкилен, хетероциклически, кислород, $-\text{N}(\text{R}_8)-$, $-\text{S}(\text{O})_y$, $-\text{CR}_{8A}=\text{CR}_{8B}-$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}_8)-$, $-\text{CH}(\text{R}_8)-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{C}\equiv\text{C}-$; при условие, че, когато Y е
 кислород, $-\text{N}(\text{R}_8)-$ или $-\text{S}(\text{O})_y$, m и n не могат да бъдат 0;

R_3 и R_4 са еднакви или различни и всеки се избира между водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$
 алкил, хидрокси и $-\text{CH}(\text{R}_6)-\text{CONR}_{8A}\text{R}_{8B}$, при условие, че и двата R_3 и R_4 не са
 хидрокси; или R_3 и R_4 заедно с азотния атом, към който са свързани,
 образуват 3-7-членен хетероциклически пръстен;

R_6 е водород, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил или странична верига на α -аминокиселина;

R_7 е $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил или хетероарил;

R_8 , R_{8A} и R_{8B} независимо един от друг са водород, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил или $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил;

R_9 и R_{10} независимо един от друг се избират между водород, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил и
 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил; или R_9 и R_{10} заедно с азотния атом, към който са свързани,
 образуват 3-7-членен хетероциклически пръстен;

R_{11} е остатък от аминокиселина след като хидроксилната група на
 карбоксилната група се отстрани;

R_{12} и R_{12A} независимо един от друг се избират между водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил,
 циклоалкил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил или хетероарил; или R_{12} и R_{12A} заедно с азотния
 атом, към който са свързани, образуват 5-7-членен хетероциклически пръстен;

R_{13} е водород, C_1 - C_6 алкил, циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, хетероарил, $-C(=O)R_7$, $-C(=O)NR_9R_{10}$ или $-C(=S)NR_9R_{10}$;

m е 0, 1, 2 или 3;

n е 0, 1, 2 или 3;

p е от 1, 2, 3 или 4;

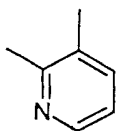
q е 0, 1 или 2;

t е 2, 3 или 4;

y е 0, 1 или 2;

при условие, че, когато Ar_1 е фенил и Ar_2 е фенил или пиридил, тогава Y не може да бъде C_1 - C_4 алкилен;

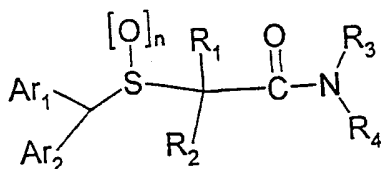
и при още едно условие, че, когато Ar_1 и Ar_2 са фенил, $q=1$, m и $n=0$, Y е



и R_3 е водород, тогава R_4 не е C_1 - C_6 алкил;

и техни стереоизомерни форми, смеси на стереоизомерни форми или техни фармацевтично приемливи соли и естерни форми.

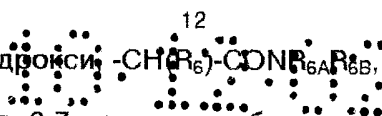
В друг аспект, настоящото изобретение се отнася до съединения с
Формула (I):



(I)

в която:

Ar_1 и Ar_2 са еднакви или различни и всеки се подбира между тиафен, изотиазол, фенил, пиридил, оксазол, изоксазол, тиазол, имидазол и други 5- или 6-членни хетероцикли, съставени от 1-3 атоми азот, кислород или сяра, при условие, че и двата Ar_1 и Ar_2 не са фенил и, когато Ar_1 е фенил, Ar_2 не е пиридил; R_1 - R_4 са еднакви или различни и всеки се подбира между


 водород, нисш алкил, хидрокси, $-\text{CH}(\text{R}_6)-\overset{12}{\text{C}}(\text{O})\text{NR}_6\text{A}\text{R}_6\text{B}$, или които и да са от R_1 - R_4 могат да образуват 3-7-членен карбоцикличен или хетероцикличен пръстен, при условие, че и двата R_3 и R_4 не са хидрокси; R_6A и R_6B независимо един от друг са водород или нисш алкил; и p е 0, 1 или 2; и

в допълнение, всеки от Ar_1 и Ar_2 независимо от другия е възможно да бъде заместен с един или повече заместителя, независимо един от друг подбрани между:

а) водород, арил, хетероциклил, флуор, хлор, бром, йод, циано, трифлуорметил, нитро, хидрокси, $-\text{OR}_7$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_7$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OR}_8$, $-\text{CH}_2\text{OR}_8$, $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_8\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_7$, $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{R}_7$ или $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{S})\text{R}_7$;

б) $-\text{CH}_2\text{OR}_{11}$, където R_{11} е остатък от аминокиселина след като хидроксилната група на карбоксилната група се отстрани;

в) $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{S})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}=\text{NOR}_{12}$, $-\text{CH}=\text{NR}_7$, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{NHR}_{11}$ или $-\text{CH}=\text{NNR}_{12}\text{R}_{12\text{A}}$, където R_{12} и $\text{R}_{12\text{A}}$ са еднакви или различни и независимо един от друг се подбират между водород, C_1 - C_4 алкил, хидрокси или C_1 - C_4 алкокси, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_7$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(=\text{S})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OR}_8$, заместен или незаместен арилалкил с от 6 до 10 въглеродни атома и заместен или незаместен хетероциклилалкил;

г) $-\text{S}(\text{O})_y\text{R}_{12}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{O})_y\text{R}_7$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_y\text{R}_{11}$, където y е 0, 1 или 2; и

д) C_1 - C_8 алкил, C_2 - C_8 алкенил или C_2 - C_8 алкинил, където:

- 1) всеки алкил, алкенил или алкинил е незаместен; или
- 2) всеки алкил, алкенил или алкинил независимо от другите е заместен с от 1 до 3 групи, независимо подбрани между C_6 - C_{10} арил, хетероциклил, арилалкокси, хетероциклоалкокси, хидроксиалкокси, алкоксиалкокси, хидроксиалкилтио, алкоксиалкилтио, флуор, хлор, бром, йод, циано, нитро, хидрокси, $-\text{OR}_7$, $-\text{X}_2(\text{CH}_2)_p\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{X}_2(\text{CH}_2)_p\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$,

$-X_2(CH_2)_pC(=S)NR_9R_{10}$, $-X_2(CH_2)_pOC(=O)NR_9R_{10}$, $-X_2(CH_2)_pCO_2R_7$,
 $-X_2(CH_2)_pS(O)_yR_7$, $-X_2(CH_2)_pNR_8C(=O)NR_9R_{10}$, $-OC(=O)R_7$, $-OC(=O)NHR_{12}$, O-
 тетрагидропиранил, $-NR_9R_{10}$, $-NR_8CO_2R_7$, $-NR_8C(=O)NR_9R_{10}$,
 $-NR_8C(=S)NR_9R_{10}$, $NHC(=NH)NH_2$, $-NR_8C(=O)R_7$, $-NR_8C(=S)R_7$,
 $-NR_8S(=O)_2R_7$, $-S(O)_yR_7$, $-CO_2R_{12}$, $-C(=O)NR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-C(=O)R_{12}$,
 $-CH_2OR_8$, $-CH=NNR_{12}R_{12A}$, $-CH=NOR_{12}$, $-CH=NR_7$, $-CH=NNHCH(N=NH)NH_2$,
 $-S(=O)_2NR_{12}R_{12A}$, $-P(=O)(OR_8)_2$, $-OR_{11}$ и C₅-C₇ монозахарид, като всяка
 хидроксилна група на монозахарида независимо от другите или не е
 заместена, или е заменена с водород, C₁-C₄ алкил, C₂-C₅ алкилкарбонил-
 окси, C₁-C₄ алкокси, където X₂ е кислород, сяра или NR₈; където

R₇ е заместен или незаместен алкил, заместен или незаместен арил, или
 заместен или незаместен хетероцикл;

R₈ е водород или алкил с от 1 до 4 въглеродни атома;

p е от 1 до 4; и където или

- 1) R₉ и R₁₀ независимо един от друг са водород, незаместен алкил с от 1 до 4 въглеродни атома, или заместен алкил; или
- 2) R₉ и R₁₀ заедно образуват свързваща група с формула $-(CH_2)_2-X_1-(CH_2)_2-$, в която X₁ се подбира между кислород, сяра и -CH₂-;

техни стереоизомерни форми, смеси на стереоизомерни форми или техни
 фармацевтично приемливи соли и естерни форми.

В предпочитан аспект, настоящото изобретение се отнася до
 съединения с формула (I), в която Ar₁ и Ar₂ са еднакви или различни и всеки
 се подбира между тиофен, изотиазол, фенил, оксазол, изоксазол, тиазол,
 имидазол и други 5- или 6-членни хетероцикли, съставени от 1-3 атоми азот,
 кислород или сяра, при условие, че и двата Ar₁ и Ar₂ не са фенил; R₁ - R₄ са
 еднакви или различни и всеки се подбира между водород, нисш алкил,
 хидрокси, $-CH(R_6)-CONR_{6A}R_{6B}$, или които и да са от R₁ - R₄ могат да образуват
 3-7-членен карбоцикличен или хетероцикличен пръстен, при условие, че и

двата R_3 и R_4 не са хидроксигрупи; R_{9A} и R_{9B} независимо един от друг са водород или нисш алкил; и p е 0, 1 или 2; и

в допълнение, всеки от Ar_1 и Ar_2 независимо от другия е възможно да бъде заместен с един или повече заместителя, независимо един от друг подбрани между:

а) водород, арил, хетероциклил, флуор, хлор, бром, йод, циано, трифлуорметил, нитро, хидроксигрупа, $-OR_7$, $-O(CH_2)_pNR_9R_{10}$, $-OC(=O)R_7$, $-OC(=O)NR_9R_{10}$, $-O(CH_2)_pOR_8$, $-CH_2OR_8$, $-NR_9R_{10}$, $-NR_8S(=O)_2R_7$, $-NR_8C(=O)R_7$ или $-NR_8C(=S)R_7$;

б) $-CH_2OR_{11}$, където R_{11} е остатък от аминокиселина след като хидроксилната група на карбоксилната група се отстрани;

в) $-NR_8C(=O)NR_9R_{10}$, $-NR_8C(=S)NR_9R_{10}$, $-CO_2R_{12}$, $-C(=O)R_{12}$, $-C(=O)NR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-CH=NOR_{12}$, $-CH=NR_7$, $-(CH_2)_pNR_9R_{10}$, $-(CH_2)_pNHR_{11}$ или $-CH=NNR_{12}R_{12A}$, където R_{12} и R_{12A} са еднакви или различни и независимо един от друг се подбират между водород, C_1 - C_4 алкил, хидроксигрупа или C_1 - C_4 алкокси, $-OC(=O)R_7$, $-OC(=O)NR_9R_{10}$, $-OC(=S)NR_9R_{10}$, $-O(CH_2)_pNR_9R_{10}$, $-O(CH_2)_pOR_8$, заместен или незаместен арилалкил с от 6 до 10 въглеродни атома и заместен или незаместен хетероциклилалкил;

г) $-S(O)_yR_{12}$, $-(CH_2)_pS(O)_yR_7$, $-CH_2S(O)_yR_{11}$, където y е 0, 1 или 2; и

д) C_1 - C_8 алкил, C_2 - C_8 алкенил или C_2 - C_8 алкинил, където:

- 1) всеки алкил, алкенил или алкинил е незаместен; или
- 2) всеки алкил, алкенил или алкинил независимо от другите е заместен с от 1 до 3 групи, независимо подбрани между C_6 - C_{10} арил, хетероциклил, арилалкокси, хетероциклоалкокси, хидроксиалкокси, алкоксиалкокси, хидроксиалкилтио, алкоксиалкилтио, флуор, хлор, бром, йод, циано, нитро, хидроксигрупа, $-OR_7$, $-X_2(CH_2)_pNR_9R_{10}$, $-X_2(CH_2)_pC(=O)NR_9R_{10}$, $-X_2(CH_2)_pC(=S)NR_9R_{10}$, $-X_2(CH_2)_pOC(=O)NR_9R_{10}$, $-X_2(CH_2)_pCO_2R_7$, $-X_2(CH_2)_pS(O)_yR_7$, $-X_2(CH_2)_pNR_8C(=O)NR_9R_{10}$, $-OC(=O)R_7$, $-OC(=O)NHR_{12}$, O -

тетрахидропиранил, $\text{-NR}_9\text{P}^{15}\text{R}_{10}$, $\text{-NR}_9\text{CO}_2\text{R}_7$, $\text{-NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$,
 $\text{-NR}_9\text{C}(=\text{S})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{-NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{R}_7$, $\text{-NR}_9\text{C}(=\text{S})\text{R}_7$,
 $\text{-NR}_9\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_7$, $\text{-S(O)}_y\text{R}_7$, $\text{-CO}_2\text{R}_{12}$, $\text{-C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $\text{-C}(=\text{S})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $\text{-C}(=\text{O})\text{R}_{12}$,
 $\text{-CH}_2\text{OR}_8$, $\text{-CH=NNR}_{12}\text{R}_{12A}$, -CH=NOR_{12} , -CH=NR_7 , $\text{-CH=NNHCH(N=NH)NH}_2$,
 $\text{-S(=O)}_2\text{NR}_{12}\text{R}_{12A}$, $\text{-P(=O)(OR}_8)_2$, -OR_{11} и $\text{C}_5\text{-C}_7$ монозахарид, като всяка
 хидроксилна група на монозахарида независимо от другите или не е
 заместена, или е заменена с водород, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_5$ алкилкарбонил-
 окси, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси, където X_2 е кислород, сяра или NR_8 ; където

R_7 е заместен или незаместен алкил, заместен или незаместен арил, или
 заместен или незаместен хетероцикл;

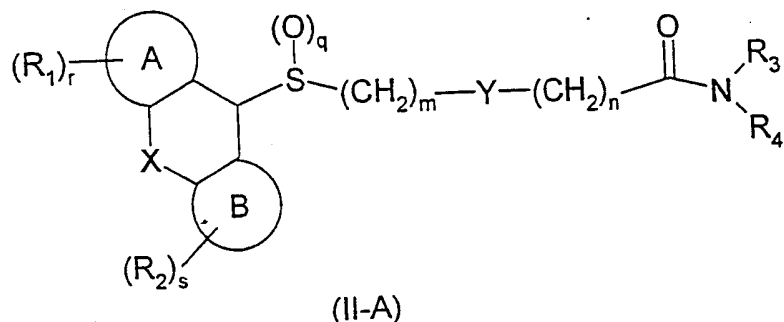
R_8 е водород или алкил с от 1 до 4 въглеродни атома;

p е от 1 до 4; и където или

- 1) R_9 и R_{10} независимо един от друг са водород, незаместен алкил с от 1 до 4 въглеродни атома, или заместен алкил; или
- 2) R_9 и R_{10} заедно образуват свързваща група с формула $\text{-(CH}_2)_2\text{-X}_1\text{-(CH}_2)_2\text{-}$, в която X_1 се подбира между кислород, сяра и $\text{-CH}_2\text{-}$;

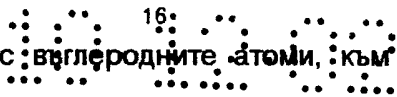
техни стереоизомерни форми, смеси на стереоизомерни форми или техни
 фармацевтично приемливи соли и естерни форми.

В друг аспект, настоящото изобретение се отнася до нови съединения
 с Формула (II-A):



в която:

X е връзка, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, кислород, $\text{-S(O)}_y\text{-}$, $\text{-N(R}_8\text{)-}$, $\text{-CHN(R}_8\text{)-}$, -CH=CH- ,
 $\text{-CH}_2\text{-CH=CH-}$, C(=O)- , $\text{-C(R}_8\text{)=N-}$, $\text{-N=C(R}_8\text{)-}$, $\text{-C(=O)-N(R}_8\text{)-}$, или $\text{-NR}_8\text{-C(=O)-}$;

Пръстени А и В, заедно с  16-членен пръстен, които са свързани, независимо един от друг се подбират между:

а) 6-членен ароматен карбоциклически пръстен, в който от 1 до 3 въглеродни атоми могат да бъдат заменени с хетероатоми, избрани между кислород, азот и сяра; и

б) 5-членен ароматен карбоциклически пръстен, в който или:

i) един въглероден атом може да бъде заменен с кислороден, азотен или серен атом;

ii) два въглеродни атома могат да бъдат заменени със серен и азотен атом, кислороден и азотен атом, или два азотни атома; или

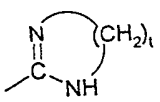
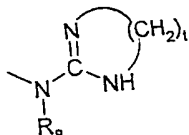
iii) три въглеродни атома могат да бъдат заменени с три азотни атома, един кислороден и два азотни атома, или един серен и два азотни атома;

R_1 и R_2 независимо един от друг се подбират между:

а) водород, C_6 - C_{10} арил, хетероарил, флуор, хлор, бром, йод, циано, трифлуорметил, нитро, хидроксид, $-OR_7$, $-O(CH_2)_pNR_9R_{10}$, $-OC(=O)R_7$, $-OC(=O)NR_9R_{10}$, $-O(CH_2)_pOR_8$, $-CH_2OR_8$, $-NR_9R_{10}$, $-NR_8S(=O)_2R_7$, $-NR_8C(=O)R_7$ или $-NR_8C(=S)R_7$;

б) $-CH_2OR_{11}$;

в) $-NR_8C(=O)NR_9R_{10}$, $-NR_8C(=S)NR_9R_{10}$, $-CO_2R_{12}$, $-C(=O)R_{13}$, $-C(=O)NR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-CH=NOR_{12}$, $-CH=NR_7$, $-(CH_2)_pNR_9R_{10}$, $-(CH_2)_pNHR_{11}$, $-CH=NNR_{12}R_{12A}$, $-C(=NR_8)NR_{8A}R_{8B}$ $-NR_8C(=NH)R_{8A}$,

$-NR_8C(=NH)NR_{8A}R_{8B}$,  или 

г) $-S(O)_yR_7$, $-(CH_2)_pS(O)_yR_7$, $-CH_2S(O)_yR_7$; и

д) C_1 - C_8 алкил, C_2 - C_8 алкенил или C_2 - C_8 алкинил, където:

1) всеки алкил, алкенил или алкинил е незаместен; или

2) всеки алкил, алкенил или алкинил, независимо от другите е заместен с от 1 до 3 групи, независимо подобрани между C₆-C₁₀арил, хетероарил, флуор, хлор, бром, йод, трифлуорметил, циано, нитро, хидрокси, -OR₇, -CH₂OR₈, -NR₉R₁₀, -O(CH₂)_pOH, -S(CH₂)_pOH, -X₁(CH₂)_pOR₇, -X₁(CH₂)_pNR₉R₁₀, -X₁(CH₂)_pC(=O)NR₉R₁₀, -X₁(CH₂)_pC(=S)NR₉R₁₀, -X₁(CH₂)_pOC(=O)NR₉R₁₀, -X₁(CH₂)_pCO₂R₈, -X₁(CH₂)_pS(O)_yR₇, -X₁(CH₂)_pNR₈C(=O)NR₉R₁₀, -C(=O)R₁₃, -CO₂R₁₂, -OC(=O)R₇, -C(=O)NR₉R₁₀, -OC(=O)NR₁₂R_{12A}, O-тетрахидропиранил, -C(=S)NR₉R₁₀, -CH=NNR₁₂R_{12A}, -CH=NOR₁₂, -CH=NR₇, -CH=NNHCH(N=NH)NH₂, -NR₈CO₂R₇, -NR₈C(=O)NR₉R₁₀, -NR₈C(=S)NR₉R₁₀, NHC(=NH)NH₂, -NR₈C(=O)R₇, -NR₈C(=S)R₇, -NR₈S(=O)₂R₇, -S(O)_yR₇, -S(=O)₂NR₁₂R_{12A}, -P(=O)(OR₈)₂, -OR₁₁ и C₅-C₇монозахарид, като всяка хидроксилна група на монозахарида независимо от другите или не е заместена, или е заменена с водород, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси или -OC(=O)R₇;

R₃ и R₄ са еднакви или различни и всеки се подбира между водород, C₁-C₆ алкил, хидрокси и -CH(R₆)-CONR_{8A}R_{8B}, при условие, че и двата R₃ и R₄ не са хидрокси; или R₃ и R₄ заедно с азотния атом, към който са свързани, образуват 3-7-членен хетероцикличен пръстен;

R₆ е водород, C₁-C₄алкил или странична верига на α-аминокиселина;

R₇ е C₁-C₆алкил, C₆-C₁₀арил или хетероарил;

R₈, R_{8A} и R_{8B} независимо един от друг са водород, C₁-C₄алкил или C₆-C₁₀арил;

R₉ и R₁₀ независимо един от друг се подбират между водород, C₁-C₄алкил и C₆-C₁₀арил; или R₉ и R₁₀ заедно с азотния атом, към който са свързани, образуват 3-7-членен хетероцикличен пръстен;

R₁₁ е остатък от аминокиселина след като хидроксилната група на карбоксилната група се отстрани;

R₁₂ и R_{12A} независимо един от друг се подбират между водород, C₁-C₆алкил, циклоалкил, C₆-C₁₀арил или хетероарил; или R₁₂ и R_{12A} заедно с азотния атом, към който са свързани, образуват 5-7-членен хетероцикличен пръстен;

18

R_{13} е водород, C_1 - C_6 алкил, циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, хетероарил, $-C(=O)R_7$, $-C(=O)NR_9R_{10}$ или $-C(=S)NR_9R_{10}$;

X_1 е кислород, сяра или $-N(R_8)-$;

Y е избран между C_1 - C_4 алкилен, C_6 - C_{10} арилен, хетероарилен, C_3 - C_8 циклоалкилен, хетероциклилен, кислород, $-N(R_8)-$, $-S(O)_y$, $-CR_{8A}=CR_{8B}-$, $-CH=CH-CH(R_8)-$, $-CH(R_8)-CH=CH-$ или $-C\equiv C-$; при условие, че, когато Y е кислород, $-N(R_8)-$ или $-S(O)_y$, m и n не могат да бъдат 0;

m е 0, 1, 2 или 3;

n е 0, 1, 2 или 3;

p е от 1 до 4;

q е 0, 1 или 2;

r е 0, 1, 2 или 3;

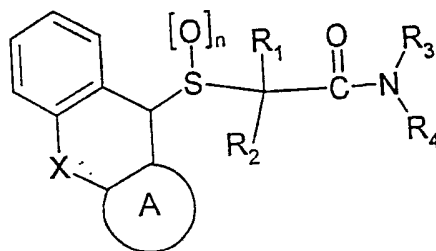
s е 0, 1, 2 или 3;

t е 2, 3 или 4;

u е 0, 1 или 2;

и техни стереоизомерни форми, смеси на стереоизомерни форми или техни фармацевтично приемливи соли и естерни форми.

В друг аспект, настоящото изобретение се отнася до съединения с
Формула (II):



(II)

в която:

X е $-(CH_2)_m-$, кислород, $-S(O)_n-$, $-N(R_5)-$, $-CH=CH-$ или $-CH_2-CH=CH-$; m е 0, 1, 2 или 3; n е 0, 1 или 2; R_1 - R_4 са еднакви или различни и всеки се подбира между водород, нисш алкил, хидрокси, $-CH(R_6)-CONR_7R_8$, или които и да са от R_1 - R_4 могат да образуват 3-7-членен карбоцикличен или хетероцикличен

пръстен; R_5 е водород, нисш алкил, или хидрокси; R_6 , R_7 и R_8 са водород или нисш алкил; пръстени A, заедно с въглеродните атоми, към които е свързан, се подбира между:

а) 6-членен карбоцикличен пръстен, в който от 1 до 3 въглеродни атоми могат да бъдат заменени с хетероатоми, избрани между кислород, азот и сяра; и

б) 5-членен ароматен карбоцикличен пръстен, в който или:

i) един въглероден атом може да бъде заменен с кислороден, азотен или серен атом;

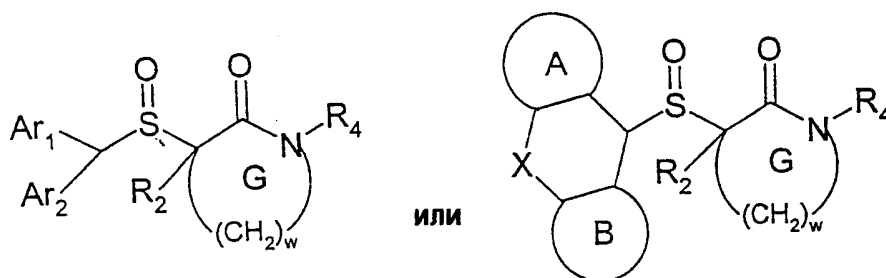
ii) два въглеродни атома могат да бъдат заменени със серен и азотен атом, кислороден и азотен атом, или два азотни атома; или

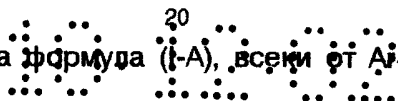
iii) три въглеродни атома могат да бъдат заменени с три азотни атома, един кислороден и два азотни атома, или един серен и два азотни атома;

и техни стереоизомерни форми, смеси на стереоизомерни форми или техни фармацевтично приемливи соли и естерни форми.

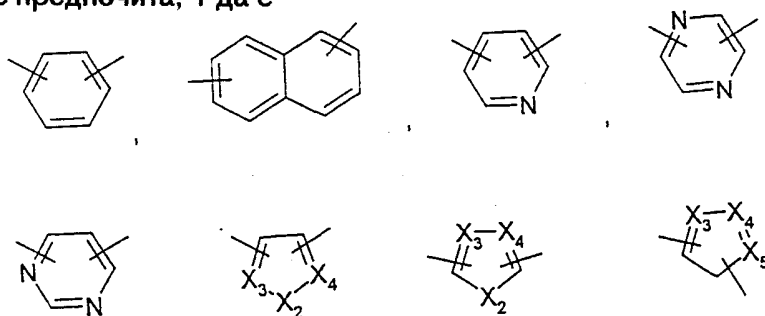
Както всяка група структурно свързани съединения, които притежават особена ефикасност, за съединенията, съгласно настоящото изобретение, и тяхното приложение, се предпочитат някои групи и конфигурации.

В някои аспекти на формула (I-A) или (II-A), $Y = -C(R_1)(R_2)$, където R_1 и R_2 независимо един от друг се избират между водород или C_1 - C_6 алкил; и е възможно, или R_1 , или R_2 да се свържат или с R_3 , или с R_4 до получаване на 5-7-членен хетероцикличен пръстен. Предпочита се R_1 да се свърже с R_3 , или с R_4 до получаване, съответно, на

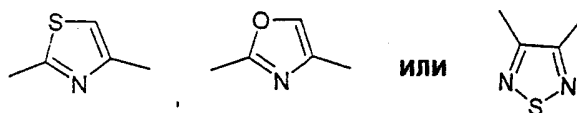




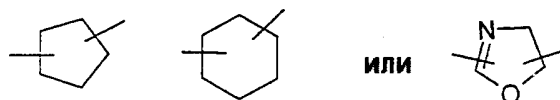
В някои аспекти на формула (I-A), всеки от Ar_1 и Ar_2 независимо от другия се подбира между 5- или 6-членен хетероарил, включващ от 1-3 атоми азот, кислород или сяра. Предпочита се, q да е равно на 1. В предпочитани аспекти, всеки от Ar_1 и Ar_2 независимо от другия се подбира между тиенил, изотиазолил, пиридил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил и имидазолил и, повече се предпочита, Ar_1 и Ar_2 да са тиенил, и в частност, Ar_1 и Ar_2 да са 3-тиенил. В други предпочитани аспекти, Y е кислород, $-\text{S}(\text{O})_y-$ или $-\text{N}(\text{R}_8)-$. В друг предпочитан аспект, Y е C_1 - C_4 алкилен. В друг аспект, Y е $-\text{CR}_{8A}=\text{CR}_{8B}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}_8)-$, $-\text{CH}(\text{R}_8)-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{C}\equiv\text{C}-$. В някои предпочитани аспекти, Y е C_6 - C_{10} арилен или хетероарилен и се предпочита $m=0$ или 1 и $n=0$ или 1. Повече се предпочита, Y да е



където X_2 е $-\text{CH}_2-$, кислород, $-\text{S}(\text{O})_y-$ или $-\text{N}(\text{R}_8)-$; и всеки X_3 , X_4 и X_5 независимо от другия да е избран между $-\text{CH}-$ или азотен атом. Най-много се предпочита, Y да е фенилен. В друг по-предпочитан аспект, Y е

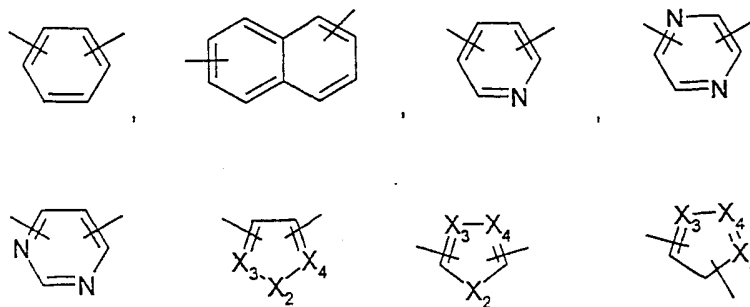


В друг аспект, Y е фуранилен. В други предпочитани аспекти, Y е C_3 - C_8 циклоалкилен или хетероцикличен. Предпочита се Y да е

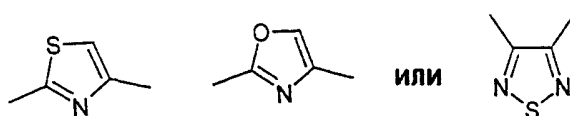


В други аспекти на формула (I-A), Ar_1 е фенил и Ar_2 е 5- или 6-членен хетероарил, включващ от 1-3 атоми азот, кислород или сяра. Предпочита се,

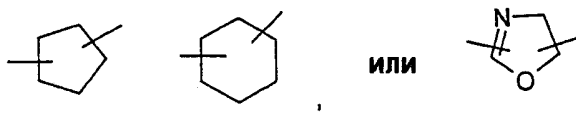
q да е равно на 1. В други предпочитани аспекти, всеки от Ar_1 и Ar_2 независимо от другия се избира между фенил, тиенил, изотиазолил, пиридил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил и имидазолил. В други предпочитани аспекти, Ar_1 е фенил и Ar_2 е тиенил, изотиазолил, пиридил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил и имидазолил и, повече се предпочита, Ar_1 да е фенил и Ar_2 да е тиенил, и в частност, Ar_2 да е 3-тиенил. В други предпочитани аспекти, Y е кислород, $-S(O)_y-$ или $-N(R_8)-$. В друг предпочитан аспект, Y е C_1-C_4 алкилен. В друг аспект, Y е $-CR_{8A}=CR_{8B}-$, $-CH=CH-CH(R_8)-$, $-CH(R_8)-CH=CH-$ или $-C\equiv C-$. В някои предпочитани аспекти, Y е C_6-C_{10} арилен или хетероарилен и се предпочита $m=0$ или 1 и $n=0$ или 1. Повече се предпочита, Y да е



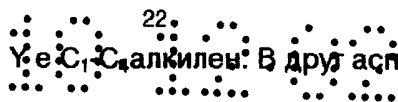
където X_2 е $-CH_2-$, кислород, $-S(O)_y-$ или $-N(R_8)-$; и всеки X_3 , X_4 и X_5 независимо от другия да е избран между $-CH-$ или азотен атом. Най-много се предпочита, Y да е фенилен. В друг по-предпочитан аспект, Y е



В друг аспект, Y е фуранилен. В други предпочитани аспекти, Y е C_3-C_8 циклоалкилен или хетероциклилен. Предпочита се Y да е

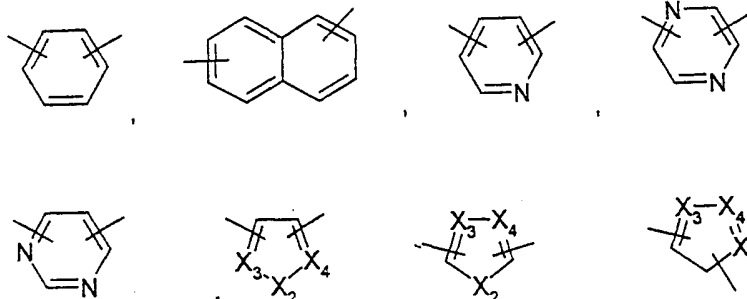


В друг аспект на формула (I-A), Ar_1 и Ar_2 са фенил. Предпочита се, q да е равно на 1. В други предпочитани аспекти, Y е кислород, $-S(O)_y-$ или $-N(R_8)-$.

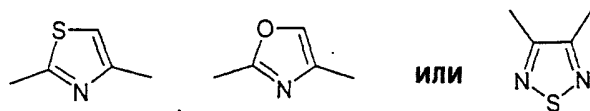


В друг предпочитан аспект, Y е C_1 - C_4 алкилен. В друг аспект, Y е $-CR_{8A}=CR_{8B}-$, $-CH=CH-CH(R_8)-$, $-CH(R_8)-CH=CH-$ или $-C\equiv C-$. В някои предпочитани аспекти, Y е C_6 - C_{10} арилен или хетероарилен и се предпочита $m=0$ или 1 и $n=0$ или 1.

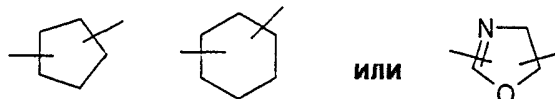
Повече се предпочита, Y да е



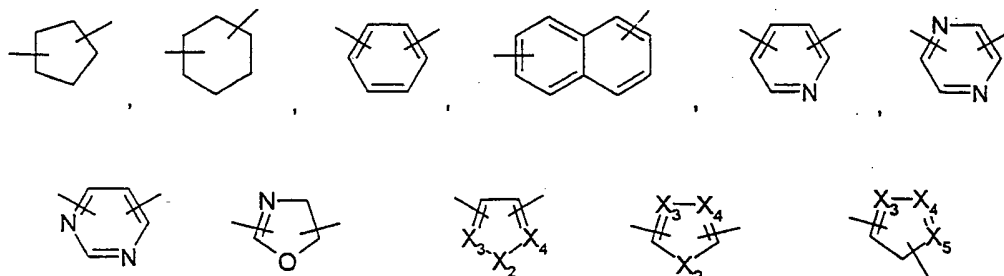
където X_2 е $-CH_2-$, кислород, $-S(O)_y-$ или $-N(R_8)-$; и всеки X_3 , X_4 и X_5 независимо от другия да е избран между $-CH-$ или азотен атом. Най-много се предпочита, Y да е фенилен. В друг по-предпочитан аспект, Y е



В друг аспект, Y е фуранилен. В други предпочитани аспекти, Y е C_3 - C_8 циклоалкилен или хетероциклилен. Предпочита се Y да е

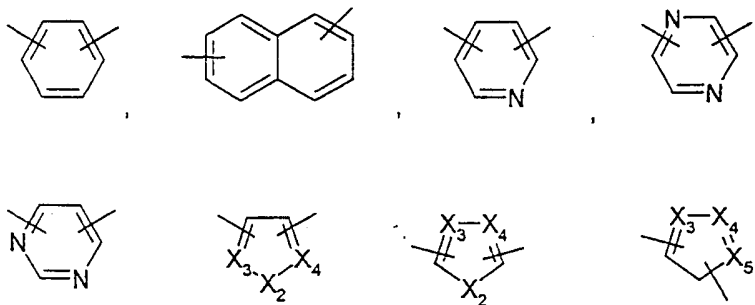


В друг аспект на формула (I-A), Y е кислород, $-S(O)_y-$ или $-N(R_8)-$, C_1 - C_4 алкилен, $-CR_{8A}=CR_{8B}-$, $-CH=CH-CH(R_8)-$, $-CH(R_8)-CH=CH-$ или $-C\equiv C-$,

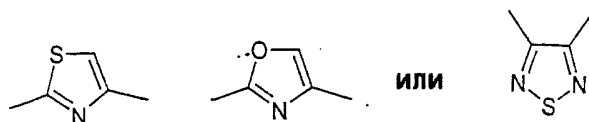


където X_2 е $-CH_2-$, кислород, $-S(O)_y-$ или $-N(R_8)-$; и всеки X_3 , X_4 и X_5 независимо от другия да е избран между $-CH-$ или азотен атом. В други предпочитани

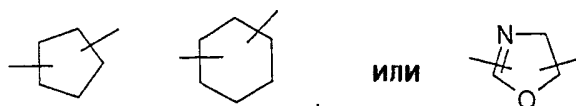
аспекти, Y е кислород, $-S(O)_2-$ или $-N(R_8)-$. В друг предпочитан аспект, Y е C_1 - C_4 алкилен. В друг аспект, Y е $-CR_{8A}=CR_{8B}-$, $-CH=CH-CH(R_8)-$, $-CH(R_8)-CH=CH-$ или $-C\equiv C-$. В някои предпочитани аспекти, Y е C_6 - C_{10} арилен или хетероарилен и се предпочита $m=0$ или 1 и $n=0$ или 1. Повече се предпочита, Y да е



където X_2 е $-CH_2-$, кислород, $-S(O)_2-$ или $-N(R_8)-$; и всеки X_3 , X_4 и X_5 независимо от другия да е избран между $-CH-$ или азотен атом. Най-много се предпочита, Y да е фенилен. В друг по-предпочитан аспект, Y е



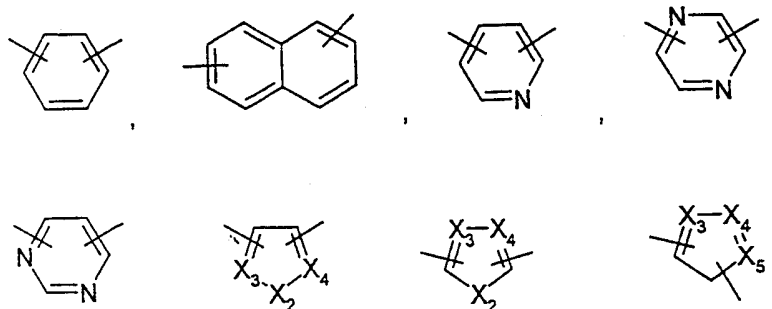
В друг аспект, Y е фуранилен. В други предпочитани аспекти, Y е C_3 - C_8 циклоалкилен или хетероцикличен. Предпочита се Y да е



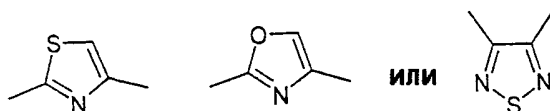
В друг аспект на формула (I-A), $q=1$.

В друг аспект на формула (I-A), всеки от Ar_1 и Ar_2 независимо от другия се избира между фенил и тиенил, и $q=1$. Предпочита се, всеки от Ar_1 и Ar_2 независимо от другия се избира между фенил и 3-тиенил, и $q=1$. В други предпочитани аспекти, Y е кислород, $-S(O)_2-$ или $-N(R_8)-$. В друг предпочитан аспект, Y е C_1 - C_4 алкилен. В друг аспект, Y е $-CR_{8A}=CR_{8B}-$, $-CH=CH-CH(R_8)-$,

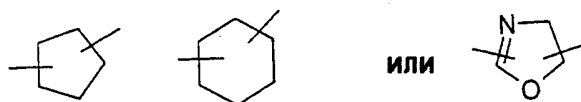
$-\text{CH}(\text{R}_8)-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{C}\equiv\text{C}-$. В някои предпочитани аспекти, Y е C_6-C_{10} арилен или хетероарилен и се предпочита $m=0$ или 1 и $n=0$ или 1. Повече се предпочита, Y да е



където X_2 е $-\text{CH}_2-$, кислород, $-\text{S}(\text{O})_2-$ или $-\text{N}(\text{R}_9)-$; и всеки X_3, X_4 и X_5 независимо от другия да е избран между $-\text{CH}-$ или азотен атом. Най-много се предпочита, Y да е фенилен. В друг по-предпочитан аспект, Y е



В друг аспект, Y е фуранилен. В други предпочитани аспекти, Y е C_3-C_8 циклоалкилен или хетероциклилен. Предпочита се Y да е



Предпочитани аспекти на формула (I-A) са съединения, в които Ar_1 и Ar_2 са еднакви или различни и всеки, независимо от другия се избира между тиафен, изотиазол, фенил, пиридил, оксазол, изоксазол, тиазол и имидазол, при условие, че и двата Ar_1 и Ar_2 не са фенил, и, когато Ar_1 е фенил, Ar_2 не е пиридил.

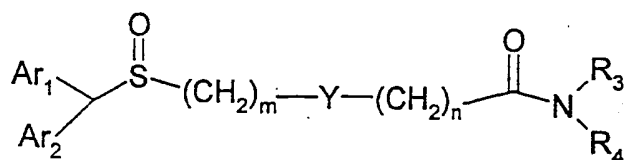
Предпочитани аспекти на формула (I) са съединения, в които Ar_1 и Ar_2 са еднакви или различни и всеки, независимо от другия се избира между тиафен, изотиазол, фенил, пиридил, оксазол, изоксазол, тиазол и имидазол, при условие, че и двата Ar_1 и Ar_2 не са фенил. В други предпочитани аспекти, Ar_1 и Ar_2 независимо един от друг, са заместени.

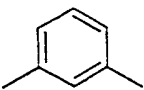
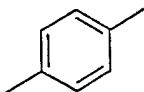
Други предпочитани аспекти на формула (I) са дадени по-долу:

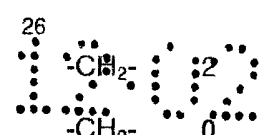
- 1) Съединения, в които Ar_1 , Ar_2 , или и двата са тιοфен;
- 2) Съединения, в които Ar_1 , Ar_2 , или и двата са изотиазол;
- 3) Съединения, в които Ar_1 , Ar_2 , или и двата са пиридил;
- 4) Съединения, в които Ar_1 , Ar_2 , или и двата са оксазол;
- 5) Съединения, в които Ar_1 , Ar_2 , или и двата са изоксазол;
- 6) Съединения, в които Ar_1 , Ar_2 , или и двата са тиазол;
- 7) Съединения, в които Ar_1 , Ar_2 , или и двата са имидазол;
- 8) Съединения, в които Ar_1 е фенил и Ar_2 е тιοфен.

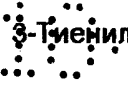
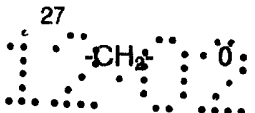
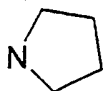
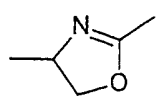
Предпочитан аспект на формула (I-A) се отнася до съединенията, представени в Таблица 1:

Таблица 1



No.	Ar_1	Ar_2	Y	m	n	NR_3R_4
I-1	3-Тиенил	3-Тиенил	$-\text{CH}_2-$	1	0	NH_2
I-2	3-Тиенил	3-Тиенил	$-\text{CH}_2-$	1	0	NMe_2
I-3	3-Тиенил	3-Тиенил	$-\text{CH}_2-$	2	1	NH_2
I-4	3-Тиенил	3-Тиенил	$-\text{CH}_2-$	1	0	$\text{NHCH}(\text{CH}_3)-\text{CONH}_2$
I-5	3-Тиенил	3-Тиенил	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$	1	0	NH_2
I-6	3-Тиенил	3-Тиенил		1	0	NH_2
I-7	Фенил	3-Тиенил		1	0	NH_2

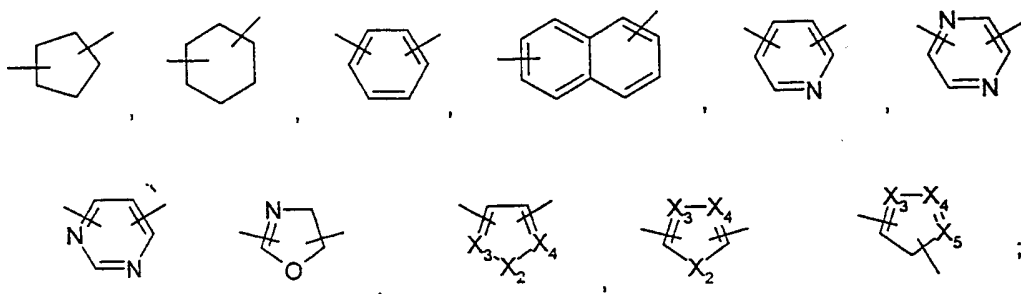
I-8	Фенил		3-Тиенил		1	NH ₂
I-9	3-Тиенил	3-Тиенил	-CH ₂ -	0	0	NH ₂
I-10	3-Тиенил	3-Тиенил	-CH ₂ -	0	0	NH(C ₃ H ₇)
I-11	3-Тиенил	3-Тиенил	-CH ₂ -	0	0	N(CH ₃) ₂
I-12	3-Тиенил	3-Тиенил	-CH ₂ -	0	0	N(CH ₂ CH ₃) ₂
I-13	3-Тиенил	3-Тиенил	-CH ₂ -	0	0	морфолино
I-14	3-Изотиазолил	3-Изотиазолил	-CH ₂ -	0	0	NH ₂
I-15	4-Тиазолил	4-Тиазолил	-CH ₂ -	0	0	NH ₂
I-16	2-Тиазолил	2-Тиазолил	-CH ₂ -	0	0	NH ₂
I-17	3-Изоксазолил	3-Изоксазолил	-CH ₂ -	0	0	NH ₂
I-18	4-Оксазолил	4-Оксазолил	-CH ₂ -	0	0	NH ₂
I-19	2-Оксазолил	2-Оксазолил	-CH ₂ -	0	0	NH ₂
I-20	4-Имидазолил	4-Имидазолил	-CH ₂ -	0	0	NH ₂
I-21	2-Имидазолил	2-Имидазолил	-CH ₂ -	0	0	NH ₂
I-22	Фенил	3-Тиенил	-CH ₂ -	0	0	NH ₂
I-23	2-Пиридил	2-Пиридил	-CH ₂ -	0	0	NH ₂
I-24	3-Пиридил	3-Пиридил	-CH ₂ -	0	0	NH ₂
I-25	4-Пиридил	4-Пиридил	-CH ₂ -	0	0	NH ₂
I-26	3-Тиенил	3-Тиенил	-CH ₂ -	0	0	NH(CH ₂) ₂ OH
I-27	3-Тиенил	3-Тиенил	-CH ₂ -	0	0	NH(CH ₂) ₂ N- пиперидил
I-28	3-Тиенил	3-Тиенил	-CH ₂ -	0	0	NH(CH ₂) ₂ N- морфолиноил
I-29	3-Тиенил	3-Тиенил	-CH ₂ -	0	0	NH(CH ₃)
I-30	3-Тиенил	3-Тиенил	-CH ₂ -	0	0	NH(CH ₂ -[2- пиридил])
I-31	3-Тиенил	3-Тиенил	-CH ₂ -	0	0	NH(CH ₂ -[3- пиридил])

I-32	3-Тиенил			0		NH(CH ₂ -[4-пиридил])
I-33	3-Тиенил	3-Тиенил	-CH ₂ -	0	0	
I-34	3-Тиенил	3-Тиенил	-CH ₂ -	0	0	
I-35	3-Тиенил	3-Тиенил		1	0	NH ₂
I-36	Фенил	3-Тиенил	-CH ₂ -	1	0	NH ₂
I-37	2-Тиазолил	Фенил	-CH ₂ -	0	0	NH ₂
I-38	2-Тиазолил	2-Тиенил	-CH ₂ -	0	0	NH ₂

В някои предпочитани аспекти, настоящото изобретение се отнася до съединения с формула (II) или (II-A), където $q=1$.

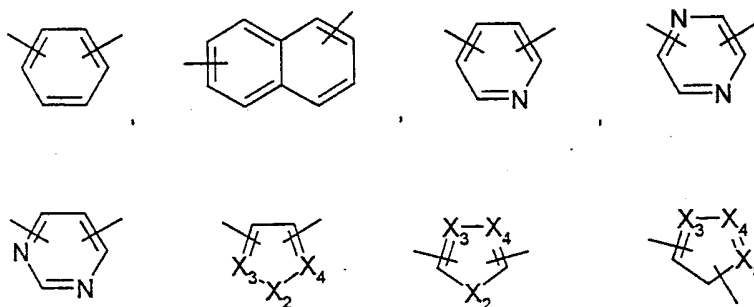
В друг аспект на формула (II-A), X е връзка, -CH₂CH₂-, кислороден атом, -N(CH₃)- или -CH=CH-, като за предпочитане, X е връзка.

В някои аспекти на формула (II-A), Y е кислороден атом, -S(O)_y-, -N(R₉)-, C₁-C₄ алкилен, -CR_{8A}=CR_{8B}-, -CH=CH-CH(R₉)-, -CH(R₉)-CH=CH-, -C≡C-,

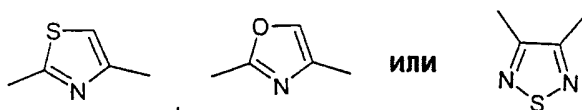


където X₂ е -CH₂-, кислороден атом, -S(O)_y- или -N(R₉)-; и всеки X₃, X₄ и X₅ независимо от другия да е избран между -CH- или азотен атом. В други

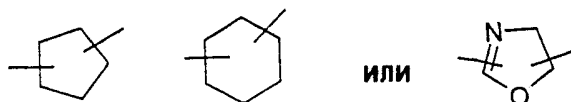
Y е кислороден атом, $-\text{S}(\text{O})_y-$ или $-\text{N}(\text{R}_8)-$. В друг предпочитан аспект, Y е C_1 - C_4 алкилен. В друг аспект, Y е $-\text{CR}_{8A}=\text{CR}_{8B}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}_8)-$, $-\text{CH}(\text{R}_8)-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{C}\equiv\text{C}-$. В някои предпочитани аспекти, Y е C_6 - C_{10} арилен или хетероарилен и се предпочита $m=0$ или 1 и $n=0$ или 1. Повече се предпочита, Y да е



където X_2 е $-\text{CH}_2-$, кислороден атом, $-\text{S}(\text{O})_y-$ или $-\text{N}(\text{R}_8)-$; и всеки X_3 , X_4 и X_5 независимо от другия да е избран между $-\text{CH}-$ или азотен атом. Най-много се предпочита, Y да е фенилен. В друг по-предпочитан аспект, Y е

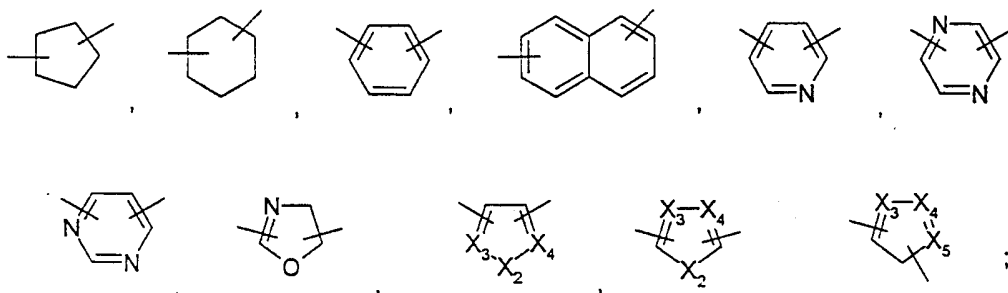


В други предпочитани аспекти, Y е C_3 - C_8 циклоалкилен или хетероцикличен. Предпочита се Y да е



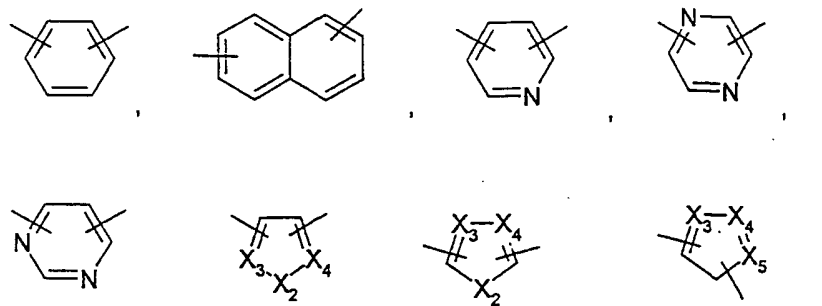
В други аспекти на формула (II-A), пръстените A и B, заедно с въглеродните атоми, към които са свързани, независимо един от друг са избрани между фенилен, тиенилен, изотиазолилен, пиридилен, оксазолилен, изоксазолилен, тиазолилен и имидазолилен. В предпочитан аспект, пръстен A е фенилен, а повече се предпочита, пръстените A и B да са фенилен. В друг предпочитан аспект, пръстените A и B са тиенилен и, повече се предпочита, пръстените A и B да са 2,3-тиенилен. В предпочитани

аспекти, $q=1$. В други предпочитани аспекти, пръстен А да е фенилен, а пръстен В да е 2,3-тиенилен. В други предпочитани аспекти, X е връзка, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, кислороден атом, $-\text{N}(\text{R}_8)-$ или $-\text{CH}=\text{CH}-$. В по-предпочитан аспект, Y е кислороден атом, $-\text{S}(\text{O})_Y-$, $-\text{N}(\text{R}_8)-$, C_1 - C_4 алкилен, $-\text{CR}_{8A}=\text{CR}_{8B}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}_8)-$, $-\text{CH}(\text{R}_8)-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$,

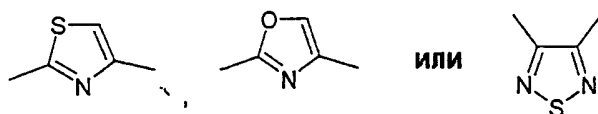


където X_2 е $-\text{CH}_2-$, кислороден атом, $-\text{S}(\text{O})_Y-$ или $-\text{N}(\text{R}_8)-$; и всеки X_3 , X_4 и X_5 независимо от другия да е избран между $-\text{CH}-$ или азотен атом. В други предпочитани аспекти, Y е кислороден атом, $-\text{S}(\text{O})_Y-$ или $-\text{N}(\text{R}_8)-$. В друг предпочитан аспект, Y е C_1 - C_4 алкилен. В друг аспект, Y е $-\text{CR}_{8A}=\text{CR}_{8B}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}_8)-$, $-\text{CH}(\text{R}_8)-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{C}\equiv\text{C}-$. В някои предпочитани аспекти, Y е C_6 - C_{10} арилен или хетероарилен и се предпочита $m=0$ или 1 и $n=0$ или 1.

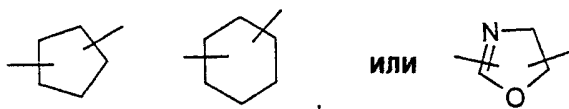
Повече се предпочита, Y да е



където X_2 е $-\text{CH}_2-$, кислороден атом, $-\text{S}(\text{O})_Y-$ или $-\text{N}(\text{R}_8)-$; и всеки X_3 , X_4 и X_5 независимо от другия да е избран между $-\text{CH}-$ или азотен атом. Най-много се предпочита, Y да е фенилен. В друг по-предпочитан аспект, Y е



В други предпочитани аспекти, Y е C_3-C_8 циклоалкилен или хетероциклически. Предпочита се Y да е



В особено предпочитан аспект, X е връзка и Y е $-CH_2-$, и $n=0$.

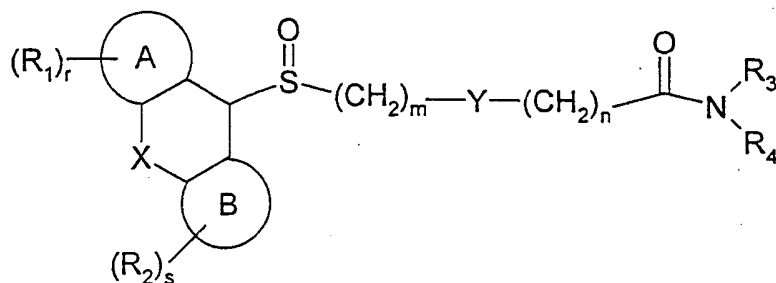
Предпочитани аспекти на формула (II) са съединения, в които пръстен A се избира между тиафен, изотиазол, фенил, пиридил, оксазол, изоксазол, тиазол и имидазол. Други предпочитани аспекти са тези, в които бензопръстенът и пръстенът A , независимо един от друг, са заместени.

Други предпочитани аспекти на формула (II) са дадени по-долу:

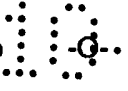
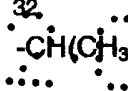
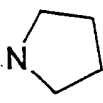
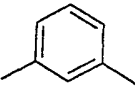
- 1) Съединения, в които A е бензо и X е връзка, т.е. $-(CH_2)_m-$, където $m=0$;
- 2) Съединения, в които A е бензо и X е кислороден атом;
- 3) Съединения, в които A е бензо и X е $-NCH_3$;
- 4) Съединения, в които A е бензо и X е серен атом; и
- 5) Съединения, в които R_3 и R_4 , заедно с азотния атом, с който са свързани, образуват морфолинов пръстен.

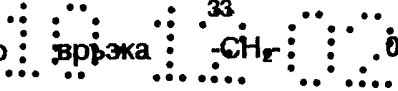
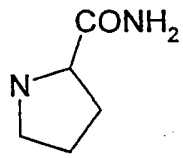
Особено предпочитан аспект на формула (II-A) се отнася до съединенията, представени в Таблица 2:

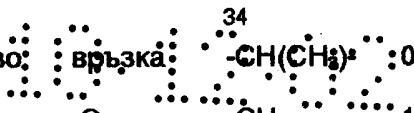
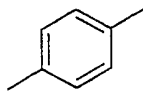
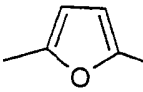
Таблица 2

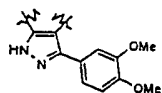


No.	A	B				n	NR ₃ R ₄
II-1	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	1	0	NH ₂
II-2	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	1	0	NMe ₂
II-3	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	1	1	NH ₂
II-4	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	1	0	NHCH(CH ₃)- -CONH ₂
II-5	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	1	0	морфолино
II-6	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	2	1	NH ₂
II-7	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	2	1	NMe ₂
II-8	Бензо	Бензо	връзка	-CH(CH ₃)-	1	0	NH ₂
II-9	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	0	0	NHCH(CH ₃)- -CONH ₂
II-10	Бензо	Бензо	връзка		1	0	NH ₂
II-11	Бензо	Бензо	връзка	-C(CH ₃) ₂ -	1	0	NH ₂
II-12	Бензо	Бензо	връзка		1	0	NH ₂
II-13	Бензо	Бензо	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -	1	0	NH ₂
II-14	Бензо	Бензо	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH(CH ₃)-	1	0	NH ₂
II-15	Бензо	Бензо	връзка		1	0	NH ₂
II-16	Бензо	Бензо	връзка		1	0	NH ₂
II-17	Бензо	Бензо	връзка		1	0	NMe ₂
II-18	Бензо	Бензо	-CH=CH-	-CH ₂ -	2	1	NH ₂
II-19	Бензо	Бензо	-CH=CH-	-CH(CH ₃) ₂ -	1	0	NH ₂
II-20	Бензо	Бензо	-O-	-CH ₂ -	2	1	NH ₂

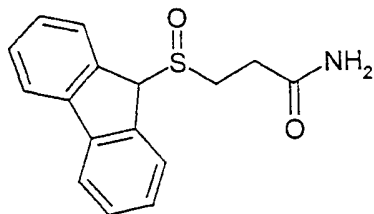
II-21	Бензо	Бензо			0	1	NH ₂
II-22	2,3-Тиено	2,3-Тиено	връзка	-CH ₂ -	0	0	NH ₂
II-23	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	0	0	NH ₂
II-24	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	0	0	NHCH(CH ₃)- -CONMe ₂
II-25	Бензо	Бензо	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -	0	0	NH ₂
II-26	Бензо	Бензо	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -	0	0	N(CH ₃) ₂
II-27	Бензо	Бензо	-O-	-CH ₂ -	0	0	NH ₂
II-28	Бензо	Бензо	-N(CH ₃)-	-CH ₂ -	0	0	NH ₂
II-29	Бензо	Бензо	-S-	-CH ₂ -	0	0	NH ₂
II-30	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	0	0	NH(CH ₃)
I-31	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	0	0	NH(CH ₂ CH ₂ - -NH[t-Boc])
I-32	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	0	0	NH(CH ₂ -[2- пиридил])
I-33	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	0	0	NH(CH ₂ -[3- пиридил])
I-34	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	0	0	NH(CH ₂ CH ₂ - -OH
I-35	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	0	0	N(CH ₃) ₂
I-36	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	0	0	
II-37	Бензо	Бензо	-CH=CH-	-CH ₂ -	0	0	NH ₂
I-38	Бензо	Бензо	връзка		1	0	N(CH ₃) ₂
I-39	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	0	0	NHOH

I-40	Бензо	Бензо	връзка		0	0	NHCH ₂ CONH ₂
I-41	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	0	0	NH(CH ₂) ₂ - -CONH ₂
I-42	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	0	0	NH(CH ₂) ₂ -F
I-43	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	0	0	NEt ₂
I-44	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	0	0	NH-(R)-CH- -(CH ₃)CONH ₂
I-45	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	0	0	NH-(R)-CH- -(CH ₃)C ₆ H ₅
I-46	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	0	0	NH-(S)-CH- -(CH ₃)CH ₂ OH
I-47	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	0	0	NH-(S)-CH- -(CH ₃)CO ₂ Me
I-48	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	0	0	NH-(S)-CH- -(CH ₃)CONH ₂
I-49	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	0	0	NH-(S)-CH- -(CH ₃)CONH ₂
I-50	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	0	0	NH-(S)-CH- (CH ₃)CONMe ₂
I-51	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	0	0	NH-(S)-CH- -(CH ₂ OH)- -CONH ₂
I-52	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	0	0	NH-(S)-CH- -[CH(OH)- -CH ₃]CONH ₂
I-53	Бензо	Бензо	връзка	-CH ₂ -	0	0	

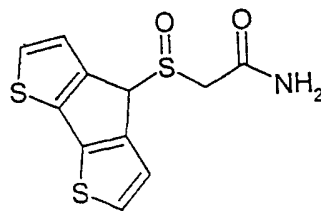
I-54	Бензо	Бензо	връзка		0	0	NH ₂
II-55	Бензо	Бензо	-O-	-CH ₂ -	1	0	NH ₂
II-56	Бензо	Бензо	-O-	-CH ₂ -	0	0	N(CH ₃) ₂
II-57	Бензо	Бензо	-O-	-CH ₂ -	0	0	NH-(S)-CH- -(CH ₃)CONH ₂
II-58	Бензо	Бензо	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	0	0	NH ₂
II-59	Бензо	Бензо	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH(CH ₃)-	1	0	NH ₂
I-60	Бензо	Бензо	връзка		0	0	NH ₂
II-61	Бензо	Бензо	-CH=CH-	-CH(CH ₃)-	1	0	NH ₂
II-62	Бензо	Бензо	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -	1	0	NHCH- -(CH ₃)CONH ₂
II-63	Бензо	Бензо	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -	1	0	морфолино
I-64	Бензо	Бензо	връзка		1	0	NH ₂
II-65	Бензо	Бензо	връзка	-CH=CH-	0	0	NH ₂
II-66		Бензо	връзка	-CH ₂ -	0	0	NH ₂



Например, съединенията II-1 и II-22 са със следните структури:



II-1



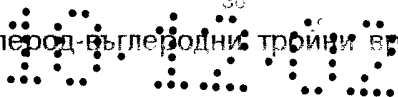
II-22

Използваният в настоящото изобретение термин "алкил" се отнася до заместена или незаместена, разклонена или правоверижна въглеродна верига, съставена от 1 до 8 въглеродни атома, която се получава при отделяне на един водороден атом. В някои предпочитани аспекти, алкиловата група съдържа от 1 до 6 въглеродни атома. В други предпочитани аспекти, алкиловата група съдържа от 1 до 4 въглеродни атома. Означение, като "C₁-C₄алкил", се отнася до алкилов радикал, съдържащ от 1 до 4 въглеродни атома. Примерите включват метил, етил, n-пропил, изопропил, n-бутил, изобутил, sec-бутил, t-бутил, пентил, 2-метилпентил, хексил, 2-метилхексил, 2,3-диметилхексил, хептил, октил и т.н.

Използваният в настоящото изобретение термин "нисш алкил" се отнася до от C₁ до C₆ наситен правоверижен, разклонен или цикличен въглерод, който може да е заместен. Нисшите алкилови групи включват, но без да е ограничение, метил, етил, n-пропил, изопропил, n-бутил, изобутил, t-бутил, n-пентил, циклопентил, изопентил, неопентил, n-хексил, изохексил, циклохексил, 3-метилпентил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил и други.

Използваният в настоящото изобретение термин "алкенил" се отнася до заместена или незаместена, разклонена или правоверижна въглеродна верига, съставена от 2 до 8 въглеродни атома, включваща една или повече въглерод-въглеродни двойни връзки в коя да е стабилна точка по веригата, която се получава при отделяне на един водороден атом. Означение, като "C₂-C₈алкенил", се отнася до алкенилов радикал, съдържащ от 2 до 8 въглеродни атома. Примерите включват етенил, пропенил, изопропенил, 2,4-пентадиенил и т.н.

Използваният в настоящото изобретение термин "алкинил" се отнася до заместена или незаместена, разклонена или правоверижна въглеродна верига, съставена от 2 до 8 въглеродни атома, включваща



една или повече въглерод-въглеродни тройни връзки в коя да е стабилна точка по веригата, която се получава при отделяне на един водороден атом. Означение, като "C₂-C₈алкинил", се отнася до алкинилов радикал, съдържащ от 2 до 8 въглеродни атома. Примерите включват етинил, пропинил, изопропинил, 3,5-хексадиинил и т.н.

Използваният в настоящото изобретение термин "карбоцикъл" или "карбоцикличен" се отнася до заместен или незаместен, стабилен моноцикличен или бицикличен въглеводороден пръстен, който е наситен, частично ненаситен или ненаситен, и съдържа от 3 до 10 въглеродни атома. Следователно, карбоцикличната група може да бъде ароматна или неароматна. Връзките, свързващи ендацикличните въглеродни атоми на карбоцикличната група, могат да бъдат единични, двойни, тройни или част от кондензирана ароматна част. Карбоциклите включват "циклоалкилови" и "арилови" съединения, които са дефинирани в настоящото изобретение.

Използваният в настоящото изобретение термин "циклоалкил" се отнася до заместен или незаместен въглеводороден пръстен, съдържащ от 3 до 7 въглеродни атома, получен след отделяне на един водороден атом. Означение, като "C₃-C₇циклоалкил", се отнася до циклоалкилов радикал, съдържащ от 3 до 7 въглеродни атома. Примерите включват циклопропил, циклопентил, циклохексил, циклохептил и т.н.

Използваният в настоящото изобретение термин "хетероцикъл" или "хетероцикличен" се отнася до заместен или незаместен, наситен, частично ненаситен или ненаситен, стабилен, от 3- до 10-членен моноцикличен или бицикличен пръстен, в който поне един член на пръстена е хетероатом. Следователно, хетероцикличната група може да бъде ароматна или неароматна. Обикновено хетероатомите включват, но без да е ограничение, кислороден, азотен, серен, селенов и фосфорен атом. Предпочитани хетероатоми са кислород, азот и сяра. Азотните и серните атоми могат да бъдат окислени, а азотният атом може да бъде заместен в неароматните



пръстени. Връзките, свързващи ендоециклическите атоми на хетероциклическата група, могат да бъдат единични, двойни, тройни или част от кондензирана ароматна част. Хетероциклическите включват "хетероциклилови" и "хетероарилови" съединения, които са дефинирани в настоящото изобретение.

Използваният в настоящото изобретение термин "хетероциклил" се отнася до заместен или незаместен, наситен или частично ненаситен, стабилен, от 3- до 7-членен хетероцикличесен пръстен, който се получава след отделяне на един водороден атом. Примерите включват епоксипропил, пиролидинил, пирозолидинил, пиперидил, пиранил, оксазолинил, морфолин, морфолинил, пиперазинил и т.н.

Примерите за хетероцикли включват, но без да е ограничение, 2-пирролидинил, 2Н-пирролил, 4-пиперидинил, 6Н-1,2,5-тиадиазинил, 2Н,6Н-1,5,2-дитиазинил, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, изоксазолил, морфолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, пиперазинил, пиперидинил, птеридинил, пиперидонил, 4-пиперидинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пирозолидинил, пирозолинил, пирозолил, пиридазинил, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пиролидинил, пиролинил, пиролил, тетраhydroфуранил, 6Н-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и тетразол. Подходящи хетероцикли са описани и в *The Handbook of Chemistry and Physics*, 76th Edition, CRC Press, Inc., 1995-1996, pages 2-25 to 2-26, даден в настоящото изобретение за сравнение.

Предпочитаните хетероциклически групи, образувани с участие на азотен атом, включват, но без да е ограничение, пиролидинил, пиперидинил, пиперидино, морфолинил, морфолино, тиоморфолино, N-метилпиперазинил,

индолил, изоиндолил, имидазол, имидазолин, оксазол, триазол, тиазолин, тиазол, изотиазол, тиадиазоли, триазини, изоксазол, оксиндол, индоксил, пиразол, пиразолон, пиримидин, пиразин, хинолин, изохинолин и тетразолови групи.

Предпочитаните хетероциклични групи, образувани с участие на кислороден атом, включват, но без да е ограничение, фуран, тетраhydroфуран, пиран, бензофурани, изобензофурани и тетраhydroпиранови групи.

Предпочитаните хетероциклични групи, образувани с участие на серен атом, включват, но без да е ограничение, тиофен, тианафтен, тетраhydroтиофен, тетраhydroтиапиран и бензотиофени.

Предпочитаните ароматни хетероциклични групи включват, но без да е ограничение, пиридил, пиримидил, пиролил, фурил, тиенил, имидазолил, триазолил, тетразолил, хинолил, изохинолил, бензоимидазолил, тиазолил, пиразолил и бензотиазолилови групи.

Използваният в настоящото изобретение термин "заместен" се отнася до заменяне на един или повече водородни атоми на дадена група с подбрана група, наричана "заместител" в настоящото изобретение, при условие, че не се надвишава валентността на заменения атом и, че при заместването се получава стабилно съединение. Заместената група притежава от 1 до 5, за предпочитане, от 1 до 3, и повече се предпочита, един независимо подбран заместител. Предпочитаните заместители включват, но без да е ограничение, флуор, хлор, бром, йод, хидроксид, OR, амино, NR₂, NHOH, нитро, циано, трифлуорметил, CF₂CF₃, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₁-C₆алкокси, C₂-C₇циклоалкил, хетероциклил, C₆-C₁₀арил, хетероарил, арилалкил, C(=O)R, COOH, CO₂R, OC(=O)R, C(=O)NRR', NRC(=O)R', NRCO₂R', OC(=O)NRR', -NRC(=O)NRR', -NRC(=S)NRR' и SO₂NRR', където R и R' независимо един от друг са водород, C₁-C₆алкил или C₆-C₁₀арил.

Използваният в настоящото изобретение термин "арил" се отнася до заместен или незаместен ароматен карбоцикличесен пръстен, състоящ се от 6 до 10 въглеродни атоми, който се образува след отделяне на един водороден атом. Примерите включват фенил, нафтил, инденил и т.н.

Използваният в настоящото изобретение термин "хетероарил" се отнася до заместен или незаместен от 5- до 10-членен ароматен хетероцикличесен пръстен, който се образува след отделяне на един водороден атом. Примерите включват пиролил, пиридил, пиримидинил, пиазинил, тетразолил, индолил, хиолинил, пуринил, имидазолил, тиенил, тиазолил, бензотиазолил, фуранил, бензофуранил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, триазолил, тетразолил, изохиолил, бензотиенил, изобензофурил, пиазолил, карбазолил, бензимидазолил, изоксазолил и т.н.

Използваният в настоящото изобретение термин "алкилен" се отнася до заместен или незаместен, разклонен или правовержен въглеродород, съставен от 1 до 8 въглеродни атома, който се получава при отделяне на два водородни атома. Означение, като "C₁-C₄алкилен", се отнася до алкиленов радикал, съдържащ от 1 до 4 въглеродни атома. Примерите включват метилен (-CH₂-), пропилиден (CH₃CH₂CH=), 1,2-егандиил (-CH₂CH₂-) и т.н.

Използваният в настоящото изобретение термин "циклоалкилен" се отнася до заместен или незаместен, карбоцикличесен пръстен, съставен от 3 до 8 въглеродни атома, който се получава при отделяне на два водородни атома. Означение, като "C₃-C₈циклоалкилен", се отнася до циклоалкиленов радикал, съдържащ от 3 до 8 въглеродни атома. Примерите включват циклопропилен (-C₃H₄-), циклопентилен (-C₅H₈-), циклохексилен (-C₆H₁₀-) и т.н.

Използваният в настоящото изобретение термин "хетероциклилен" се отнася до заместен или незаместен, наситен или частично ненаситен, стабилен от 3- до 7-членен хетероцикличесен пръстен, който се получава при отделяне на два водородни атома. Примерите включват епоксietiлен,

49

пиролидилен, пиразолидинилен, пиперидилен, пиранилен, морфолинилен и т.н.

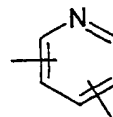
Използваният в настоящото изобретение термин “арилен” се отнася до заместен или незаместен ароматен карбоциклически пръстен, състоящ се от 6 до 10 въглеродни атома, който се образува след отделяне на два водородни атома. Примерите включват фенилен ($-C_6H_4-$), нафтилен ($-C_{10}H_6-$) и т.н. “Фениленовата” група има следната структура:



Използваният в настоящото изобретение термин “хетероарилен” се отнася до заместен или незаместен от 5- до 10-членен ароматен хетероциклически пръстен, който се образува след отделяне на два водородни атома. Примерите включват хетероариленовите групи, които съответстват на съответните хетероарилови съединения, описани по-горе, и, в частност, включват тиенилен ($-C_4H_2S-$), пиридилен ($-C_5H_3N-$), пиримидинилен ($-C_3H_2N_2-$), хинолинилен ($-C_9H_5N-$), тиазолилен ($-C_3HNS-$) и т.н. “Тиениленовата” група има следната структура:



“Пиридиленовата” група има следната структура:



Използваният в настоящото изобретение термин “алкокси” се отнася до кислороден радикал, заместен с алкилова група. За предпочитане е, алкоксигрупата да съдържа от 1 до 6 въглеродни атома. Означение, като “ C_1 - C_4 алкокси”, се отнася до алкокси, съдържащ от 1 до 4 въглеродни атома. Примерите включват метокси, етокси, n-пропокси, изопропокси, n-бутокси, изобутокси, зес-бутокси, t-бутокси и т.н.

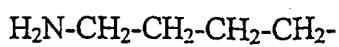
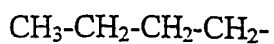
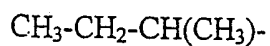
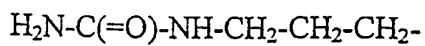
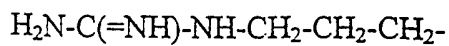
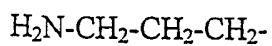
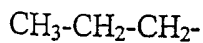
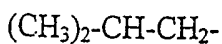
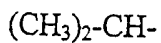
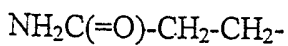
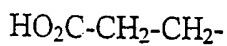
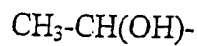
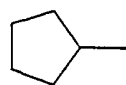
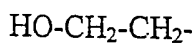
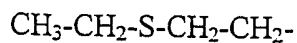
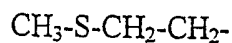
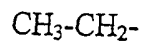
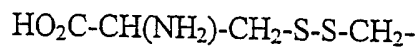
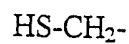
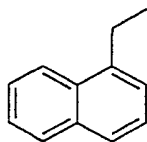
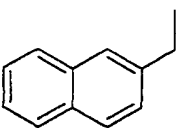
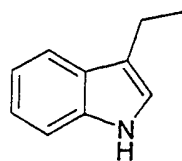
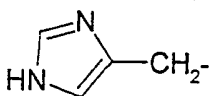
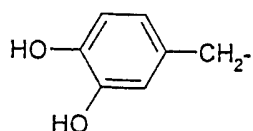
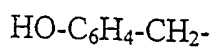
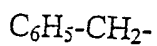
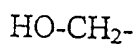
Използваният в настоящото изобретение термин “арилалкил” се отнася до арил-заместена алкилова група и включва бензил, бромбензил, дифенилметил, трифенилметил, фенилетил, дифенилетил и т.н.

Използваният в настоящото изобретение термин "C₅-C₇ монозахарид" се отнася до прости захари с формула (CH₂O)_n, в която n=5-7. Монозахаридите могат да представляват правоверижни или пръстенни системи и могат да включват захарозно звено с формула -CH(OH)-C(=O)-. Примерите включват еритроза, треоза, рибоза, арабиноза, ксилоза, ликсоза, алоза, алтроза, глюкоза, маноза, гулоза, идоза, галактоза, талоза, еритулоза, рибулоза, ксиулоза, психоза, фруктоза, сорбоза, тагатоза, еритропентулоза, треопентулоза, глицеротетрулоза, глюкopiраноза, фруктофураноза и т.н.

Използваният в настоящото изобретение термин "аминокиселина" се отнася до молекула, съдържаща както аминогрупа, така и карбоксилна група. Примерите за аминокиселини включват α-амино-, β-амино- и γ-аминокиселини. α-Аминокиселините имат обща формула HOOC-CH(странична верига)-NH₂. Аминокиселините могат да бъдат в тяхната D, L или рацемична конфигурация. Аминокиселините включват природни и неприродни остатъци. Природните аминокиселини включват стандартните 20 α-аминокиселини, намерени в протеините, като глицин, серин, тирозин, пролин, хистидин, глутамин и т.н. Природните аминокиселини могат да включват, също така, не-α-аминокиселини (като β-аланин, γ-аминобутирова киселина, хомоцистеин и т.н.), редки аминокиселини (като 4-хидроксипролин, 5-хидроксилизин, 3-метилхистидин и т.н.) и не-протеинови аминокиселини (като цитрулин, орнитин, канаванин и т.н.). Неприродните аминокиселини са известни на специалистите и включват аналози на природни аминокиселини. Виж Lehninger, A.L., *Biochemistry*, 2nd ed.; Worth Publishers: New York, 1975; 71-77, даден в настоящото изобретение за сравнение. Неприродните аминокиселини включват, също така, α-аминокиселини, в които страничните вериги са заменени със синтетични производни. Примерни странични вериги на природни и неприродни α-аминокиселини са показани в Таблица А.

10.10.00

Таблица А



Използваният в настоящото изобретение термин "пациент" се отнася до топлокръвно животно, като бозайник, за предпочитане, човек, или дете, което страда от или е предразположено към една или повече от описаните в настоящото изобретение болести или болестни състояния.

Използваният в настоящото изобретение термин "терапевтично ефективно количество" се отнася до количество съединение, съгласно настоящото изобретение, което е ефективно при облекчаване, елиминиране, лечение или контролиране на симптомите на описаните в настоящото изобретение болести или болестни състояния. Терминът "контролиране" се отнася до всички процеси, които могат да бъдат забавени, прекъснати, блокирани или прекратени при развитие на описаните в настоящото изобретение болести или болестни състояния, но не е необходимо да осигурява тотално елиминиране на всички симптоми на болестта или болестното състояние, като включва профилактично лечение.

Използваният в настоящото изобретение термин "фармацевтично приемлив" се отнася до тези съединения, материали, състави и/или дозични форми, които са обект на медицинското законодателство, подходящи за контакт с тъканите на човека и животните без прекомерна токсичност, дразнение, алергична реакция или други проблемни усложнения, съизмерими със съотношението полза/риск.

Използваният в настоящото изобретение термин "фармацевтично приемливи соли" се отнася до производни на съединенията, съгласно настоящото изобретение, при които изходното съединение се модифицира до получаване на негова киселинна или базична сол. Фармацевтично приемливите соли включват получените конвенционални нетоксични соли или кватернерни амониеви соли на изходното съединение, например, от нетоксични неорганични или органични киселини. Например, тези конвенционални нетоксични соли включват такива, получени от неорганични киселини, като солна, сярна, сулфаминова, фосфорна, азотна и други, и

соли, получени от органични киселини, като оцетна, пропионова, сукцинова, винена, лимонена, глутаминова, бензоена, салицилова, толуенсулфонова, оксалова и др.

Фармацевтично приемливите соли, съгласно настоящото изобретение, могат да бъдат синтезирани от изходно съединение, което съдържа базична или киселинна част, по конвенционални химични методи. Най-общо, тези соли могат да бъдат получени при взаимодействие на свободна киселинна или базична форма на тези съединения със стехиометрично количество подходяща база или киселина във вода или в органичен разтворител, или в смес на двете. Най-общо, предпочита се неводна среда, като етер, етилацетат, етанол, изопропанол или ацетонитрил. Списък на подходящите соли се намира в *Lemington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, даден в настоящото изобретение за сравнение.

Използваният в настоящото изобретение термин "прекурсор" се отнася до ковалентно свързани носители, които освобождават активното лекарство, съгласно съединенията, съгласно настоящото изобретение, *in vivo*, когато такъв прекурсор се администрира върху бозайник. Тъй като прекурсорите са известни, че подобряват редица желани качества на фармацевтичните средства (например, разтворимост, бионаличност, преработваемост и т.н.), съединенията, съгласно настоящото изобретение, могат да бъдат получени в прекурсорна форма. Следователно, настоящото изобретение се отнася до прекурсори на съединенията, съгласно настоящото изобретение, до състави, които ги съдържат и до методи за тяхното доставяне. Прекурсорите на съединенията, съгласно настоящото изобретение, могат да бъдат получени при модифициране на присъстващите в съединението функционални групи по такъв начин, че модификатите да се задържат здраво, или по рутинен начин, или *in vivo*, към изходното съединение. Следователно, прекурсорите включват, например,

соединенията, съгласно настоящото изобретение, в които хидроксилна, amino или карбоксилна група се свързва с друга група така, че, когато прекурсорът се администрира в бозайника, да се разцепи до получаване, съответно, на свободна хидроксилна, свободна amino или карбонова киселина. Примерите включват, но без да е ограничение, ацетат, формиат и бензоат на алкохолни и аминогрупи; и алкилови, циклоалкилови, арилови и алкиларилови естери, като метил, етил, циклопропил, фенил, бензил и фенетилови естери, и т.н.

Настоящото изобретение се отнася до метод за лечение на болести и болестни състояния при пациент, който се нуждае от администриране върху споменатия пациент на терапевтично ефективно количество съединение с формула (I), (I-A), (II) или (II-A). Например, съединенията с формула (I), (I-A), (II) или (II-A) могат да бъдат използвани при лечение на сънливост, особено сънливост, свързана с нарколепсия, за подпомагане на бдителността, лечение на болестта на Parkinson, на церебрална исхемия, при удар, нарушено дишане при сън, нарушения в храненето, за предпочитане, при нарушения в храненето, свързани с болест, в частност, когато болестта е *anorexia nervosa*, за стимулиране на апетита и повишаване на телното, лечение на хиперактивно нарушение на недостатъчно внимание ("ADHD"), подобряване на функциите при нарушения, свързани с хипофункционалност на церебралния кортекс, включваща, но без да е ограничение, депресия, шизофрения, умора, по-специално, умора, свързана с неврологична болест, като множествена склероза, синдром на хронична умора и подобряване на когнитивната дисфункция.

Идентифицирането на такива пациенти, които имат нужда от лечение на описаните в настоящото изобретение болести и болестни състояния, може да се извърши от специалистите в областта. Един специалист по болнично лечение може лесно да идентифицира, при използване на

клинични тестове, изследване на физиката и медицинска/фамилна обремененост, тези пациенти, които се нуждаят от такова лечение.

Терапевтично ефективното количество може лесно да бъде определено от диагностик, специалист в областта, при прилагане на конвенционални методи и при обработване на резултатите, получени при аналогични обстоятелства. При определяне на терапевтично ефективното количество, диагностикът трябва да отчита редица фактори, включващи, но без да е ограничение, вида на пациента, неговите размери, възраст и общо здравословно състояние; включеното специфично заболяване; степента на включване или тежестта на заболяването; реакцията на отделния пациент; администрираното съединение; начина на администриране; бионаличната характеристика на администрирания състав; избрания дозичен режим; прилагане на съпътстващо лечение; и други свързани обстоятелства.

Количеството съединение с формула (I), (I-A), (II) или (II-A), с което трябва да се постигне желан биологичен ефект, варира в зависимост от редица фактори, включващи дозиране на администрираното лекарство, химичните характеристики (например, хидрофобност) на използваните съединения, силата на съединенията, вида на болестта, болестното състояние на пациента и начина на администриране. Най-общо, съединенията, съгласно настоящото изобретение, могат да се прилагат във воден физиологичен буферен разтвор, съдържащ от около 0.1 до 10% тегл./об. Съединение за парентерално администриране. Обикновено границите на дозата са от около 1 $\mu\text{g/kg}$ до около 1 g/kg телесно тегло дневно, предпочитаните граници на дозата са от около 0.01 mg/kg до 100 mg/kg телесно тегло дневно. Предпочитаната дневна доза за възрастни хора включва около 25, 50, 100 и 200 mg и еквивалентна доза за дете. Предпочитаната доза лекарство, която се администрира, зависи от такива променливи, като вида и степента на развитие на болестта или нарушението, общия здравословен статус на отделния пациент,

относителната биологична ефективност на избраното съединение и смесване с ексципиент, и начина на администриране.

Съединенията, съгласно настоящото изобретение, могат да бъдат администрирани по форма на единични дози, като терминът "единична доза" означава еднократна доза, която може да бъде администрирана върху пациента и, която може лесно да се съхранява и пакетира, оставяйки физично и химично стабилна единична доза, включваща или самото активно съединение, или фармацевтично приемлив състав, който го съдържа. Следователно, обикновено дневната доза варира от около 0.1 до 100 mg/kg телесно тегло. Най-общо, единичните дози за хора са от около 0.1 mg до около 1000 mg дневно. Предпочита се, единичната доза да е от около 1 до около 500 mg, администрирана от един до четири пъти дневно, като даже повече се предпочита, от около 10 до около 300 mg, администрирана два пъти дневно. При описание на ефективната доза, предпочита се единична орална доза, която е необходимо да достигне ниво в кръвния серум от около 0.05 до 20 µg/ml, като повече се предпочита, от около 1 до около 20 µg/ml за пациент.

Съединенията, съгласно настоящото изобретение, могат да бъдат включени във фармацевтични състави при смесване с един или повече фармацевтично приемливи ексципиента. Тези състави могат да бъдат получени за приложение при орално администриране, по-специално под формата на таблетки или капсули; или при парентерално администриране, по-специално, под формата на течни разтвори, суспензии или емулсии; или при интранасално администриране, по-специално, под формата на прахове, капки за нос или аерозоли; или при дермално администриране, например, локално или през трансдермални пластири.

Съставите могат удобно да бъдат администрирани под форма на единична доза и могат да бъдат получени по известни на фармацевтите методи, например, както е описано в *Remington: The Science and Practice of*

Pharmacy, 20th ed., Gennaro, A.P., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000. Като част от състава могат да бъдат включени фармацевтично съвместими свързващи агенти и/или добавки. Оралните състави обикновено включват инертен разреждащ носител или годеен за ядене носител.

Таблетките, хапчетата, праховете, капсулите и др. могат да включват един или повече от следните ингредиенты или съединения с подобна природа: свързващо вещество, като микрокристална целулоза или смола трагакант, разредител, като нишесте или лактоза; дизинтегранти, като нишесте или целулозни производни; лубрикант, като магнезиев стеарат; омекчители, като колоиден силициев двуокис; подсладител, като сукроза или захарин; или ароматизатор, като мента или метилсалицилат. Капсулите могат да бъдат под формата на твърда капсула или мека капсула, която обикновено се изработва от смеси на желатин с пластификатори, като нишесте. Още повече, дозичните единични форми могат да включват различни други вещества, които променят физичната форма на дозичната единица, например, покрития от захар, шеллак или вещества, отделящи се в стомаха. Другите орални дозични форми сироп или еликсир могат да съдържат подсладители, консерванти, багрила, оцветители и ароматизатори. Още повече, активните съединения могат да бъдат включени в бързоразтворими, състави или смеси с модифицирано или състави със задържано освобождаване, като такива състави със задържано освобождаване са, за предпочитане, бимодални.

Предпочитаните състави включват фармацевтични състави, в които съединение, съгласно настоящото изобретение, влиза в състав за орално или парентерално администриране, или повече се предпочитат такива, в които съединение, съгласно настоящото изобретение, влиза в състав за таблетка. Предпочитаните таблетки съдържат лактоза, царевично нишесте, магнезиев силикат, натриева кроскармелоза, повидон, магнезиев стеарат, или талк във всевъзможни комбинации. Също така, аспект на настоящото

изобретение е това, че съединение, съгласно настоящото изобретение, може да бъде въведено в хранителен продукт или течност.

Течните състави за администриране включват стерилни водни или неводни разтвори, суспензии и емулсии. Течните състави могат да включват, също така, свързващи вещества, буфери, консерванти, хелатори, подсладители, ароматизатори, оцветители и др. Неводните разтворители включват алкохоли, пропиленгликол, полиетиленгликол, растителни масла, като зехтин, и органични естери, като етилолеат. Водните носители включват смеси на алкохоли с вода, буферирана среда и салин. По-специално, полезен ексципиент за контролиране на освобождаването на активните съединения могат да бъдат биосъвместимите, биоразградими лактидни полимери, лактид-гликолиден съполимер или съполимерите на полиоксиетилен и полиоксипропилен. Интравенозните среди могат да включват течни и хранителни пълнители, електролити, като тези на база декстроза на Ringer и др. Други потенциално ефикасни парентерални системи за тези съединения включват частици на етилен-винилацетатен съполимер, осмотични помпи, имплантируеми инфузионни системи и липозоми.

Алтернативните начини на администриране включват състави за инхалации, които включват сух прах, аерозол или капки. Те могат да бъдат водни разтвори, включващи, например, полиоксиетилен-9-лаурилов етер, гликохолат и деоксихолат или маслени разтвори за администриране под формата на капки за нос, или като гел за прилагане в носа. Съставите за букално администриране включват, например, дражета или пастили, като могат да включват и ароматизирана база, като сукроза или акация, и други ексципиенти, като гликохолат. Съставите, подходящи за ректално администриране са, за предпочитане, под формата на свещички с твърд базичен носител, като какаово масло, и могат да включват салицилат. Съставите, подходящи за локално приложение върху кожата, за

предпочитане, са под формата на мехлем, крем, лосион, паста, гел, спрей, аерозол или масло. Носителите, които могат да бъдат използвани, включват petroleum jelly, ланолин, полиетиленгликоли, алкохоли или техни смеси. Съставите, подходящи за трансдермално администриране, могат да бъдат под формата на отделни пластири и могат да бъдат липофилни емулсии или буферирани водни разтвори, разтворени и/или диспергирани в полимер или адхезив.

Съставите, съгласно настоящото изобретение, могат да се прилагат като единствен активен ингредиент във фармацевтичен състав. Или пък, могат да се използват в комбинация или смесени с други фармацевтични средства, свързани с други болестни състояния. По-специално, съединенията с формула (I), (I-A), (II) или (II-A) могат да бъдат смесени с вещества, които са полезни при лечение на понижена познавателна способност, свързани с различни болестни състояния, включващи, но без да е ограничение, възраст, травма, стрес или временно подобрение, дължащо се на химичен дисбаланс или токсичност, хиперсомния, депресия, болест на Alzheimer, деменции, включващи телесна деменция на Lewy, васкуларна деменция и деменция на Binswanger, шизофрения и други. Следователно, настоящото изобретение се отнася до смеси на съединенията, съгласно настоящото изобретение, с аналози на ебурнан, хетероциклични подбудители на тирозинхидроксилазата, 3,4-дифенилхромани, такринови метаболити, азациклични съединения, полиаминни съединения или тиамин; неантихолинергични антидепресанти, като бензодиазепини, алифатни фенотиазини, като хлорпромазин; пиперидини, като тиоридазин, пиперазини, като трифлуоперазин, флуфеназин и перфеназин; дибензоксазепини, като локсапин; дихидроиндолони, като молиндон, тиоксанти, като тиотиксен; бутирофенони, като халоперидол; дифенилбутирилпиперидини, като пимозид; дибензодиазепин, като клозапин; бензизоксазол, като рисперидон; тиенобензодиазепин, като

оланзапин; дибензотиазепин, като хетиафин; имидазолидинон, като сертиндол; бензизотиазолилпиперазин, като ципразидон и др.

Синтез

Съединенията, съгласно настоящото изобретение, могат да бъдат получени по редица начини, известни на специалистите в областта. Съединенията могат да бъдат синтезирани, например, по описаните по-долу методи или техни видоизменения по преценка на специалиста. Подходящите изменения и замествания могат лесно да бъдат постигнати, познавайки научната литература.

Преценено е, че съединенията, съгласно настоящото изобретение, могат да съдържат един или повече асиметрично заместени въглеродни атоми и могат да бъдат изолирани в оптично активни или рацемични форми. Следователно, могат да бъдат получени всички хирални, диастереоизомерни, рацемични форми и всички геометрични изомерни форми на структурата, освен ако не е показана специфична стереохимия или изомерна форма. На специалистите е известно как да получават и изолират такива оптично активни форми. Например, смеси на стереоизомери могат да бъдат разделени по стандартни методи, включващи, но без да е ограничение, разделяне на рацемични форми, нормално, с обръщане на фазата и хирална хроматография, получаване на желана сол, прекристализация и други, или посредством хирален синтез от хирални изходни вещества, или посредством насочен синтез към хирални центрове.

Както лесно може да се разбере, функционалните групи, съществуващи в съединенията, съгласно настоящото изобретение, през време на синтеза могат да съдържат защитаващи групи. Например, аминокиселинните заместители в страничната верига на съединенията с формула (I), (I-A), (II) или (II-A) могат да бъдат заместени със защитаващи

групи, като бензилоксикарбонилни и *tert*-бутоксикарбонилни групи. Защитаващите групи са известни сами по себе си като химични функционални групи, които могат селективно да се присъединяват към и отделят от функционалности, като хидроксилни групи или карбоксилни групи. Тези групи придават инертност на тези функционалности в химичното съединение към условията на химично взаимодействие, на което е подложено съединението. Редица защитаващи групи могат да бъдат използвани в настоящото изобретение. Предпочитаните защитаващи групи включват бензилоксикарбонилова група ("Cbz"), *tert*-бутоксикарбонилова група ("Boc") и тосил(*p*-толуенсулфонилова група ("Tos"). Други предпочитани защитаващи групи, съгласно настоящото изобретение, могат да бъдат намерени в Green, T.W., Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Ed., Wiley & Sons, 1991.

Съединенията, съгласно настоящото изобретение, могат да бъдат получени, както е показано на следващите схеми. Реактивите и изходните вещества са търговски продукти или лесно се синтезират по известни на специалистите методи. Всички заместители, ако не е изрично упоменато друго, са както са дефинирани по-горе.

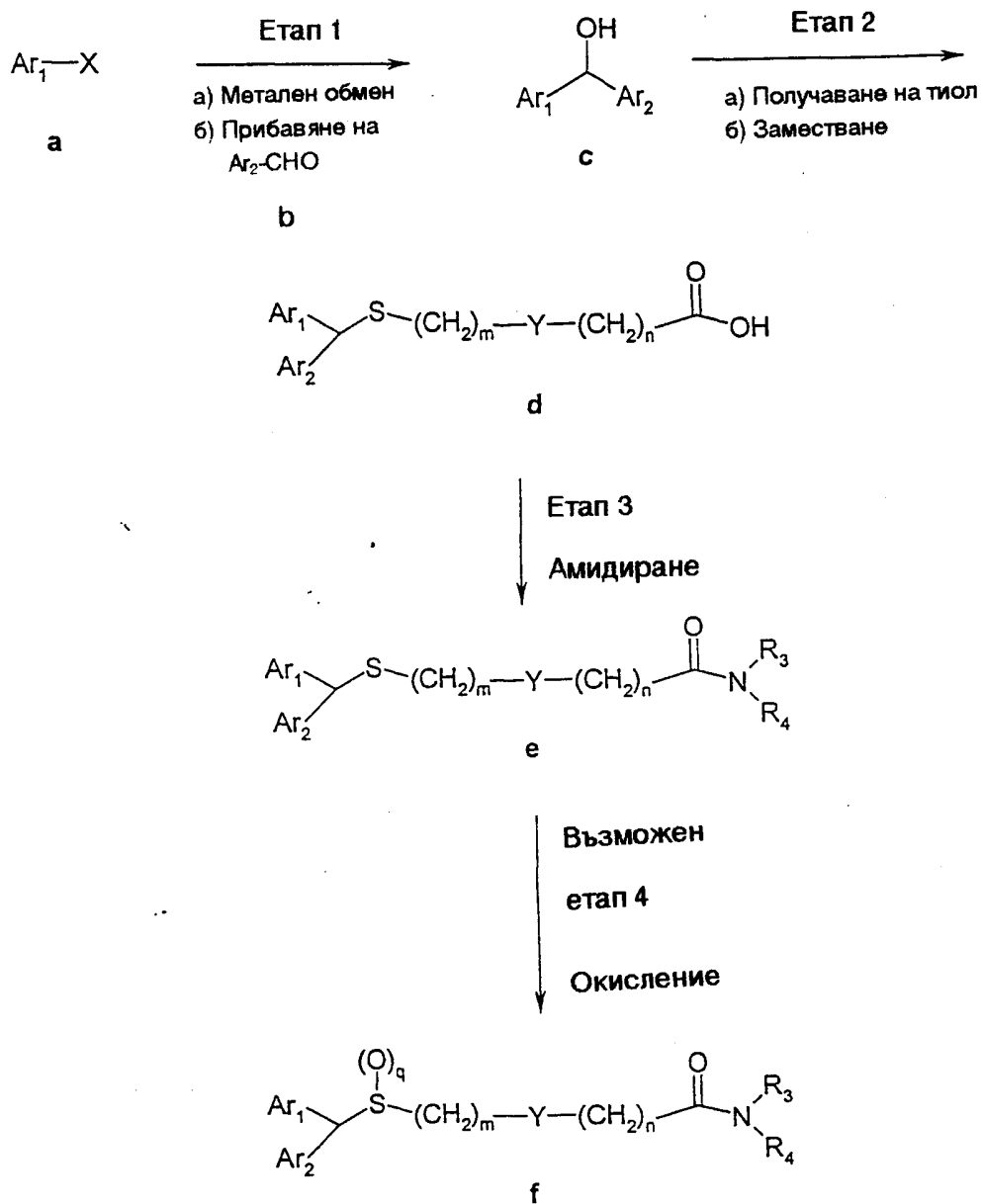
На Схема А е представен общ синтетичен метод за получаване на съединенията с формула (I), в която $Y = -C(R_1)(R_2)$ и $m, n = 0$, или на съединенията с формула (I-A).

Схема А, Етап 1: Синтез на съединения с обща структура с:

При етап 1a, подходящият арилхалогенид **a** се подлага на металообменна реакция с органометално съединение до получаване на съответното металоарилово съединение. Например, подходящо халоароматно или халохетероароматно съединение (съединение **a**) взаимодейства с подходящо алкиллитиево съединение в апротен разтворител при температура -78°C . Подходящо халоароматно или

халохетероароматно съединение е такова съединение, в което Ar_1 е, както е дефиниран в крайния продукт. Подходящо алкиллитиево съединение е такова съединение, което осъществява обмена метал-халоген.

Схема А



При етап 1b, подходящ ариалдехид *b* се прибавя към предварително полученото металоарилово съединение до получаване на желан диариллов алкохол *c*. Например, подходящ ароматен алдехид или хетероароматен алдехид (съединение *b*) в аprotен разтворител се прибавя към реакционния продукт от етап 1a. Подходящ хетероароматен алдехид е такова съединение, в което Ar₂ е, както е дефиниран в крайния продукт. След това реакционната смес се фиксира с подходящо фиксиращо средство и продуктът (съединение *c*) се изолира по конвенционални методи, обичайно използвани от специалистите в областта.

Например, охладен (от -70°C до -78°C) разтвор на подходящо халоароматно или халохетероароматно съединение (съединение *a*) в сух етер взаимодейства с *n*-бутиллитий (1,1 еквивалента). След разбъркване в продължение на толкова време, че да може да завърши халоген-метал обменната реакция, към реакционната смес бавно се прибавя следващият реактив, подходящ хетероароматен алдехид (съединение *b*) в етер. Разбъркването продължава още 2-3 часа при ниската температура. Охлаждащата баня се отстранява и реакционната смес се оставя бавно да се загрее до стайна температура, последвано от фиксиране, за предпочитане, посредством наситен разтвор на амониев хлорид. Сместа се екстрахира с органичен разтворител (етер или етилацетат). Органичният разтвор се промива с разсол, суши се над магнезиев сулфат или над натриев сулфат и се концентрира до получаване на суров продукт. Пречистването се извършва посредством известни методи за пречистване (за предпочитане, колонна хроматография и/или прекристализация) до получаване на чисто съединение *c*. Този метод е една адаптация на метода, описан в Gronowitz, S., Eriksson, B., *Arkiv Kemi*, 1963, 335, даден за сравнение. Или пък, този клас съединения, в които Ar₁ е същия като Ar₂, може да бъде получен при третиране на два еквивалента от подходящо халохетероароматно съединение с два еквивалента *n*-бутиллитий,

последвано от един еквивалент етилформиат, както е описано в Nenajdenko, V.G., Baraznenok, I.L., Balenkova, E.S., *J. Org. Chem.*, 1988, 6132, даден за сравнение.

Схема А, Етап 2: Синтез на съединения с обща структура d:

При етап 2a, алкохолната част на съединение c се превръща в съответен тиол. Тиолът, при етап 2b, се подлага на заместителна реакция с подходяща халоген-заместена алкилкарбонова киселина със структура $\text{Br}-(\text{CH}_2)_m-\text{Y}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, до получаване на съединение d. Например, диариллов алкохол c взаимодейства с тиокарбамид в присъствие на киселина докато се превърне в тиокарбамидна част, която след това се хидролизира в присъствие на алкална база и взаимодейства с подходяща халоген-заместена алкилкарбонова киселина до получаване на съединение d (етап 2b). Подходящо производно на киселина е такова, в което m, n и Y са, както са дефинирани в крайния продукт.

Например, при етап 2a, подходящо количество тиокарбамид се поставя в 48% бромоводородна киселина и вода. Сместа се загрява (за предпочитане, до 60-70°C), последвано от прибавяне на съединение c. Температурата на реакционната смес се повишава (за предпочитане, до 90-95°C) и разбъркването продължава толкова време, че да може да завърши реакцията. Реакционната смес се охлажда до стайна температура (в някои случаи е необходима ледена баня) и утаеното твърдо вещество трябва да се филтрува и хубаво да се промие с вода.

При етап 2b, мокрото твърдо вещество, получено в предишния етап, се поставя в още вода и се третира с водна основа, за предпочитане, воден разтвор на натриев хидроксид. Сместа се загрява (за предпочитане, до 70-80°C, но в някои случаи може да е необходима по-висока температура) и към нея се прибавя подходящо количество халогензаместена алкилкарбонова киселина във вода (или, в някои случаи, в алкохол). Реакционната смес се

държи при повишена температура (за предпочитане 100-110°C) в продължение на подходящ период от време. Охлажда се, поставя се във вода и се промива с органичен разтворител (за предпочитане, етер). Основният воден разтвор се подкиселява с разтвор на неорганична киселина (например, водна солна киселина). Водният (кисел) разтвор след това се екстрахира няколко пъти с органичен разтворител (например, етер или етилацетат). Смесеният органичен слой се промива с разсол, суши се над магнезиев сулфат или над натриев сулфат и се концентрира до получаване на суров продукт, който може да се използва директно в следващия етап. Пречистването може да се извърши, обаче, посредством известни методи за пречистване (например, прекристализация) до получаване на чисто съединение *d*.

Методът е адаптация на преди описан метод в US Patent No.4,177,290, даден за сравнение.

Схема А, Етап 3: Синтез на съединения с обща структура *e*:

При етап 3a, карбоновата киселина се превръща в подходящо киселинно производно, което след това взаимодейства с подходящ амин до получаване на съединение *e*. Например, при етап 3a, съединение *d* може да бъде превърнато в съответния киселинен хлорид, или в съответния активиран естер. Киселинният хлорид може да бъде получен при взаимодействие на съединение *d* с тионилхлорид в ароматен въглеводороден разтворител при кипене на обратен хладник. Или пък, активираният естер може да бъде получен при използване на различни, известни на специалистите реактиви, като 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуриониев тетрафлуорборат ("TBTU"), N-метилморфолин ("NMM") и диметилформамид ("DMF"). При етап 3b, продуктът, получен в етап 3a взаимодейства с подходящ амин със структура NHR_3R_4 до получаване на

желаното съединение е. Подходящ амин е този, който има отношение към R_3 и R_4 , както са дефинирани в крайния продукт.

Например, разтвор на подходяща карбонова киселина (съединение d) или в бензен или в толуен се довежда до температурата на кипене и към него бавно се прибавя подходящо количество тионилхлорид. Сместа се нагрява при кипене на обратен хладник докато изчезне изходното вещество (доказано с аналитични методи), охлажда се и се отделя разтворителят. Полученият остатък се поставя в подходящ органичен разтворител (за предпочитане, тетраhydroфуран или метиленхлорид) и се третира с газообразен амоняк (или 28% воден разтвор на амониев хидроксид) или подходящ амин. След това реакционната смес се разпределя между вода и органичен разтворител (за предпочитане, етилацетат). Отделеният органичен слой се промива с вода, разредена киселина, разредена основа и разсол, суши се над сушител (например, магнезиев сулфат или над натриев сулфат) и се концентрира до получаване на суров продукт, който може да се пречисти посредством колонна хроматография и/или прекристализация до получаване на чисто съединение e .

Схема А, Възможен етап 4: Синтез на съединения с обща формула f

Съединенията със структура e могат да бъдат окислени до получаване на съединения със структура f . Следователно, съединение f се получава при взаимодействие на съединение e в подходящ разтворител с подходящ окислител. Подходящ окислител е този, който окислява сулфидната група на съединение e . Съответният продукт се изолира и пречиства по известни на специалистите методи.

Например, към охладен (от -15°C до -25°C) разтвор на съединение e в подходящ органичен разтворител (за предпочитане, метиленхлорид или хлороформ) бавно се прибавя подходящ окислител (например, m -хлорпероксибензоена киселина [m -CPBA], 1 еквивалент) в същия

разтворител. Разбъркването продължава при ниската температура докато изчезне изходното вещество (доказано с различни аналитични методи). След това реакционната смес добре се промива, съответно, с наситен разтвор на натриев бикарбонат, вода и разсол, суши се над сушител (например, магнезиев сулфат или над натриев сулфат) и се концентрира. Желаният продукт (съединение *l*) се пречиства, ако е необходимо, чрез прилагане на известни методи за пречистване (за предпочитане, посредством колонна хроматография и/или прекристализация). В някои случаи, окислението се извършва посредством 50% водороден пероксид в разтворител ледена оцетна киселина.

На Схема В е представен общ синтетичен метод за получаване на съединенията с формула (II), в която пръстен А е фенилен; $Y = -C(R_1)(R_2)$ и $m, n, r, s = 0$, или на съединенията с формула (II-A):

Схема В

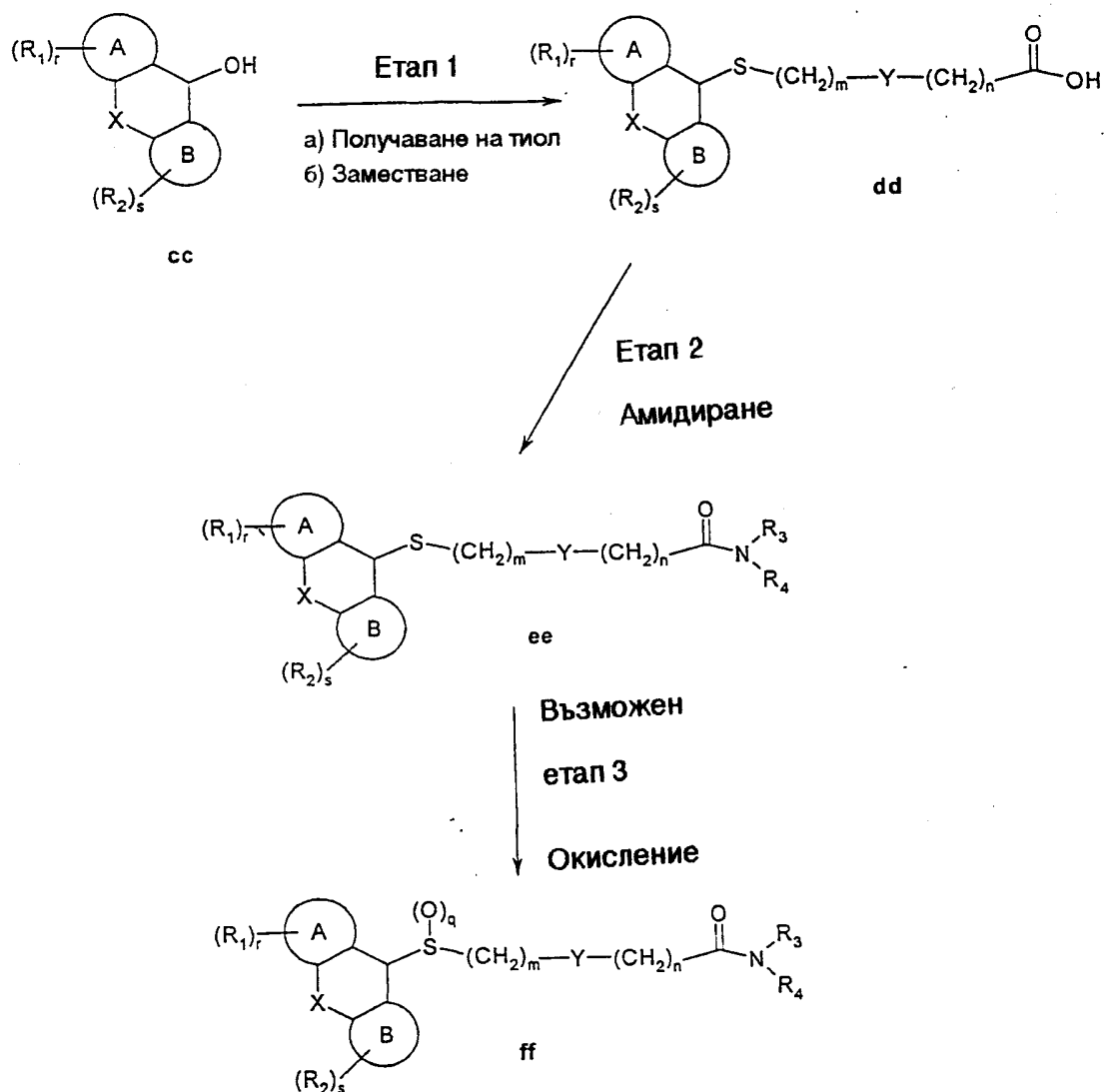


Схема В, Етапи 1, 2 и 3: Синтез на съединения с обща структура *dd*, *ee* и *ff*.

Синтетичните етапи на Схема В включват същия многоетапен общ метод, описан в Схема А, като при Схема В, етапи 1-3 съответстват на етапи 2-4 от Схема А, респективно.

На Схема С е представен общ синтетичен метод за получаване на съединенията с формула (I-A), в която $n = 0$ и Y е

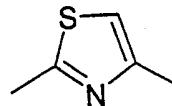


Схема С, Етапи 1 и 2: Синтез на съединения с обща структура *ddd* и *eee*.

Синтетичните етапи на Схема С, етапи 1 и 2, включват същия многоетапен общ метод, описан в Схема А, съответно, етапи 2-3 до получаване на съединения със структура *eee*.

Схема С, Етап 3: Синтез на съединения с обща структура *fff*.

Амидната част в съединение *eee* се превръща в съответна тιοамидна част с подходящ пренасящ сяра реактив. Например, смес на съединение *eee* и реактив на Lawesson (1.5 еквивалента) в подходящ разтворител (диметоксиетан или тетраhydroфуран) се нагрява до кипене до изчезване на изходния материал. След охлаждане, желаният продукт (съединение *fff*) се получава при използване на известни методи на пречистване (например, колонна хроматография и/или прекристализация).

Схема С, Етап 4: Синтез на съединения с обща структура *ggg*.

Тιοамидната част в съединение *fff* се циклизира до съответна тиазолна. Например, смес на съединение *fff* и подходящ бромметилкетон (1.1 еквивалента) в подходящ разтворител (например, етанол) се нагрява до кипене до изчезване на изходния материал. След охлаждане, желаният продукт (съединение *ggg*) се получава при използване на известни на специалистите методи на пречистване (например, колонна хроматография и/или прекристализация).

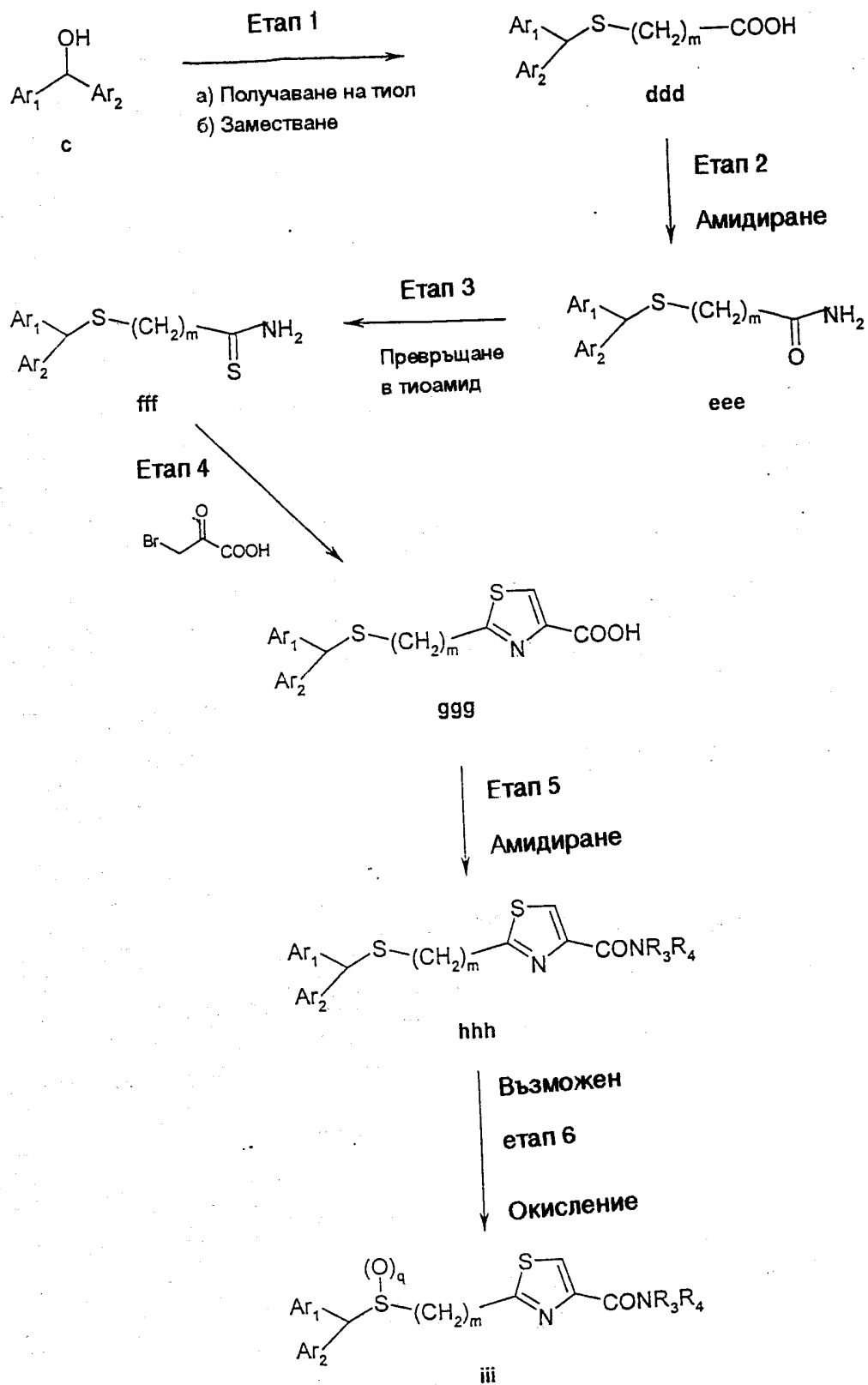


Схема C, Етапи 5-6: Синтез на съединения с обща структура *hhh* и *iii*.

Синтетичните етапи на Схема C, етапи 5 и 6, включват същия многоетапен общ метод, описан в Схема A, съответно, етапи 3 и 4 до получаване на съединения със структура *hhh* и *iii*.

На Схема D е представен общ синтетичен метод за получаване на съединенията с формула (II-A), в която $n = 0$ и Y е

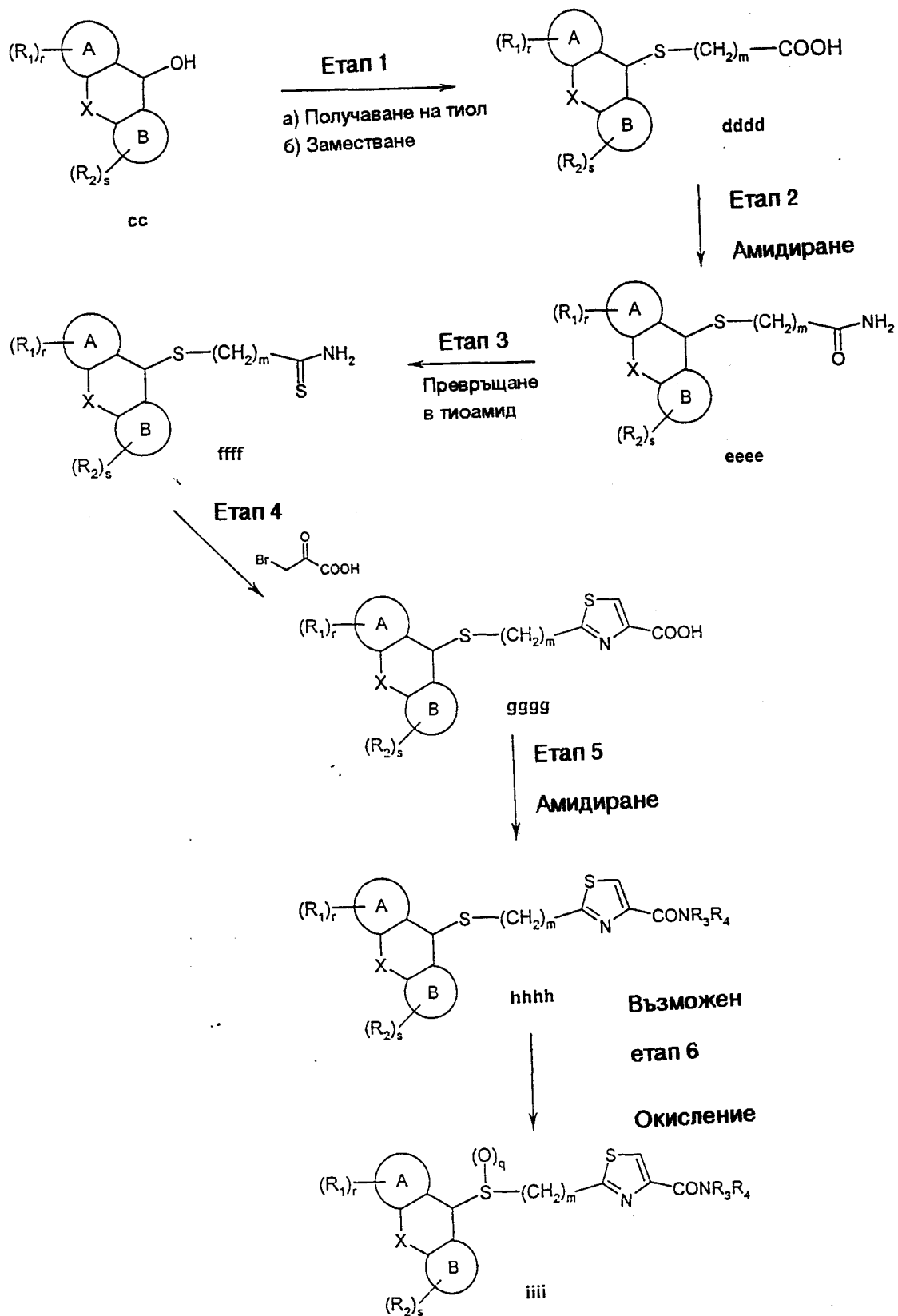
Схема D, Етапи 1-6: Синтез на съединения с обща структура *hhhh* и *iiii*.

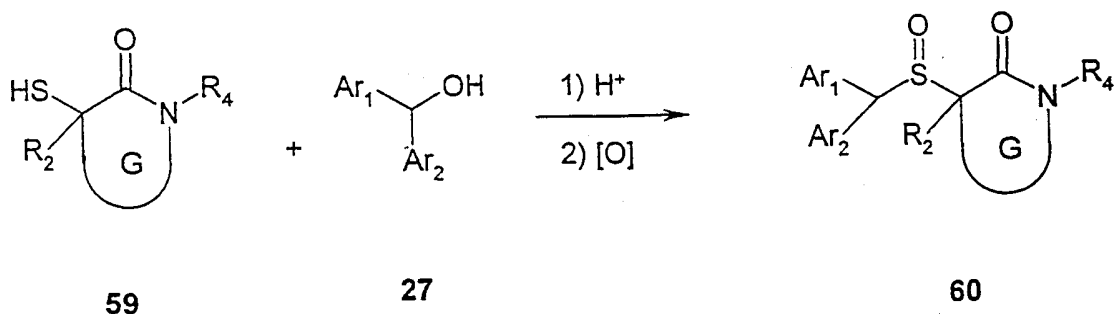
Синтетичните етапи на Схема D включват същия многоетапен общ метод, описан в Схема C до получаване на съединения със структура *hhhh* и, по възможност, *iiii*.

На Реакционна схема E е представен общ синтетичен метод за получаване на съединенията с формула (I) или (I-A), в която R_1 или R_2 , взети заедно с R_3 или R_4 , образуват от 3- до 7-членен хетероцикличен пръстен. Полученият пръстен е представен в Схема E като "G". В представената схема, R_1 , заедно с R_3 , образуват хетероцикличен пръстен "G". Ясно е, че R_1 заедно с R_4 , може също да образуват пръстен "G", или R_2 заедно с R_4 , може също да образуват пръстен "G". Реактивите и изходните вещества са търговски продукти, или лесно могат да бъдат синтезирани по известни методи от специалистите в областта. В Реакционна схема E всички заместители, ако не е споменато друго, са, както са дефинирани по-горе.

Схема E, Етапи 1 и 2: Синтез на съединения с обща структура 60, включващи съединения с формула (I), в която R_1 или R_2 , взети заедно с R_3 или R_4 , образуват от 3- до 7-членен хетероцикличен пръстен "G".

В първия етап, подходящ меркаптолактам 59 взаимодейства с подходящ диарилметанол, съединение 27, в присъствие на слаба киселина, за да се осъществи нуклеофилно заместване при въглеродния атом на метанола до получаване на съответен тиестер. Подходящ меркаптолактам



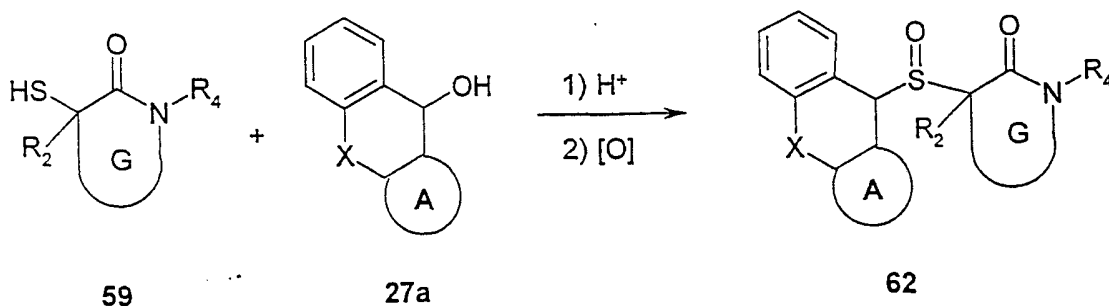


59 и подходящ диарил- или дихетероарилметанол 27 са такива, в които Ar₁, Ar₂, R₂ и R₄ са, както са дефинирани в крайния продукт.

Във втория етап, полученият в първия етап тιοетер може да бъде окислен с подходящ окислител до получаване на съединение 60. Подходящ окислител е този, който окислява тιοетера до негов съответен сулфоксид или сулфон.

На Реакционна схема F е представен общ синтетичен метод за получаване на съединенията с формула (II-A), в която R₁ или R₂, взети заедно с R₃ или R₄, образуват от 3- до 7-членен хетероцикличесен пръстен. Същият метод може да бъде използван за получаване на съответните съединения с формула (II-A). Полученият пръстен е представен в Схема E като "G". В представената схема, R₁, заедно с R₃, образуват хетероцикличесен пръстен "G". Ясно е, че R₁ заедно с R₄, може също да образуват пръстен "G", или R₂ заедно с R₄, може също да образуват пръстен "G". Реактивите и изходните вещества са търговски продукти, или лесно могат да бъдат синтезирани по известни методи от специалистите в областта. В Реакционна схема F всички заместители, ако не е споменато друго, са, както са дефинирани по-горе.

Схема F, Етапи 1 и 2: Синтез на съединения с обща структура 62, включващи съединения с формула (II-A), в която R₁ или R₂, взети заедно с R₃ или R₄, образуват от 3- до 7-членен хетероцикличесен пръстен "G".



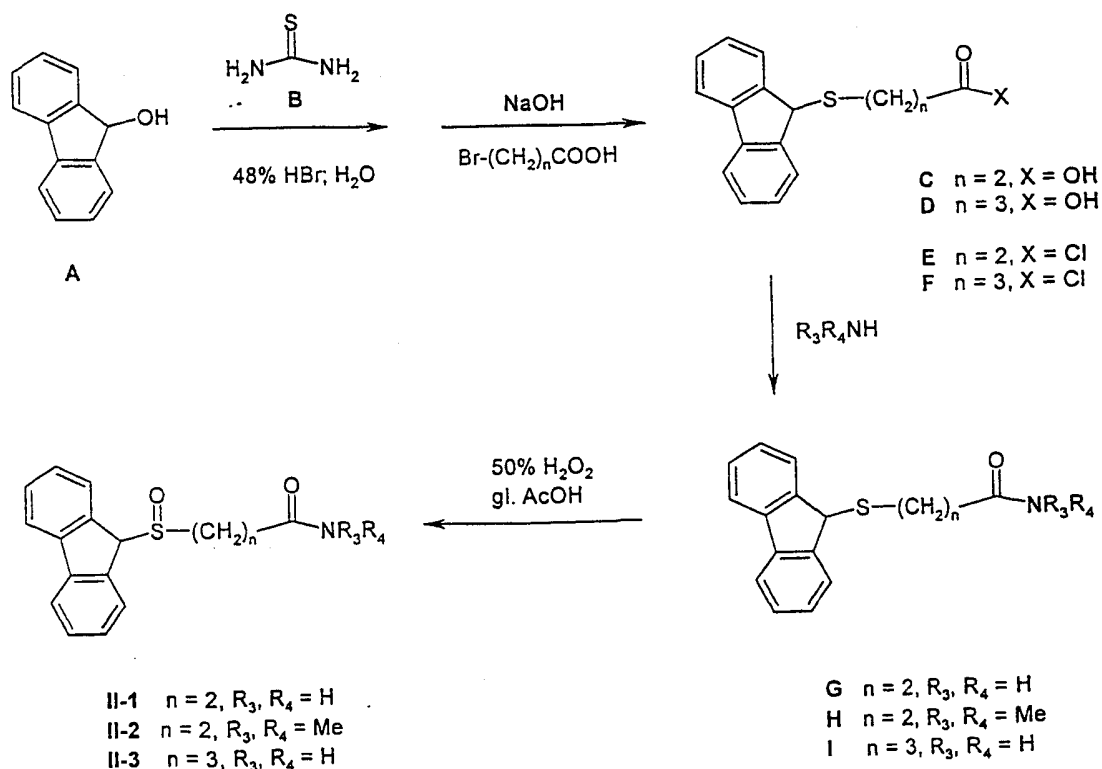
В първия етап, подходящ меркаптолактам 59 взаимодейства с подходящ диарил- или дихетероарилметанол 27a в присъствие на слаба киселина, за да се осъществи нуклеофилно заместване при въглеродния атом на метанола до получаване на съответен тиоетер. Подходящ меркаптолактам 61 и подходящ диарил- или дихетероарилметанол 27a са такива, в които A, X, R₂ и R₄ са, както са дефинирани в крайния продукт.

Във втория етап, полученият в първия етап тиоетер може да бъде окислен с подходящ окислител до получаване на съединение 62. Подходящ окислител е този, който окислява тиоетера до негов съответен сулфоксид или сулфон.

Примери за изпълнение на изобретението

Следващите примери се отнасят до други аспекти на настоящото изобретение. Те са представени само за илюстрация, без да ограничават настоящото изобретение. Съединенията в Примери 1-6 са синтезирани съгласно Схема 1.

10. Схѐма 1. 00



Получаване на Съединение C:

Към енергично разбърквана смес на тиокарбамид (съединение B, 5 g, 0.066 mol), 48% бромоводородна киселина (30 ml) и вода (5 ml), при 70-75°C на малки порции се прибавя 9-хидроксифлуорен (съединение A, 9.28 g, 0.051 mol), последван от допълнително количество вода (30 ml). След това реакционната смес се загрява до 100-105°C (температура на банята), държи се в продължение на 30 минути и се охлажда до стайна температура. Утаеното твърдо вещество се филтрува, промива се добре с вода и етер и се суши под вакуум до получаване на 14 g съответна тиокарбамидна сол, която се използва в следващия етап без допълнително пречистване.

Към енергично разбърквана смес на гореспоменатата тиокарбамидна сол (10.47 g) в 10N натриева основа (10.26 ml), при 60-65°C бавно се прибавя 3-бромпропионова киселина (5.24 g, 0.034 mol) във вода (20 ml). След това реакционната смес се загрява до 100-105°C (температура на банята), държи се в продължение на 30 минути, охлажда се до стайна температура,

разрежда се с вода (25 ml) и се промива с етер (3 x 50 ml). Основният воден слой се подкиселява (pH 2-3) с концентрирана солна киселина и се екстрахира с етилацетат (3 x 100 ml). Смесеният органичен слой се суши над магнезиев сулфат и се концентрира до получаване на 7.80 g съединение C, което се използва в следващия етап без допълнително пречистване.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.80 (m, 4H), 7.30 (m, 4H), 4.90 (s, 1H), 2.10 (m, 4H).

Получаване на Съединение D:

Това съединение се получава от съединение A, по същия метод, който е описан по-горе при синтеза на съединение D, с тази разлика, че 4-бромбутирова киселина се използва вместо 3-бромпропионова киселина в етапа на алкилиране.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.70 (m, 4H), 7.40 (m, 4H), 4.80 (s, 1H), 2.20 (t, 2H), 2.00 (t, 2H), 1.40 (m, 2H).

Получаване на Съединение E:

Към разтвор на съединение C (7.8 g, 0.029 mol) в бензен (40 ml), при кипене бавно се прибавя тионилхлорид (5.3 ml). Сместа се нагрява при кипене на обратен хладник в продължение на още 2 часа, охлажда се, филтрува се и се концентрира при понижено налягане до получаване на 8 g от съединение E, което ведната се използва в следващия етап без допълнително пречистване.

Получаване на Съединение F:

Това съединение се получава от съединение D, по същия метод, който е описан по-горе при синтеза на съединение E, от съединение C.

Пример 1: Синтез на Съединение G:

Съединение E (8.9 g, 0.019 mol), получено в предишния етап, се разтваря в метиленхлорид (20 ml) и се прибавя към енергично разбъркван, охладен (0°C) 28% разтвор на амониев хидроксид (50 ml). Ледената баня се отстранява и разбъркването продължава в продължение на още един час. Реакционната смес се разрежда с вода (30 ml) и се екстрахира с метиленхлорид (2 x 30 ml). Смесеният органичен слой се промива с вода (2 x 20 ml), 3% разтвор на натриев бикарбонат (2 x 30 ml) и разсол (1 x 30 ml), суши над натриев сулфат и се концентрира до получаване на остатък, който се тритурира с етер до получаване на 6.30 g съединение G.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.90 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.30 (широк, 1H), 6.80 (широк, 1H), 5.20 (s, 1H), 2.30 (t, 2H), 2.10 (t, 2H).

Пример 2: Синтез на Съединение H.

Това съединение се получава от съединение E, по същия метод, който е описан по-горе при синтеза на съединение G, с тази разлика, че диметиламин се използва вместо 28% амониев хидроксид в етапа на аминиране.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.90 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.40 (m, 4H), 5.20 (s, 1H), 2.70 (2 синглета, 6H), 2.20 (m, 4H).

Пример 3: Синтез на Съединение I.

Това съединение се получава от съединение F, по същия метод, който е описан по-горе при синтеза на съединение G, от съединение F

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.80 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.10 (широк, 1H), 6.70 (широк, 1H), 5.10 (s, 1H), 2.10 (t, 2H), 2.00 (t, 2H), 1.50 (m, 2H).

Пример 4: Синтез на Съединение II-1.

Към разтвор на съединение G (5.15 g, 0.019 mol) в ледена оцетна киселина (20 ml), при стайна температура бавно се прибавя 50% водороден

пероксид (1.2 еквивалента). Сместа се разбърква в продължение на 1 час, излива се в ледена вода и се филтрува. Ученото твърдо вещество се промива добре с вода, последвана от етер и се суши под дълбок вакуум до получаване на 4.42 g от Съединение II-1 като бяло твърдо вещество. Температура на топене: 163-164°C; R_f 7.57 минути.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8.10-7.50 (а серии от m, 8H), 7.40 (широк, 1H), 6.90 (широк, 1H), 5.70 (s, 1H), 2.30 (m, 4H).

Пример 5: Синтез на Съединение II-2.

Това съединение се получава от съединение II, по същия метод, който е описан по-горе при синтеза на съединение II-1, от съединение G като бяло твърдо вещество.

Температура на топене: 110-112°C; R_f 8.64 минути.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8.00 (t, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (q, 2H), 5.60 (s, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.60-2.20 (а серии от m, 4H).

Пример 6: Синтез на Съединение II-3.

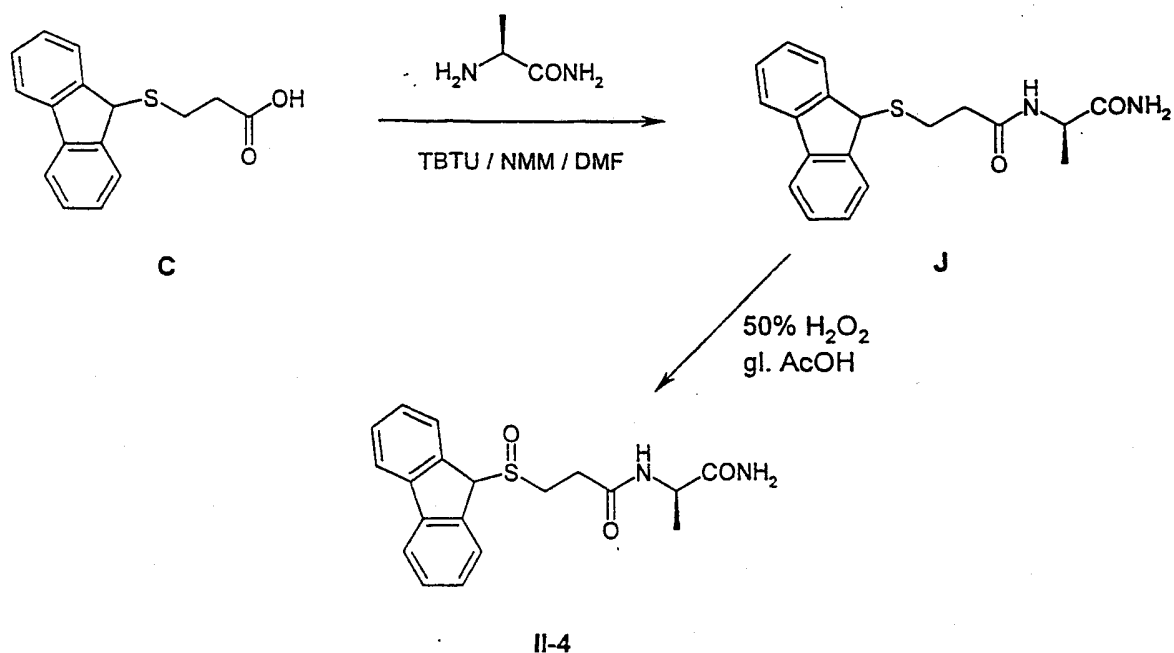
Това съединение се получава от съединение I, по същия метод, който е описан по-горе при синтеза на съединение II-1, от съединение G като бяло твърдо вещество.

Температура на топене: 161-162°C; R_f 7.61 минути

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8.20-7.60 (а серии от m, 8H), 7.40 (широк, 1H), 6.90 (широк, 1H), 5.80 (s, 1H), 2.30 (m, 4H), 1.80 (m, 2H).

Следващите примери 7-8 са синтезирани, съгласно Схема 2.

69
Схема 2



Пример 7: Синтез на Съединение J.

Към разтвор на съединение C (1.9 g, 0.007 mol) в сух диметилформамид (20 ml), при 0°C се прибавя при разбъркване N-метилморфолин ("NMM") (1.92 ml), последван от 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуриониев тетрафлуорборат (TBUTU") (3.38 g, 0.0105 mol). Сместа се разбърква в продължение на 10 минути и към нея се прибавя (L)-аланинамид (като хидрохлоридна сол (1.3 g, 0.0105 mol) в сух диметилформамид (5 ml). Охлаждащата баня се отстранява и сместа се разбърква в продължение на още 2 часа. След това се излива в студена вода (25 ml) и се екстрахира с етилацетат (3 x 50 ml). Смесеният органичен слой се промива последователно с вода, 2% лимонена киселина, 3% натриев бикарбонат, вода и разсол. След сушене над магнезиев сулфат и изпаряване на разтворителя се получава остатък, който се тритурира със студен етер до получаване на 1.93 g от съединение J.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.70 (m, 3H), 7.50 (d, 2H), 7.20 (m, 4H), 7.10 (широк, 1H), 6.80 (широк, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.00 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 0.90 (d, 3H).

Пример 8: Синтез на Съединение II-1.

Това съединение се получава от съединение J, по същия метод, който е описан по-горе при синтеза на съединение II-1, от съединение G (Схема 1) като бяло твърдо вещество (диастереомерна смес). R, 7.16 минути.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 8.30 (2 припокриващи се d,1H), 8.20-7.60 (а серии от m,8H), 7.50 (d,1H), 7.10 (d,1H), 5.80 (s,1H), 4.20 (m,1H), 2.60-2.40 (2m,4H), 1.00 (2 припокриващи се d,3H)

Следващите примери 9-18 са синтезирани, съгласно Схема 3.

Получаване на Съединение 33.Схема 3, Етап 1.

При етап 1а, 3-бромтиофен (10.22 g) (съединение 31) в сух етер при температура -70°C взаимодейства с n-бутиллитий (25 ml от 2.5 M, 1.1 еквивалента). След разбъркване още време за да завърши реакцията на халоген-метал обмена, към реакционната колба бавно се прибавя 3-тиофенкарбоксалдехид (6.39 g) (съединение 32) в етер. Разбъркването продължава още 2-3 часа при ниската температура. Охлаждащата баня се отстранява и реакционната смес се оставя бавно да се загрее до стайна температура, последвано от фиксиране, за препоръчване, посредством 50% воден разтвор на амониев хлорид. Сместа се екстрахира с органичен разтворител (етер или етилацетат). Органичният слой се промива с разсол, суши се над магнезиев сулфат или натриев сулфат и се концентрира до получаване на суров продукт. Пречистването може да бъде извършено посредством известни на специалистите методи за пречистване (за предпочитане, колонна хроматография и/или прекристализация) до получаване на чисто съединение 33. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.40 (d,2H), 7.30 (s,2H), 7.10 (d,2H), 6.00 (d,1H), 2.20 (d,2H). Методът е адаптиран към описания преди

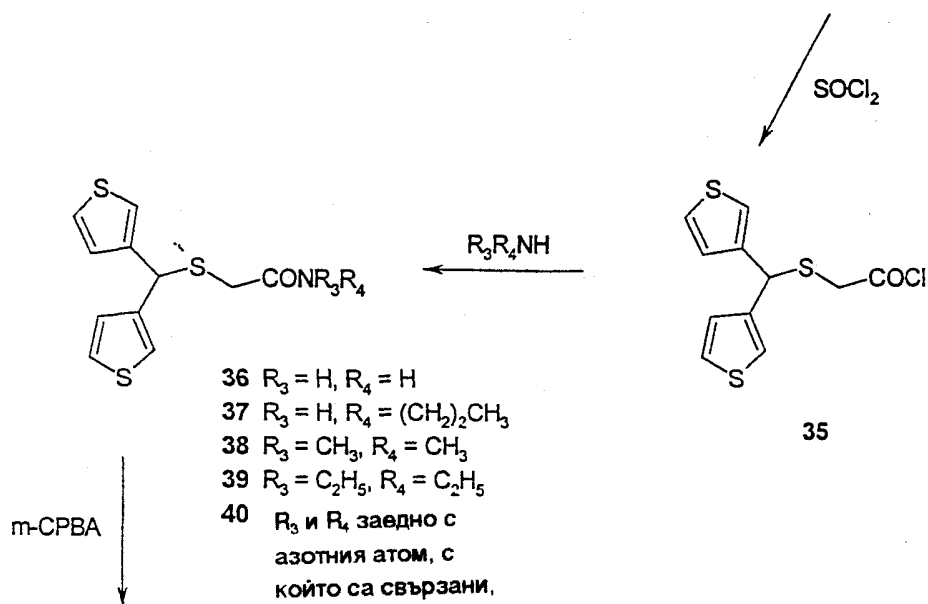
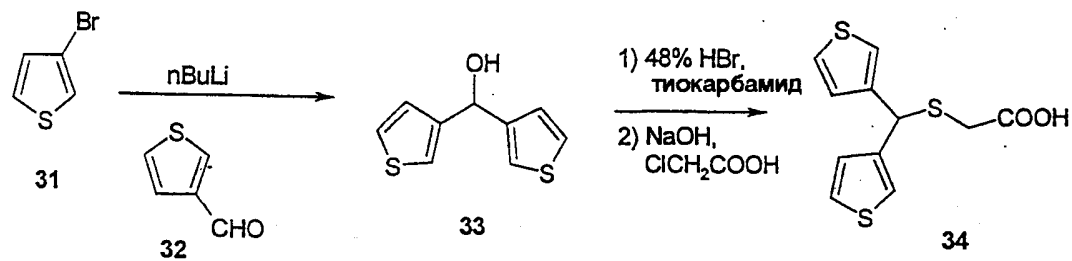
71
в Gropowitz, S., Frikszon, H., *Arkiv Kemi*, 1962, 305. Метод, даден в патентованото изобретение за сравнение.

Получаване на Съединение 34.

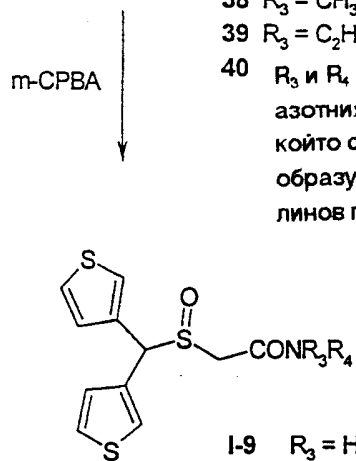
Схема 3, Етап 2:

При първия етап, тиокарбамид (5 g, 1.3 еквивалента) се поставя в 48% бромоводородна киселина и вода. Сместа се загрява (за предпочитане, до 60-70°C), след което се прибавя съединение 32 (10 g). Температурата на реакционната смес се повишава (за предпочитане, до 90-95°C) и разбъркването продължава толкова време, колкото е необходимо за да завърши реакцията. След това реакционната смес се охлажда до стайна температура (в някои случаи е необходима ледена баня) и утаеното твърдо вещество се филтрува и добре се промива с вода.

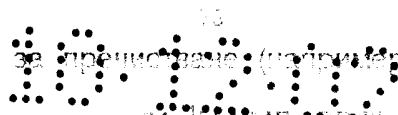
Мокрото твърдо вещество се поставя в допълнително количество вода и се третира с водна база, за предпочитане, разтвор на натриев хидроксид. Сместа се загрява (за предпочитане, до 70-80°C, но в някои случаи е необходима по-висока температура) и към нея се прибавя хлороцетна киселина (4.8 g, 1.1 еквивалента) във вода. Реакционната смес се държи при повишена температура (за предпочитане, 100-110°C) в продължение на подходящо време, охлажда се, поставя се във вода и се промива с органичен разтворител (за предпочитане, етер). Основният воден слой се подкиселява с разтвор на неорганична киселина (например, воден разтвор на солна киселина). Водният (киселинен) разтвор след това се екстрахира няколко пъти с органичен разтворител (например, етер или етилацетат). Смесеният органичният слой се промива с разсол, суши се над магнезиев сулфат или натриев сулфат и се концентрира до получаване на суровия продукт 34, който може да бъде използван директно в следващия етап. Обаче, пречистването може да бъде извършено посредством известни на



- 36 $\text{R}_3 = \text{H}, \text{R}_4 = \text{H}$
 37 $\text{R}_3 = \text{H}, \text{R}_4 = (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
 38 $\text{R}_3 = \text{CH}_3, \text{R}_4 = \text{CH}_3$
 39 $\text{R}_3 = \text{C}_2\text{H}_5, \text{R}_4 = \text{C}_2\text{H}_5$
 40 R_3 и R_4 заедно с азотния атом, с който са свързани, образуват морфолинов пръстен



- I-9 $\text{R}_3 = \text{H}, \text{R}_4 = \text{H}$
 I-10 $\text{R}_3 = \text{H}, \text{R}_4 = (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
 I-11 $\text{R}_3 = \text{CH}_3, \text{R}_4 = \text{CH}_3$
 I-12 $\text{R}_3 = \text{C}_2\text{H}_5, \text{R}_4 = \text{C}_2\text{H}_5$
 I-13 R_3 и R_4 заедно с азотния атом, с който са свързани, образуват морфолинов пръстен



специалистите методи за пречистване (например, прекристализация) до получаване на чисто съединение 34. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.30 (d, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.10 (d, 2H), 5.40 (s, 1H), 3.10 (s, 2H)

Методът е адаптиран към описания преди в US Patent No. 4,177,290 (публикуван на 4 декември 1979 г.) метод, даден в настоящото изобретение за сравнение.

Получаване на Съединение 35.

Схема 3, Етап 3.

Разтвор на тиокиселина 34 (9.0 g) в бензен се нагрява до температурата на кипене и към нея бавно се прибавят 1.1 еквивалента тионилхлорид. Сместа се нагрява при кипене на обратен хладник докато се изчерпи изходното вещество (доказано посредством аналитични методи), охлажда се и разтворителят се отстранява до получаване на суровия продукт 35, който може да бъде използван директно в следващия етап. Обаче, пречистването може да бъде извършено посредством известни на специалистите методи за пречистване (например, прекристализация) до получаване на чисто съединение 35.

Пример 9: Синтез на съединение 36

Схема 3, Етап 4: Полученият в предишния етап хлорид на тиокиселината 35 (9.5 g) се поставя в подходящ органичен разтворител (за предпочитане, тетраhydroфуран или метиленхлорид) и се третира с газообразен амоняк (или 28% воден разтвор). След това реакционната смес се разпределя между вода и етилацетат. Отделеният органичен олюй се промива с вода, разредена киселина и разсол, суши се над сушител (например, магнезиев сулфат или натриев сулфат) и се концентрира до получаване на 6.40 g от съединение 36.

Аналитични данни: бяло твърдо вещество. Температура на топене: 88.5-89.5°C. R_f 9.61 минути.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.46 (d,2H), 7.36 (s,2H), 7.20 (d,2H), 6.40 (широк,1H), 5.86 (широк,1H), 5.40 (s,1H), 3.10 (s,2H).

Пример 10: Синтез на съединение 37.

По метода, описан в Пример 9, при третиране на 2.15 g от пресно получено съединение 35 с 2.2 g от n-пропиламин, се получава суров продукт, който се пречиства посредством колонна хроматография под налягане (елуент: 30% етилацетат в хексани) до получаване на 1.71 g от съединение 37. Аналитични данни: вискозно масло; R_f 12.30 минути.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.90 (t,1H), 7.50 (d,2H), 7.40 (s,2H), 7.16 (d,2H), 5.60 (s,1H), 3.30 (d,1H), 3.10 (m,3H), 1.30 (m,2H), 0.80 (t,3H).

Пример 11: Синтез на съединение 38

По метода, описан в Пример 9, при третиране на 2.56 g от пресно получено съединение 35 с диметиламин, се получава суров продукт, който се пречиства посредством колонна хроматография под налягане (елуент: 30% етилацетат в хексани) до получаване на 1.96 g от съединение 38. Аналитични данни: бяло твърдо вещество, Температура на топене: 71-72°C, R_f 11.08 минути.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.30-7.10 (m,6H), 5.50 (s,1H), 3.20 (s,2H), 3.00 и 2.90 (2s,6H).

Пример 12: Синтез на съединение 39.

По метода, описан в Пример 9, при третиране на 2.15 g от пресно получено съединение 35 с 2.74 g диетиламин, се получава суров продукт, който се пречиства посредством колонна хроматография под налягане (елуент: 25% етилацетат в хексани) до получаване на 1.56 g от съединение

10:13:02

117.21, 117.22, 117.23, 117.24

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.40-7.10 (m, 6H), 5.45 (s, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 1.10 (2 припокриващи се t, 6H).

Пример 13: Синтез на съединение 40.

По метода, описан в Пример 9, при третиране на 2.15 g от пресно получено съединение 35 с 4 g морфолин, се получава суров продукт, който се пречиства посредством колонна хроматография под налягане (елуент: 50% етилацетат в хексани) до получаване на 2.02 g от съединение 40. Аналитични данни: бяло твърдо вещество; Температура на топене: 75.5-78°C; R_t 11.21 минути.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.40-7.20 (2s, 6H), 5.50 (s, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.60 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.20 (s, 2H).

Пример 14: Синтез на съединение 1-9.

Към охладен (от -15°C до -25°C) разтвор на съединение 36 (5.50 g) в метиленхлорид или хлороформ, бавно се прибавя 1 еквивалент от окислител m-хлорпероксибензоена киселина (m-CPBA) в същия разтворител. Разбъркването продължава при ниската температура докато се изчерпи изходното вещество, доказано посредством аналитични методи. След това реакционната смес добре се промива, съответно, с наситен разтвор на натриев бикарбонат вода и разсол, суши се над сушител (например: магнезиев сулфат или натриев сулфат) и се концентрира. След това полученият продукт се пречиства посредством колонна хроматография и/или прекристализация до получаване на съединение 1-9 (5.50 g).

Аналитични данни: бяло твърдо вещество; Температура на топене: 131-132°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.40 (m, 4H), 7.25 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.90 (широк, 1H), 5.60 (широк, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.10 (d, 1H)



Пример 15: Синтез на съединение I-10.

По метода, описан в Пример 14, съединение 37 (1.67 g) се окислява с 1 еквивалент окислител m-хлорпероксибензоена киселина (m-CPBA) и след това се пречиства до получаване на съединение I-10 (1.40 g).

Аналитични данни: полутвърдо вещество, R_f 8.95 минути.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8.00 (t,1H), 7.40 (m,4H), 7.10 (m,2H), 5.30 (s,1H), 3.20 (d,1H), 3.10 (m,1H), 3.00 (d,1H), 2.90 (m,1H), 1.20 (m,2H), 0.80 (t,3H).

Пример 16: Синтез на съединение I-11.

По метода, описан в Пример 14, съединение 38 (1.91 g) се окислява с 1 еквивалент окислител m-хлорпероксибензоена киселина (m-CPBA) и след това се пречиства до получаване на съединение I-11 (1.63 g).

Аналитични данни: бяло твърдо вещество, Температура на топене: 93-96°C, R_f 7.79 минути.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.50-7.30 (m,6H), 5.70 (s,1H), 3.60 (d,1H), 3.40 (d,1H), 3.10 и 2.90 (2s,6H).

Пример 17: Синтез на съединение I-12.

По метода, описан в Пример 14, съединение 39 (1.53 g) се окислява с 1 еквивалент окислител m-хлорпероксибензоена киселина (m-CPBA) и след това се пречиства до получаване на съединение I-12 (1.35 g).

Аналитични данни: бяло твърдо вещество, Температура на топене: 93-95°C, R_f 9.70 минути.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.40-7.20 (m,6H), 5.70 (s,1H), 3.60 (d,1H), 3.40 (m,2H), 3.30 (d,1H), 3.20 (m,2H), 1.20 (t,3H), 1.10 (t,3H).

Пример 18: Синтез на съединение I-13.

По метода, описан в Пример 14, съединение 40 (2.00 g) се окислява с 1 еквивалент окислител *m*-хлорпероксибензойна киселина (*m*-CPBA) и след това се пречиства до получаване на съединение I-13 (1.60 g).

Аналитични данни: бяло твърдо вещество; Температура на топене: 59-73°C;

R_f 8.03 минути.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.40-7.20 (2m, 6H), 5.60 (s, 1H), 3.80-3.20 (а серии от m, 10H).

Пример 19: Синтез на съединение I-22.

Съединение I-22 се получава съгласно същия многоетапен общ метод, описан на Схема А при използване на 3-бромтиофен и бензалдехид в етап 1. $(M+H)=280$.

Примери 20-39: Синтез на съединения от I-1 до I-7 и от I-26 до I-38.

Съединения от I-1 до I-7 и от I-26 до I-38 се получават съгласно същия многоетапен общ метод, описан на Схема А при използване на подходящо заместен амин NHR_3R_4 в етап 3b. Аналитични данни са представени за мас-спектъра на всяко съединение $(M+H)$, както се вижда от Таблица 3.

Таблица 3

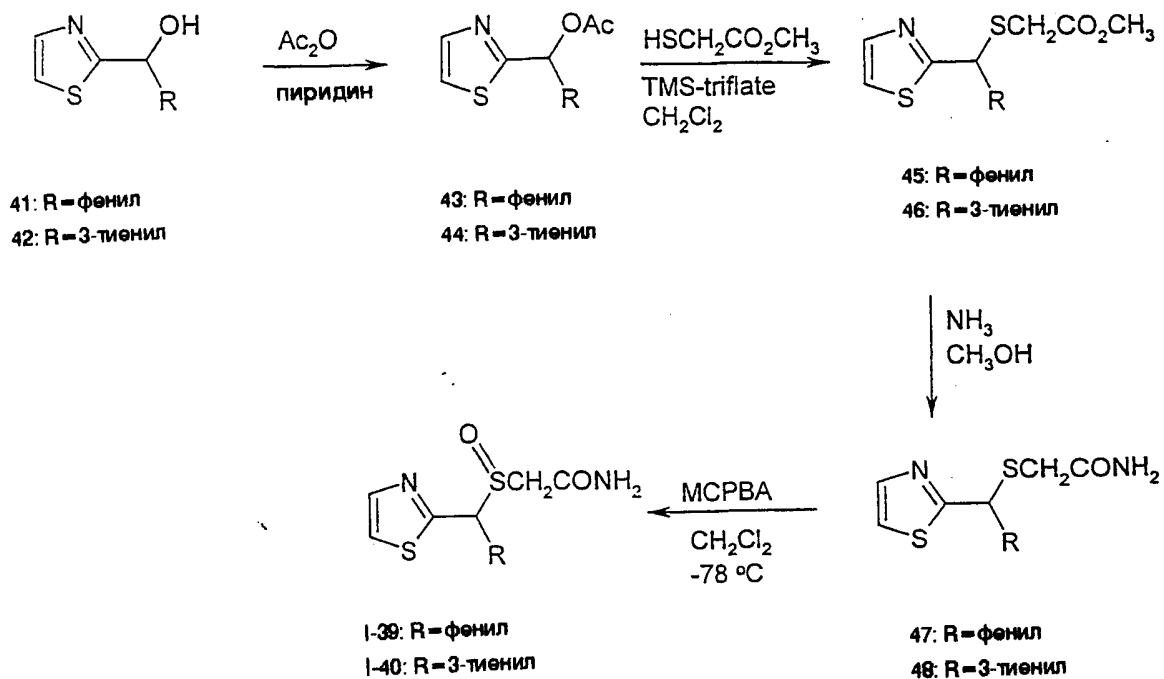
Пример	Съединение	$(M+H)$
20	I-1	300
21	I-2	328
22	I-3	328
23	I-4	371
24	I-5	328
25	I-6	362
26	I-7	356
27	I-26	330
28	I-27	397
29	I-28	399

10.12.02⁷⁸

30	I-29	322 (M + Na)
31	I-30	377
32	I-31	377
33	I-32	377
34	I-33	384
35	I-34	340
36	I-35	355
37	I-36	294
38	I-37	376
39	I-38	348

Следващите Примери 40-41 са синтезирани, съгласно Схема 4.

Схема 4



Получаване на съединение 43:

Смес на съединение 41 (0.75 g) (Dondoni, A. et al., *J. Org. Chem.*, 1988, pp. 1748-1761), оцетен анхидрид (3 еквивалента) и безводен пиридин (2-3 ml/mol алкохол) се разбърква в продължение на една нощ при стайна температура, или докато реакцията завърши, доказано с тънкослойна хроматография. След това реакционната смес се излива в студена вода и се екстрахира с етилацетат (3 x 25 ml). Смесената органична фаза успешно се промива с наситен разтвор на натриев бикарбонат, вода и разсол, суши се над натриев сулфат и се концентрира до получаване на желания продукт съединение 43 (0.84 g).

Аналитични данни: R_f 0.6 (2.5% метанол/етилацетат).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.72 (s,1H), 7.47 (m,1H), 7.38-7.22 (m,5H), 7.11 (s,1H), 2.17 (s,3H).

Получаване на съединение 44:

Съединение 42 (0.92 g) взаимодейства по същия начин, както е описано по-горе при получаване на съединение 41. Полученият суров естер се пречиства посредством колонна хроматография под налягане (елуент: 4:1 хексан/етилацетат) до получаване на 0.41 g от съединение 44.

Аналитични данни: R_f 0.32 (4:1 хексан/етилацетат).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.83 (s,1H), 7.42 (s,1H), 7.36 (m,1H), 7.17 (m,1H), 7.00 (m,1H), 2.19 (s,3H).

Получаване на съединение 45:

Към разтвор на съединение 43 (0.84 g) и метилтиогликолат (1.2 еквивалента) в безводен дихлорметан (4-5 ml/mmol) при разбъркване, при 0°C и в атмосфера на аргон се прибавя триметилсилилтрифлуорметан (TMS-трифлат, 1 еквивалент). Реакционната смес се оставя да се загрее до стайна температура и се разбърква докато завърши реакцията (2-6 часа). След това

реакционната смес се разрежда с дихлорметан, промива се с наситен разтвор на натриев бикарбонат, суши се над натриев сулфат, концентрира се и се суши под дълбок вакуум до получаване на съединение 45 (1.01 g), което се използва директно в следващия етап без допълнително пречистване.

Аналитични данни: $R_f = 0.62$ (2.5% метанол/етилацетат).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.75 (s,1H), 7.5 (d,1H), 7.38-7.27 (m,5H), 5.72 (s,1H), 3.69 (s,3H), 3.25 (q,2H).

Получаване на съединение 46:

Съединение 44 (0.41 g) взаимодейства по същия начин, както е описано по-горе при получаване на съединение 45 до получаване на съединение 46 (0.30 g).

Аналитични данни: $R_f = 0.62$ (2.5% метанол/етилацетат).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.75 (s,1H), 7.39 (s,1H), 7.36 (m,1H), 7.17 (широк,1H), 6.94 (m,1H), 6.07 (s,1H), 3.72 (s,3H), 3.30 (q,2H).

Получаване на съединение 47:

Безводен амониак се пропуска да барботира през разтвор на Съединение 45 (1.0 g) в метанол (10 ml/mmol) при разбъркване, при 0°C в продължение на 5-10 минути. Реакционната смес се оставя да се загрее до стайна температура, разбърква се в продължение на още 5-7 часа, концентрира се при понижено налягане и се суши под вакуум. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография под налягане (елуент: 5% метанол/етилацетат) до получаване на 0.48 g от съединение 47.

Аналитични данни: $R_f = 0.20$ (5% метанол/етилацетат).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.77 (s,1H), 7.47 (d,1H), 7.44-7.27 (m,5H), 5.53 (широк,1H), 3.22 (q,2H).

Получаване на съединение 48:



Съединение 46 (0.30 g) взаимодейства по същия начин, както е описано по-горе при получаване на съединение 47 до получаване на съединение 48 (0.25 g).

Аналитични данни: $R_f = 0.20$ (5% метанол/етилацетат).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.72 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.84 (широк, 1H), 6.11 (широк, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.25 (q, 2H).

Пример 40: Синтез на съединение I-39.

Към разтвор на съединение 47 (0.8 g) в безводен дихлорметан (10 ml/mmol) при разбъркване, при -78°C се прибавя разтвор на m-CPBA (1.0 еквивалент) в дихлорметан (5-8 ml/mmol). След като реакционната смес се разбърква в продължение на 1 час, се оставя да се загрее до -30 - -40°C и се фиксира с 10% воден разтвор на $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Отделената органична фаза успешно се промива с наситен разтвор на натриев бикарбонат, вода и разсол, суши се над натриев сулфат и се концентрира до получаване на съединение I-37 (0.31 g).

Аналитични данни: $R_f = 0.13$ (5% метанол/етилацетат).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (основен диастереомер): δ 5.61 (s, 1H), 3.42 (q, 2H). (страничен диастереомер в малко количество): δ 7.86 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 5H), 6.83 (широк, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.61 (q, 2H).

Пример 41: Синтез на съединение I-40.

Съединение 48 (0.25 g) взаимодейства по същия начин, както е описано по-горе при получаване на съединение 47 до получаване на съединение I-39 (0.105 g) (диастереомерна смес).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) (основен диастереомер): δ 8.03 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (широк, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.36 (широк, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.47 (q, 2H).

(страничен диастереомер в малко количество): δ 7.97 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (широк, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.36 (широк, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.36 (q, 2H).

Пример 42: Синтез на съединение II-9.

Излизайки от 9-хидроксифлуорен, това съединение се получава по същия многоетапен общ метод, който е описан за Схема 3 по-горе, като в етапа на аминиране се използва L-аланин-NH₂.

Аналитични данни: бяло твърдо вещество (диастереомерна смес); R_t 7.27 минути и 7.41 минути.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.40-7.00 (а серии от m и d, 1H), 5.60 и 5.70 (2s, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.20 и 3.00 (2dd, 2H), 1.20 (2 припокриващи се дублета, 3H).

Пример 43: Синтез на съединение II-23.

Излизайки от 9-хидроксифлуорен, това съединение се получава по същия многоетапен общ метод, който е описан за Схема 3 по-горе, като в етапа на аминиране се използва 28% воден разтвор на амоняк.

Аналитични данни: бяло твърдо вещество; Температура на топене: 178.5-180°C; R_t 7.48 минути.

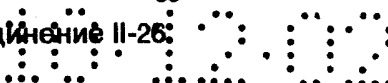
¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.90-7.40 (а серии от m, 8H), 6.60 (широк, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.30 (широк, 1H), 2.80 (d, 1H), 2.60 (d, 1H).

Пример 44: Синтез на съединение II-25.

Излизайки от дибензосуберол, това съединение се получава по същия многоетапен общ метод, който е описан за Схема 3 по-горе, като в етапа на аминиране се използва 28% воден разтвор на амоняк.

Аналитични данни: бяло твърдо вещество; Температура на топене: 182-190°C; R_t 8.43 минути.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.80 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.40 (m, 8H), 5.50 (s, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.50 (d, 1H), 3.40 (d, 1H), 2.90 (m, 2H).

Пример 45: Синтез на съединение II-26

Излизайки от дибензосуберол, това съединение се получава по същия многоетапен общ метод, който е описан за Схема 3 по-горе, като в етапа на аминирание се използва диметиламин.

Аналитични данни: бяло твърдо вещество; Температура на топене: 112.5-115°C; R_f 10.36 минути.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.60 (d,1H), 7.40 (m,7H), 5.50 (s,1H), 4.00 (d,1H), 3.60 (d,1H), 3.50 (m,2H), 2.90 (s,3H), 2.80 (m,2H), 2.70 (s,3H).

Примери 46-91: Синтез на съединения от II-6 до II-8, от II-10 до II-15, II-24, II-27, от II-30 до II-54, от II-56 до II-91.

Съединения от II-6 до II-8, от II-10 до II-15, II-24, II-27, от II-30 до II-54, от II-56 до II-91 се получават по същия многоетапен общ метод, който е описан за Схема В, при използване на подходящи реактиви да получаване на желания продукт. Аналитични данни са представени за мас-спектъра на всяко съединение ($M+H$), както се вижда от Таблица 4.

Таблица 4

Пример	Съединение	($M+H$)
46	II-6	314
47	II-7	342
48	II-8	300
49	II-10	348
50	II-11	314
51	II-12	348
52	II-13	314
53	II-14	328
54	II-15	341
55	II-24	371

84
10.12.02

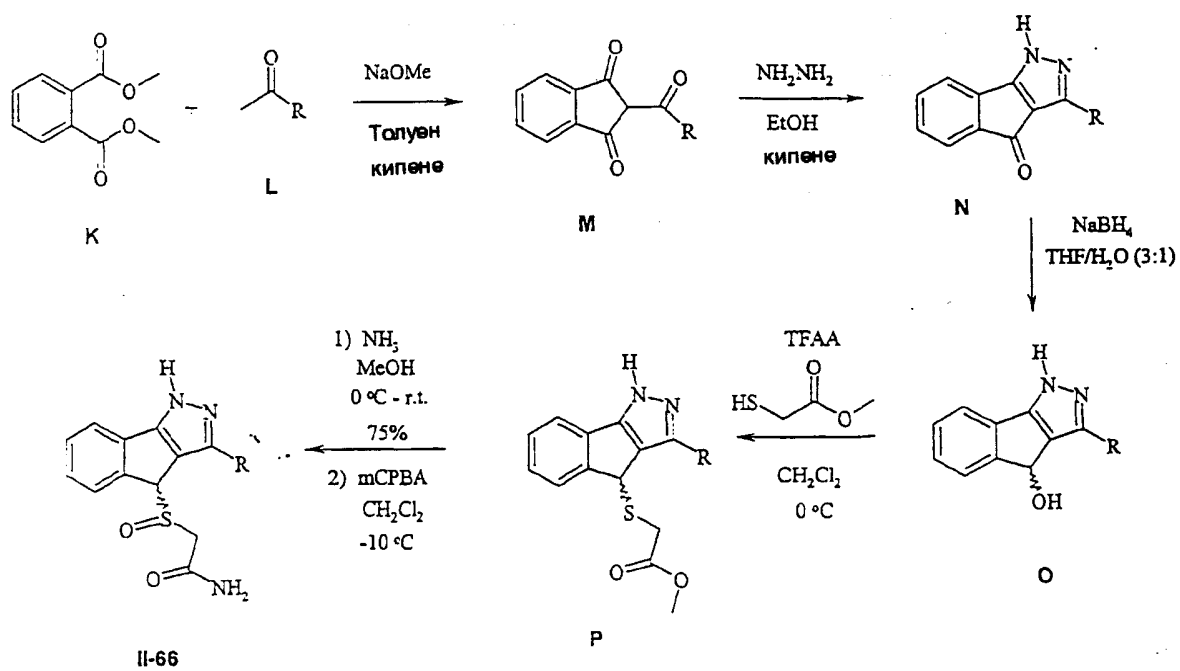
56	II-27	288
57	II-30	286
58	II-31	415
59	II-32	363
60	II-33	363
61	II-34	316
62	II-35	300
63	II-36	326
64	II-37	298
65	II-38	376
66	II-39	288
67	II-40	329
68	II-41	343
69	II-42	318
70	II-43	328
71	II-44	343
72	II-45	376

73	II-46	330
74	II-47	358
75	II-48	343
76	II-49	343
77	II-50	371
78	II-51	359
79	II-52	373
80	II-53	369
81	II-54	286
82	II-56	316
83	II-57	359
84	II-58	314
85	II-59	328
86	II-60	334

87	II-61	340
88	II-62	385
89	II-63	384
90	II-64	338
91	II-65	384

Съединението, съгласно следващия Пример 92, се синтезира, съгласно Схема 5.

Схема 5



Получаване на Съединение M:

Смес на диметилфталат (съединение K, 10 g, 0.51 mol), 3,4-диметоксиацетофенон (съединение L, 9.74 g, 0.054 mol) и прахообразен натриев метоксид (2.76 g, 0.051 mol) се нагрява при кипене на обратен хладник в продължение на една нощ, охлажда се до стайна температура и се концентрира под вакуум. Получената жълта каша се суспендира във вода (100 ml), разбърква се в продължение на 10 минути, подкиселява се с 6N солна киселина (pH приблизително 1-2) и се филтрува. Остатъкът се поставя в етанол (200 ml), нагрява се при кипене на обратен хладник в продължение на 30 минути, охлажда се до стайна температура и се филтрува. Остатъкът се промива със студен етанол и се суши под вакуум до получаване на съединение M като светложълто пухкаво твърдо вещество (4.1 g), което се използва без допълнително пречистване.

Аналитични данни: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.99 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 6.99 (d, 1H), 7.68-7.75 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.09 (s, 1H). MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 311$.

Получаване на Съединение N:

Смес на съединение M (3.37 g, 0.011 mol), хидразин (0.41 ml, 0.013 mol) и етанол (250 ml) се нагрява при кипене на обратен хладник в продължение на 6 часа, охлажда се до стайна температура и се филтрува. Остатъкът се промива с етанол и се суши до получаване на съединение N (2.0 g) като жълто твърдо вещество.

Аналитични данни: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.85 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.17 (d, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.95 (s, 1H). MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 307$.

Получаване на съединение O:

Към разтвор на съединение N (0.084 g, 0.27 mmol) в тетраhydroфуран/вода (3:1, 8 ml) при стайна температура в азотна атмосфера при разбъркване наведнъж се прибавя твърд натриев борхидрид

(0.029 g, 0.63 mmol). Реакционната смес се охлажда до 0°C, разбърква се в продължение на 1 час, загрява се до стайна температура, разрежда се с етилацетат и се промива с вода. Органичната фаза се суши над магнезиев сулфат и се концентрира под вакуум. От остатъка, при тритуриране с етер, се получава съединение O (0.077 g) като жълто твърдо вещество, което се използва без допълнително пречистване.

Аналитични данни: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.86 (s,3H), 3.87 (s,3H), 5.53 (s,3H), 6.79 (d,1H), 7.29 (t,2H), 7.46 (d,1H), 7.50 (s,2H), 7.58 (t,1H). MS: $(\text{M}+\text{H})^+=309$.

Получаване на съединение P:

Към разтвор на съединение O (1.55 g, 0.005 mol) в метиленхлорид (40 ml) при 0°C в азотна атмосфера при разбъркване се прибавя метилтиогликолат (0.54 ml, 0.006 mmol). След това към реакционната смес на капки се прибавя трифлуороцетен анхидрид (1.42 ml, 0.01 mol). Реакционната смес се разбърква при 0°C, загрява се до стайна температура, разбърква се в продължение на една нощ, фиксира се с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и се екстрахира с етилацетата (3 x 25 ml). Органичният слой се промива с вода и разсол, суши се над магнезиев сулфат и се концентрира под вакуум до получаване на съединение P (1.75 g) като жълто твърдо вещество, което се използва без допълнително пречистване.

Аналитични данни: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.77 (q,2H), 3.33 (s,3H), 3.93 (s,3H), 4.00 (s,3H), 4.99 (s,1H), 6.96 (d,1H), 7.23-7.42 (m,2H), 7.47 (d,1H), 7.49 (d,1H), 7.64 (d,1H), 7.69 (d,1H), 7.72 (d,1H). MS: $(\text{M}+\text{H})^+=397$.

Пример 92: Синтез на съединение II-66.

Излизайки от съединение P, това съединение се получава по същия многоетапен общ метод, който е описан при получаване на съединение 47 и в Пример 35 за синтез на съединение I-37. И така, при третиране на 0.050 mg

от съединение P с амоняк в първия етап, последвано от окисление с m-CPBA в следващия етап, се получава 0.011 g от съединение II-66.

Аналитични данни: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.75 (d,1H), 2.88 (d,1H), 3.92 (s,3H), 3.96 (s,3H), 5.67 (s,1H), 6.80 (s,1H), 6.94 (d,1H), 7.37 (t,1H), 7.45-7.52 (m,2H), 7.58 (d,1H), 7.64 (s,1H), 7.79 (d,1H). MS: $(\text{M}+\text{H})^+=420$.

Пример 93: Демонстриране на активността на съединение I-9 към удължаване на будното състояние.

Използваният метод е описан от Edgar и Seidel, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 283: 757-769, 1997, даден в литературата на настоящото изобретение.

Оперативна намеса при животни. Възрастни мъжки Wistar плъхове (275-320 g от Charles River Laboratories, Wilmington, MA) се анестезират (нембутал, 60 mg/kg, интравенозно) и оперативно им се поставят импланти за регистриране на постоянни EEG и EMG записи. EEG имплантите се състоят от винтове от неръждаема стомана (2 фронтални (+3.9 AP от шева на черепа, $\pm$ 2.0 ML) и 3 тилни (-6.4 AP, $\pm$ 5.5 ML). Два покрити с тефлон проводника от неръждаема стомана се поставят под тилните трапецовидни мускули за запис на EMG. Всички проводници се запояват с миниатюрен конектор (Microtech, Boothwyn, PA), а газът се стерилизира с етиленов окис преди хирургическата намеса. Имплантите се фиксират към черепа посредством залепване на EEG регистриращите винтове, с цианоакрилат, поставен между херметично запоения имплантен конектор и черепа, и зъбен акрил. Следоперативно се администрира антибиотик (гентамицин) в продължение на от 3 до 5 дни. За следоперативно възстановяване са необходими поне три седмици.

Околна среда. Плъховете живеят отделно един от друг в специално пригодени Nalgene микроизолаторни клетки, снабдени с превключвател с цикъл на усукване и нисък въртащ момент (Biella Engineering, Irvine, CA) и търговска поликарбонатна филтърна тръба отгоре. Тези клетки са изолирани в отделни, проветрявани отделения на записваща цикъла сън-безсъние камера от неръждаема стомана. Храна и вода се доставят *ad libitum* и стайната температура е $24 \pm 1^{\circ}\text{C}$. През време на изследването се поддържа 24-часов цикъл светлина-мрак (светлина/мрак 12-12) посредством флуоресцентни крушки, поставени на приблизително 5 cm от върха на всяка клетка. Интензивността на светлината е от 30 до 35 lux при средно ниво вътре в клетката. Животните не се безпокоят в продължение на 3 дни преди и 3 дни след третирането.

Получаване на автоматични данни. Етапите на сън и безсъние се определят със SCORE, сън-безсъние и физиологична мониторинг система на база микрокомпютър. Особеностите на дизайна на SCORETM, валидността му в гризачите и приложението му при оценяване на предклинично лекарство са вече описани (Van Gelder, et al., 1991; Edgar, et al., 1991, 1997; Seidel, et al., 1995, дадени в литературата). В настоящото изобретение, системата контролира усиления ($\times 10,000$) EEG (през бинт, 1-30 Hz; скорост на дигитизиране, 100 Hz) и интегрирания EMG (през бинт, 10-100 Hz; интегриране по средните квадратни корени). Състоянието на събуждане се класифицира като NREM сън, REM сън, събуждане или тета-доминирано събуждане на всеки 10 при използване на алгоритми на EEG период и амплитудна особеност и класифицирано участие. Индивидуално са изучени моделите EEG-събуждане-състояние и EMG диференциран REM сън от тета-доминирано безсъние (Welsh, et al., 1985, даден за сравнение). Качеството на данните се осигурява посредством често инспектиране на EEG и EMG сигналите. Качеството на данните и отчитането на цикъла сън-безсъние

внимателно се разглеждат посредством комбинирана графична и статистическа преценка на данните, както и визуално отчитане на EEG вълновите форми и разпределение на интегрираните EMG стойности.

Администриране на лекарство и начин на изследване. Съединение I-9 се суспендира в стерилна 0.25% метилцелулоза (pH 6.2; Upjohn Co., Kalamazoo, MI) или само метилцелулоза като среда се инжектира интраперитонеално в обем от 1 ml/kg. Размерът на пробата (n) е 13 животни в група за третиране.

EEG спектрален анализ. Всеки десети период на суров EEG сигнал се дигитизира (100 Hz) в продължение на 24 часа и безсънието се определя, както е описано от Edgar и Seidel (1996), даден за сравнение.

Анализ и статистика на данните. Най-важната регистрирана променлива са минути за час будно състояние. Третираните групи се сравняват след третирането посредством повтарящи се измервания ANOVA. При наличие на значителен основен ефект, контрактите на Dunnett ($\alpha = 0.05$) оценяват разликите между активно третираните групи и контролните среди, ако не е показано друго.

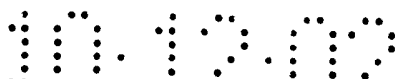
Резултати. На Фигура 1 е показано будното състояние на третираните плъхове при нулево време или със 100 mg/kg съединение I-9, интраперитонеално (плътна линия), или със среда метилцелулоза (пунктирна линия). Със съединение I-9 се постига безсъние над това, наблюдавано в животните, третираните със среда, което продължава приблизително 110 минути след администрирането.

Пример 94: Демонстриране на активността на съединение II-23 към удължаване на будното състояние.

Използваният метод е описан от Edgar и Seidel, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 283: 757-769, 1997, даден в литературата на настоящото изобретение.

Оперативна намеса при животни. Възрастни мъжки Wistar плъхове (275-320 g от Charles River Laboratories, Wilmington, MA) се анестезират (нембутал, 45 mg/kg, интраперитонеално) и оперативно им се поставят импланти за регистриране EEG и EMG с времето. EEG имплантите са изработени от налични в търговската мрежа компоненти (Plastics One, Roanoke, VA). EEG имплантите се състоят от винтове от неръждаема стомана (2 фронтални (+3.0 mm AP от шева на черепа, $\pm$ 2.0 mm ML) и 2 тилни (-4.0 mm AP, $\pm$ 2.0 mm ML). Два покрити с тефлон проводника от неръждаема стомана се поставят под тилните трапецовидни мускули за запис на EMG. Всички електродни проводници са вмъкнати в конекторна поставка и поставката, винтовете и проводниците се фиксират към черепа посредством зъбен акрил. Следоперативно се администрира антибиотик и антибиотиков крем се поставя върху раната за предотвратяване на инфекция. Поне една седмица е необходима между хирургическата намеса и регистрирането. Животните се тестват в продължение на 4-6 седмици и след това се умъртвяват.

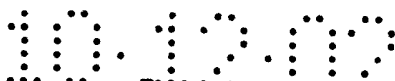
Околна среда. Следоперативно, плъховете живеят отделно един от друг в изолирано помещение. Поне 24 часа преди регистрирането, те се поставят в Nalgene контейнери (31 x 31 x 31 cm) с покрив от мрежа и достъпът до помещението е за регистриране и дозиране. Контейнерите се поставят върху полица, по 4 на полица. Храна и вода се доставят *ad libitum*, стайната температура е 21°C и влажността е 55%. В контейнерите се възпроизвежда



шум (68 db) за да се прикрият звуците на околната среда. През време на изследването се поддържа 24-часов цикъл светлина-мрак посредством флуоресцентна светлина отгоре на помещението (включва се в 7 часа сутринта и се изключва в 7 часа вечерта). Интензивността на светлината вътре в контейнерите е 38 и 25 lux, съответно за горните и долните полици.

Обработване на данните. EEG и EMG сигналите протичат през кабели до комутатор (пластмасов) и, след това, до усилвател (модел 1700, A-M Systems, Carlsborg, WA). EEG и EMG сигналите се усилват (съответно, 10K и 1K) и бинтът се филтрува между 0.3 и 500 Hz за EEG и между 10 и 500 Hz за EMG. Тези сигнали се дигитализират при 128 проби за секунда при използване на ICELUS софтуер за изследване на съня (M. Opp, U. Texas; виж Opp, Physiology and Behavior 63: 67-74, 1998, и Imeri, Mancina, Opp, Neuroscience 92: 745-749, 1999, дадени за сравнение) под Labview 5.1 софтуер и хардуер за обработка на данните (PCI-MIO-16E-4; National Instruments, Austin, TX). В деня на дозиране данните се записват от 11 ч сутринта до 6 часа след обяд.

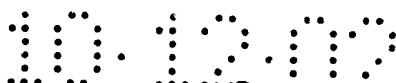
Резултат от сън-будно състояние. Етапите на сън и безсъние се определят ръчно при използване на ICELUS софтуер. С тази програма се наблюдават данни за EEG и EMG в блокове от 6 секунди, заедно с EEG-FFT. Състоянието на събуждане се класифицира като събуждане (WAK), бързо движение на очите (REM) или нисковълнов или не-REM сън (NREM), съгласно визуален анализ на честотата и амплитудните характеристики на EEG и активността на EMG (Opp, Krueger, American Journal of Physiology 266: R688-95, 1994; Van Gelder, et al., 1991; Edgar, et al., 1991, 1997; Seidel, et al., 1995, дадени за сравнение). Най-общо, събуждащата активност се състои от относително нискоамплитудна EEG активност с относително ниска сила с по-ниски честотни ивици от 0.5 до 6 Hz, придружена от EEG активност със



средно до високо ниво. В отделно състояние на събуждане ("тета-събуждане"), силата на EEG може относително да се фокусира в интервала 6-9 Hz (тета), но винаги присъства значителна EMG активност. NREM сънят се характеризира с относително високоамплитудна EEG активност с относително по-голяма сила с нискочестотни ивици от 0.5 до 6 Hz, придружена от малка или никаква EMG активност. REM сънят се характеризира със средна и постоянна амплитуда на EEG, фокусирана в интервала 6-9 Hz (тета), подобна на събуждаща тета, но без EMG активност.

Администриране на лекарство и начин на изследване. Съединенията се изпитват върху групи от по 4 или 8 плъха, които се тестват на два етапа с поне два дни интервал. При първоначалните изследвания е бил използван метод на пресичане, така че плъховете да получат или среда или изпитвано съединение през време на всеки етап. Животните се разпределят псевдостатистически, така че те не получават същото лекарство два пъти. Съединение II-23 се суспендира в стерилна 0.25% метилцелулоза (pH 6.2; Upjohn Co., Kalamazoo, MI) в концентрация 30 mg/ml. Изследването се провежда върху 8 плъха, които се тестват на два етапа с пет дни интервал (за всички, 7 плъха получават съединение II-23 и 6 плъха получават среда метилцелулоза). Дозирането се извършва на обяд, докато плъховете обикновено спят. Всеки плъх се изважда от контейнера, поставя му се интраперитонеална инжекция в обем от 3.33 ml/kg и се връща на мястото му. За дозирането са необходими приблизително 8 минути.

Анализ и статистика на данните. Най-важната регистрирана променлива са минути за час будно състояние. Първостепенният резултат за целите на определянето на активността в тези експерименти се състои в общото време за безсъние в продължение на първите 3 часа след дозиране по



отношение на контролната среда. Следователно, животните, третирани със среда, обикновено са в будно състояние средно 20% от периода на регистриране, или общо $0.2 * 180 = 36$ минути. Върху стойностите на времето за безсъние за животните, третирани с лекарство и със среда, се прилага t-тест (Statview 5.0, SAS Institute, Inc., Cary, NC) като съединенията с $p < 0.05$ се считат за значително подпомагащи безсънието. Събуждащата активност също се преценява за последователни половинчасови периоди, започващи с времето за дозиране, а индивидуалните t-тестове се извършват във всяка точка от времето за да се установи продължителността на значителната подпомагаща безсънието активност.

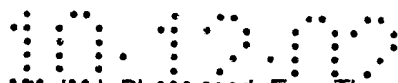
Резултати. На Фигура 2 е показана степента на будното състояние на плъхове, третирани на обяд или със 100 mg/kg от съединение II-23, интраперитонеално (плътни триъгълници), или със среда метилцелулоза (празни кръгчета). Всяка точка отговаря на среден процент време за събуждане за следващ половин час. При дозиране се получава временен период (около 20 минути) на повишено безсъние и в двете третирани групи, в сравнение с основната активност преди дозиране. Със съединение II-23 се постига значително по-голям период на будно състояние в сравнение с този, наблюдаван при животните, третирани със среда ($p < 0.05$).

Литература

Следващите литературни източници, които дават допълнителни примерни процедурни или други детайли, са дадени за сравнение:

Touret, *et al.*, *Neuroscience Letters*, **189**: 43-46, 1995.

Van Gelder, R. N., *et al.*, *Sleep* **14**: 48-55, 1991.



Edgar, D. M., *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **282**: 420-429, 1997.

Edgar, D. M., Seidel, W. F., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **283**: 757-769, 1997.

Hernant, *et al.*, *Psychopharmacology*, **103**: 28-32, 1991.

Lin, *et al.*, *Brain Research*, **591**: 319-326, 1992.

Opp, Krueger, *American Journal of Physiology*, **266**: R688-95, 1994.

Panckeri *et al.*, *Sleep* **19** (8): 626-631, 1996.

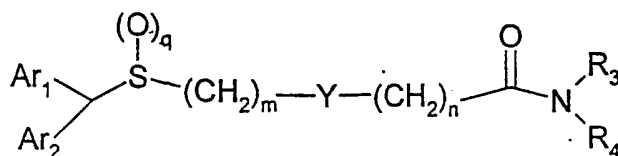
Seidel, W. F., *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **275**: 263-273, 1995.

Shelton *et al.*, *Sleep* **18** (10): 817-826, 1995.

Welsh, D. K., *et al.*, *Physiol. Behav.*, **35**: 533-538, 1985.

Въпреки че настоящото изобретение е описано с големи подробности, на специалистите в областта е ясно, че върху аспектите и предпочитаните аспекти на настоящото изобретение могат да бъдат правени редица промени и модификации и, че тези промени и модификации могат да бъдат извършвани без да се напуска духа на настоящото изобретение. Следователно, приложените патентни претенции покриват всички варианти, които попадат в обхвата на настоящото изобретение.

1. Съединение с формула (I-A):



(I-A)

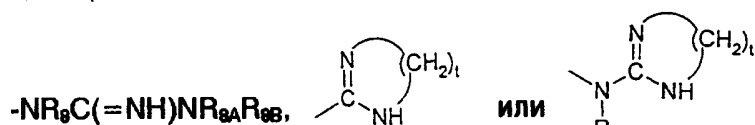
характеризиращо се с това, че:

Ar_1 и Ar_2 независимо един от друг са подбрани от C_6 - C_{10} арил или хетероарил; като всеки от Ar_1 или Ar_2 може независимо от другия да бъде възможно заместен с 1-3 заместители, независимо един от друг подбрани между:

а) водород, C_6 - C_{10} арил, хетероарил, флуор, хлор, бром, йод, циано, трифлуорметил, нитро, хидроксид, $-\text{OR}_7$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_7$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OR}_8$, $-\text{CH}_2\text{OR}_8$, $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_8\text{S}(=\text{O})\text{R}_7$, $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{S})\text{R}_7$;

б) $-\text{CH}_2\text{OR}_{11}$;

в) $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{S})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{13}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}=\text{NOR}_{12}$, $-\text{CH}=\text{NR}_7$, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{NHR}_{11}$, $-\text{CH}=\text{NNR}_{12}\text{R}_{12A}$, $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{NR}_{8A}\text{R}_{8B}$, $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{NH})\text{R}_{8A}$,



г) $-\text{S}(\text{O})_y\text{R}_7$, $-(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{O})_y\text{R}_7$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_y\text{R}_7$; и

д) C_1 - C_8 алкил, C_2 - C_8 алкенил или C_2 - C_8 алкинил, където:

- 1) всеки алкил, алкенил или алкинил е незаместен; или
- 2) всеки алкил, алкенил или алкинил независимо от другите е заместен с от 1 до 3 групи, независимо подбрани между C_6 - C_{10} арил, хетероарил, флуор, хлор, бром, йод, трифлуорметил, циано, нитро, хидроксид, $-\text{OR}_7$, $-\text{CH}_2\text{OR}_8$,

$\cdot\ddot{\text{N}}\text{R}_9\text{R}_{10}$, $\cdot\text{O}(\text{CH}_2)_p\ddot{\text{O}}\text{H}$, $\cdot\text{S}(\text{CH}_2)_p\ddot{\text{O}}\text{H}$, $\cdot\text{X}_1(\text{CH}_2)_p\ddot{\text{O}}\text{R}_7$, $\cdot\text{X}_1(\text{CH}_2)_p\text{NR}_9\text{R}_{10}$,
 $\cdot\text{X}_1(\text{CH}_2)_p\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $\cdot\text{X}_1(\text{CH}_2)_p\text{C}(=\text{S})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $\cdot\text{X}_1(\text{CH}_2)_p\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$,
 $\cdot\text{X}_1(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{R}_8$, $\cdot\text{X}_1(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{O})_y\text{R}_7$, $\cdot\text{X}_1(\text{CH}_2)_p\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $\cdot\text{C}(=\text{O})\text{R}_{13}$,
 $\cdot\text{CO}_2\text{R}_{12}$, $\cdot\text{OC}(=\text{O})\text{R}_7$, $\cdot\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $\cdot\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{12A}$, O-тетраhydro-
 пиранил, $\cdot\text{C}(=\text{S})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $\cdot\text{CH}=\text{NNR}_{12}\text{R}_{12A}$, $\cdot\text{CH}=\text{NOR}_{12}$, $\cdot\text{CH}=\text{NR}_7$,
 $\cdot\text{CH}=\text{NNHCH}(\text{N}=\text{NH})\text{NH}_2$, $\cdot\text{NR}_8\text{CO}_2\text{R}_7$, $\cdot\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $\cdot\text{NR}_8\text{C}(=\text{S})\text{NR}_9\text{R}_{10}$,
 $\cdot\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\cdot\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{R}_7$, $\cdot\text{NR}_8\text{C}(=\text{S})\text{R}_7$, $\cdot\text{NR}_8\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_7$, $\cdot\text{S}(\text{O})_y\text{R}_7$,
 $\cdot\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_{12}\text{R}_{12A}$, $\cdot\text{P}(=\text{O})(\text{OR}_8)_2$, $\cdot\text{OR}_{11}$ и C₅-C₇ монозахарид, в който всяка
 хидроксилна група на монозахарида независимо от другите или не е
 заместена, или е заменена с водород, C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ алкокси или
 $\cdot\text{OC}(=\text{O})\text{R}_7$;

X₁ е кислород, сяра или -N(R₈)-;

Y е избран между C₁-C₄ алкилен, C₆-C₁₀ арилен, хетероарил, C₃-C₈ циклоалкилен, хетероциклически, кислород, -N(R₈)-, -S(O)_y, -CR_{8A}=CR_{8B}-,
 $\cdot\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}_8)-$, $\cdot\text{CH}(\text{R}_8)-\text{CH}=\text{CH}-$ или $\cdot\text{C}\equiv\text{C}-$; при условие, че, когато Y е
 кислород, -N(R₈)- или -S(O)_y, m и n не могат да бъдат 0;

R₃ и R₄ са еднакви или различни и всеки се избира между водород, C₁-C₆ алкил, хидрокси и $\cdot\text{CH}(\text{R}_6)-\text{CONR}_{8A}\text{R}_{8B}$, при условие, че и двата R₃ и R₄ не са хидрокси; или R₃ и R₄ заедно с азотния атом, към който са свързани, образуват 3-7-членен хетероциклически пръстен;

R₆ е водород, C₁-C₄ алкил или странична верига на α-аминокиселина;

R₇ е C₁-C₆ алкил, C₆-C₁₀ арил или хетероарил;

R₈, R_{8A} и R_{8B} независимо един от друг са водород, C₁-C₄ алкил или C₆-C₁₀ арил;

R₉ и R₁₀ независимо един от друг се избират между водород, C₁-C₄ алкил и C₆-C₁₀ арил; или R₉ и R₁₀ заедно с азотния атом, към който са свързани, образуват 3-7-членен хетероциклически пръстен;

R₁₁ е остатък от аминокиселина след като хидроксилната група на карбоксилната група се отстрани;

R_{12} и R_{12A} независимо един от друг се подбират между водород, C_1 - C_6 алкил, циклоалкил, C_6 - C_{10} арил или хетероарил; или R_{12} и R_{12A} заедно с азотния атом, към който са свързани, образуват 5-7-членен хетероцикличен пръстен; R_{13} е водород, C_1 - C_6 алкил, циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, хетероарил, $-C(=O)R_7$, $-C(=O)NR_9R_{10}$ или $-C(=S)NR_9R_{10}$;

m е 0, 1, 2 или 3;

n е 0, 1, 2 или 3;

p е от 1, 2, 3 или 4;

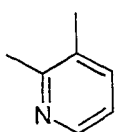
q е 0, 1 или 2;

t е 2, 3 или 4;

y е 0, 1 или 2;

при условие, че, когато Ar_1 е фенил и Ar_2 е фенил или пиридил, тогава Y не може да бъде C_1 - C_4 алкилен;

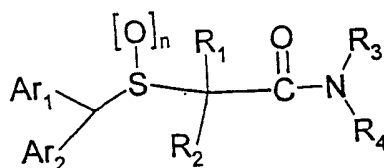
и при още едно условие, че, когато Ar_1 и Ar_2 са фенил, $q=1$, m и $n=0$, Y е



и R_3 е водород, тогава R_4 не е C_1 - C_6 алкил;

и техни стереоизомерни форми, смеси на стереоизомерни форми или техни фармацевтично приемливи соли и естерни форми.

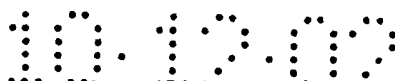
2. Съединение с формула (I):



(I)

характеризиращо се с това, че:

Ar_1 и Ar_2 са еднакви или различни и всеки се подбира между тиафен, изотиазол, фенил, пиридил, оксазол, изоксазол, тиазол, имидазол и други 5- или 6-членни хетероцикли, съставени от 1-3 атоми азот, кислород или сяра,



при условие, че и двата Ar_1 и Ar_2 са фенилни, когато Ar_1 е фенил, Ar_2 не е пиридил; $R_1 - R_4$ са еднакви или различни и всеки се подбира между водород, нисш алкил, хидрокси, $-CH(R_5)-CONR_6R_7$, или които и да са от $R_1 - R_4$ могат да образуват 3-7-членен карбоцикличен или хетероцикличен пръстен, при условие, че и двата R_3 и R_4 не са хидрокси; R_6 и R_7 независимо един от друг са водород или нисш алкил; и n е 0, 1 или 2; и

в допълнение, всеки от Ar_1 и Ar_2 независимо от другия е възможно да бъде заместен с един или повече заместителя, независимо един от друг подбрани между:

а) водород, арил, хетероциклил, флуор, хлор, бром, йод, циано, трифлуорметил, нитро, хидрокси, $-OR_7$, $-O(CH_2)_pNR_9R_{10}$, $-OC(=O)R_7$, $-O(CH_2)_pOR_8$, $-CH_2OR_8$, $-NR_9R_{10}$, $-NR_8S(=O)_2R_7$, $-NR_8C(=O)R_7$ или $-NR_8C(=S)R_7$;

б) $-CH_2OR_{11}$, където R_{11} е остатък от аминокиселина след като хидроксилната група на карбоксилната група се отстрани;

в) $-NR_8C(=O)NR_9R_{10}$, $-NR_8C(=S)NR_9R_{10}$, $-CO_2R_{12}$, $-C(=O)R_{12}$, $-C(=O)NR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-CH=NOR_{12}$, $-CH=NR_7$, $-(CH_2)_pNR_9R_{10}$, $-(CH_2)_pNHR_{11}$ или $-CH=NNR_{12}R_{12A}$, където R_{12} и R_{12A} са еднакви или различни и независимо един от друг се подбират между водород, C_1-C_4 алкил, хидрокси или C_1-C_4 алкокси, $-OC(=O)R_7$, $-OC(=O)NR_9R_{10}$, $-OC(=S)NR_9R_{10}$, $-O(CH_2)_pNR_9R_{10}$, $-O(CH_2)_pOR_8$, заместен или незаместен арилалкил с от 6 до 10 въглеродни атома и заместен или незаместен хетероциклилалкил;

г) $-S(O)_yR_{12}$, $-(CH_2)_pS(O)_yR_7$, $-CH_2S(O)_yR_{11}$, където y е 0, 1 или 2; и

д) C_1-C_8 алкил, C_2-C_8 алкенил или C_2-C_8 алкинил, където:

- 1) всеки алкил, алкенил или алкинил е незаместен; или
- 2) всеки алкил, алкенил или алкинил независимо от другите е заместен с от 1 до 3 групи, независимо подбрани между C_6-C_{10} арил, хетероциклил, арилалкокси, хетероциклоалкокси, хидроксиалкокси, алкоксиалкокси,



хидроксиалкилтио, алкоксиалкилтио, флуор, хлор, бром, йод, циано, нитро,

хидрокси, $-OR_7$, $-X_2(CH_2)_pNR_9R_{10}$, $-X_2(CH_2)_pC(=O)NR_9R_{10}$,

$-X_2(CH_2)_pC(=S)NR_9R_{10}$, $-X_2(CH_2)_pOC(=O)NR_9R_{10}$, $-X_2(CH_2)_pCO_2R_7$,

$-X_2(CH_2)_pS(O)_yR_7$, $-X_2(CH_2)_pNR_9C(=O)NR_9R_{10}$, $-OC(=O)R_7$, $-OC(=O)NHR_{12}$, O-

тетрахидропиранил, $-NR_9R_{10}$, $-NR_9CO_2R_7$, $-NR_9C(=O)NR_9R_{10}$,

$-NR_9C(=S)NR_9R_{10}$, $NHC(=NH)NH_2$, $-NR_9C(=O)R_7$, $-NR_9C(=S)R_7$,

$-NR_9S(=O)_2R_7$, $-S(O)_yR_7$, $-CO_2R_{12}$, $-C(=O)NR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-C(=O)R_{12}$,

$-CH_2OR_8$, $-CH=NNR_{12}R_{12A}$, $-CH=NOR_{12}$, $-CH=NR_7$, $-CH=NNHCH(N=NH)NH_2$,

$-S(=O)_2NR_{12}R_{12A}$, $-P(=O)(OR_8)_2$, $-OR_{11}$ и C_5 - C_7 монозахарид, като всяка

хидроксилна група на монозахарида независимо от другите или не е

заместена, или е заменена с водород, C_1 - C_4 алкил, C_2 - C_5 алкилкарбонил-

окси, C_1 - C_4 алкокси, където X_2 е кислород, сяра или NR_8 ; където

R_7 е заместен или незаместен алкил, заместен или незаместен арил, или заместен или незаместен хетероцикл;

R_8 е водород или алкил с от 1 до 4 въглеродни атома;

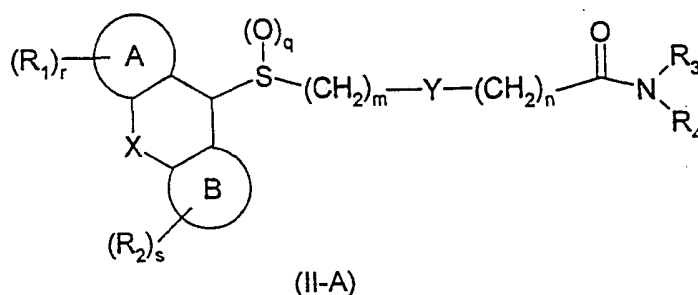
p е от 1 до 4; и където или

1) R_9 и R_{10} независимо един от друг са водород, незаместен алкил с от 1 до 4 въглеродни атома, или заместен алкил; или

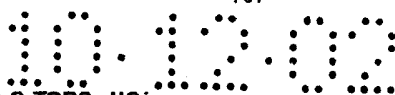
2) R_9 и R_{10} заедно образуват свързваща група с формула $-(CH_2)_2-X_1-(CH_2)_2-$, в която X_1 се подбира между кислород, сяра и $-CH_2-$;

техни стереоизомерни форми, смеси на стереоизомерни форми или техни фармацевтично приемливи соли и естерни форми.

3. Съединение с формула (II-A):



(II-A)



характеризиращо се с това, че:

X е връзка, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, кислороден атом, $-\text{S}(\text{O})_y-$, $-\text{N}(\text{R}_8)-$, $-\text{CHN}(\text{R}_8)-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $\text{C}(=\text{O})$, $-\text{C}(\text{R}_8)=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{C}(\text{R}_8)-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}_8)-$, или $-\text{NR}_8-\text{C}(=\text{O})-$;

Пръстени А и В, заедно с въглеродните атоми, към които са свързани, независимо един от друг се подбират между:

а) 6-членен ароматен карбоцикличен пръстен, в който от 1 до 3 въглеродни атоми могат да бъдат заменени с хетероатоми, избрани между кислород, азот и сяра; и

б) 5-членен ароматен карбоцикличен пръстен, в който или:

i) един въглероден атом може да бъде заменен с кислороден, азотен или серен атом;

ii) два въглеродни атома могат да бъдат заменени със серен и азотен атом, кислороден и азотен атом, или два азотни атома; или

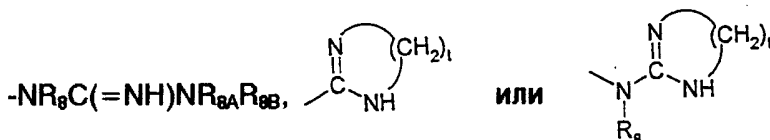
iii) три въглеродни атома могат да бъдат заменени с три азотни атома, един кислороден и два азотни атома, или един серен и два азотни атома;

R_1 и R_2 независимо един от друг се подбират между:

а) водород, C_6 - C_{10} арил, хетероарил, флуор, хлор, бром, йод, циано, трифлуорметил, нитро, хидроксид, $-\text{OR}_7$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_7$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OR}_8$, $-\text{CH}_2\text{OR}_8$, $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_8\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_7$, $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{R}_7$ или $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{S})\text{R}_7$;

б) $-\text{CH}_2\text{OR}_{11}$;

в) $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{S})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{13}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}=\text{NOR}_{12}$, $-\text{CH}=\text{NR}_7$, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{NHR}_{11}$, $-\text{CH}=\text{NNR}_{12}\text{R}_{12A}$, $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{NR}_{8A}\text{R}_{8B}$ $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{NH})\text{R}_{8A}$,





д) C₁-C₈алкил, C₂-C₈алкенил или C₂-C₈алкинил, където:

- 1) всеки алкил, алкенил или алкинил е незаместен; или
- 2) всеки алкил, алкенил или алкинил независимо от другите е заместен с от 1 до 3 групи, независимо подбрани между C₆-C₁₀арил, хетероарил, флуор, хлор, бром, йод, трифлуорметил, циано, нитро, хидроксид, -OR₇, -CH₂OR₈, -NR₉R₁₀, -O(CH₂)_pOH, -S(CH₂)_pOH, -X₁(CH₂)_pOR₇, -X₁(CH₂)_pNR₉R₁₀, -X₁(CH₂)_pC(=O)NR₉R₁₀, -X₁(CH₂)_pC(=S)NR₉R₁₀, -X₁(CH₂)_pOC(=O)NR₉R₁₀, -X₁(CH₂)_pCO₂R₈, -X₁(CH₂)_pS(O)_yR₇, -X₁(CH₂)_pNR₈C(=O)NR₉R₁₀, -C(=O)R₁₃, -CO₂R₁₂, -OC(=O)R₇, -C(=O)NR₉R₁₀, -OC(=O)NR₁₂R_{12A}, O-тетрахидропиранил, -C(=S)NR₉R₁₀, -CH=NNR₁₂R_{12A}, -CH=NOR₁₂, -CH=NR₇, -CH=NNHCH(N=NH)NH₂, -NR₈CO₂R₇, -NR₈C(=O)NR₉R₁₀, -NR₈C(=S)NR₉R₁₀, NHC(=NH)NH₂, -NR₈C(=O)R₇, -NR₈C(=S)R₇, -NR₈S(=O)₂R₇, -S(O)_yR₇, -S(=O)₂NR₁₂R_{12A}, -P(=O)(OR₈)₂, -OR₁₁ и C₅-C₇монозахарид, като всяка хидроксилна група на монозахарида независимо от другите или не е заместена, или е заменена с водород, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси или -OC(=O)R₇;

R₃ и R₄ са еднакви или различни и всеки се подбира между водород, C₁-C₆алкил, хидроксид и -CH(R₆)-CONR_{8A}R_{8B}, при условие, че и двата R₃ и R₄ не са хидроксид; или R₃ и R₄ заедно с азотния атом, към който са свързани, образуват 3-7-членен хетероцикличесен пръстен;

R₆ е водород, C₁-C₄алкил или странична верига на α-аминокиселина;

R₇ е C₁-C₆алкил, C₆-C₁₀арил или хетероарил;

R₈, R_{8A} и R_{8B} независимо един от друг са водород, C₁-C₄алкил или C₆-C₁₀арил;

R₉ и R₁₀ независимо един от друг се подбират между водород, C₁-C₄алкил и C₆-C₁₀арил; или R₉ и R₁₀ заедно с азотния атом, към който са свързани, образуват 3-7-членен хетероцикличесен пръстен;

R_{11} е остатък от аминокиселина след като хидроксилната група на карбоксилната група се отстрани;

R_{12} и R_{12A} независимо един от друг се подбират между водород, C_1 - C_6 алкил, циклоалкил, C_6 - C_{10} арил или хетероарил; или R_{12} и R_{12A} заедно с азотния атом, към който са свързани, образуват 5-7-членен хетероцикличен пръстен;

R_{13} е водород, C_1 - C_6 алкил, циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, хетероарил, $-C(=O)R_7$, $-C(=O)NR_9R_{10}$ или $-C(=S)NR_9R_{10}$;

X_1 е кислород, сяра или $-N(R_8)-$;

Y е избран между C_1 - C_4 алкилен, C_6 - C_{10} арилен, хетероарилен, C_3 - C_8 циклоалкилен, хетероциклилен, кислород, $-N(R_8)-$, $-S(O)_y$, $-CR_{8A}=CR_{8B}-$, $-CH=CH-CH(R_8)-$, $-CH(R_8)-CH=CH-$ или $-C\equiv C-$; при условие, че, когато Y е кислород, $-N(R_8)-$ или $-S(O)_y$, m и n не могат да бъдат 0;

m е 0, 1, 2 или 3;

n е 0, 1, 2 или 3;

p е от 1 до 4;

q е 0, 1 или 2;

r е 0, 1, 2 или 3;

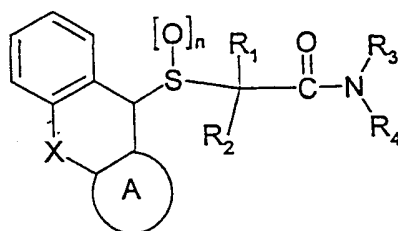
s е 0, 1, 2 или 3;

t е 2, 3 или 4;

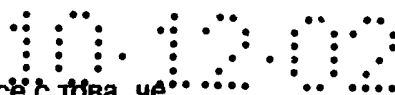
u е 0, 1 или 2;

и техни стереоизомерни форми, смеси на стереоизомерни форми или техни фармацевтично приемливи соли и естерни форми.

4. Съединение с формула (II):



(II)



характеризиращо се с това, че:

X е $-(CH_2)_m-$, кислород, $-S(O)_n-$, $-N(R_5)-$, $-CH=CH-$ или $-CH_2-CH=CH-$;

m е 0, 1, 2 или 3;

n е 0, 1 или 2;

$R_1 - R_4$ са еднакви или различни и всеки се подбира между водород, нисш алкил, хидрокси, $-CH(R_5)-CONR_7R_8$, или които и да са от $R_1 - R_4$ могат да образуват 3-7-членен карбоцикличен или хетероцикличен пръстен;

R_5 е водород, нисш алкил или хидрокси;

R_6, R_7 и R_8 са водород или нисш алкил;

пръстен A, заедно с въглеродните атоми, към които е свързан, се подбира между:

а) 6-членен карбоцикличен пръстен, в който от 1 до 3 въглеродни атоми могат да бъдат заменени с хетероатоми, избрани между кислород, азот и сяра; и

б) 5-членен ароматен карбоцикличен пръстен, в който или:

i) един въглероден атом може да бъде заменен с кислороден, азотен или серен атом;

ii) два въглеродни атома могат да бъдат заменени със серен и азотен атом, кислороден и азотен атом, или два азотни атома; или

iii) три въглеродни атома могат да бъдат заменени с три азотни атома, един кислороден и два азотни атома, или един серен и два азотни атома;

и техни стереоизомерни форми, смеси на стереоизомерни форми или техни фармацевтично приемливи соли и естерни форми.

5. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че Ar_1 и Ar_2 независимо един от друг са избрани от 5- или 6-членен хетероарил, включващ 1-3 атома азот, кислород или сяра.

6. Съединение, съгласно претенция 5, характеризиращо се с това, че Ar_1 и Ar_2 са 3-тиенил.

7. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че Ar_1 е фенил и Ar_2 е 5- или 6-членен хетероарил, включващ 1-3 атома азот, кислород или сяра.

8. Съединение, съгласно претенция 7, характеризиращо се с това, че Ar_1 и Ar_2 независимо един от друг са подбрани между фенил, тиенил, изотиазолил, пиридил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил и имидазолил.

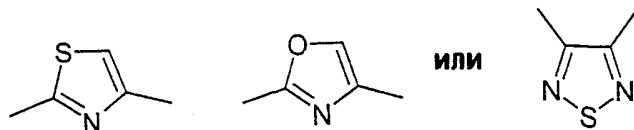
9. Съединение, съгласно претенция 8, характеризиращо се с това, че Ar_1 и Ar_2 са фенил.

10. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че Y е кислороден атом, $-S(O)_y$, или $-N(R_8)-$.

11. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че Y е $-CR_{8A}=CR_{8B}-$, $-CH=CH-CH(R_8)-$, $-CH(R_8)-CH=CH-$ или $-C\equiv C-$.

12. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че Y е C_6-C_{10} арилен или хетероарилен.

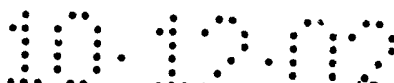
13. Съединение, съгласно претенция 12, характеризиращо се с това, че Y е



14. Съединение, съгласно претенция 12, характеризиращо се с това, че Y е фенилен.

15. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че Y е C_1-C_4 алкилен.

16. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че Y е $-C(R_1)(R_2)-$, където R_1 и R_2 независимо един от друг са водород или C_1-C_6 алкил; и m и n = 0.



17. Съединение, съгласно претенция 16, характеризиращо се с това, че или R_1 , или R_2 могат да се свържат или с R_3 , или с R_4 до получаване на 5-7-членен хетероцикличен пръстен.

18. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че $q=1$.

19. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че Ar_1 и Ar_2 независимо един от друг са подбрани от фенил и 3-тиенил, а $q=1$.

20. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че съединенията се подбират, съгласно Таблица 1.

21. Съединение, съгласно претенция 2, характеризиращо се с това, че Ar_1 и Ar_2 са еднакви или различни и всеки се подбира между тиафен, изотиазол, фенил, пиридил, оксазол, изоксазол, тиазол и имидазол.

22. Съединение, съгласно претенция 3, характеризиращо се с това, че $q=1$.

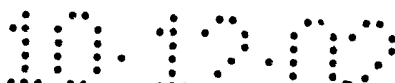
23. Съединение, съгласно претенция 3, характеризиращо се с това, че пръстени A и B, заедно с въглеродните атоми, към които са свързани, независимо един от друг се подбират между фенилен, тиенилен, изотиазолилен, пиридилен, оксазолилен, изоксазолилен, тиазолилен и имидазолилен.

24. Съединение, съгласно претенция 23, характеризиращо се с това, че пръстен A е фенилен.

25. Съединение, съгласно претенция 24, характеризиращо се с това, че пръстен B е фенилен.

26. Съединение, съгласно претенция 3, характеризиращо се с това, че X е връзка, $-CH_2CH_2-$, кислороден атом, $-N(CH_3)-$ или $-CH=CH-$.

27. Съединение, съгласно претенция 3, характеризиращо се с това, че Y е фенилен.



28. Съединение, съгласно претенция 3, характеризиращо се с това, че Y е C₁-C₄алкилен.

29. Съединение, съгласно претенция 3, характеризиращо се с това, че Y е -C(R₁₄)(R₁₅), където R₁₄ и R₁₅ независимо един от друг са водород или C₁-C₆ алкил; и m и n = 0.

30. Съединение, съгласно претенция 29, характеризиращо се с това, че или R₁₄, или R₁₅ могат да се свържат или с R₃, или с R₄ до получаване на 5-7-членен хетероцикличен пръстен.

31. Съединение, съгласно претенция 29, характеризиращо се с това, че X е връзка, а Y е -CH₂.

32. Съединение, съгласно претенция 2, характеризиращо се с това, че съединенията се подбират, съгласно Таблица 2.

33. Съединение, съгласно претенция 4, характеризиращо се с това, че пръстен A се подбира между тιοфен, изотиазол, фенил, оксазол, изоксазол, тиазол и имидазол.

34. Съединение, съгласно претенции 1, 2, 3 или 4, характеризиращо се с това, че се използва като фармацевтично средство.

35. Приложение на съединението, съгласно претенции 1, 2, 3 или 4, за производство на медикамент, характеризиращ се с това, че е предназначен за:

а) лечение на сънливост, умора, болест на Parkinson, церебрална исхемия, удар, нарушено дишане при сън, нарушения в храненето, хиперактивно нарушение на недостатъчно внимание ("ADHD"), когнитивна дисфункция, изтощение, депресия, шизофрения и синдром на хроничната умора или нарушения, свързани с хипофункционалност на церебралния кортекс;

б) подпомагане на бдителността; или

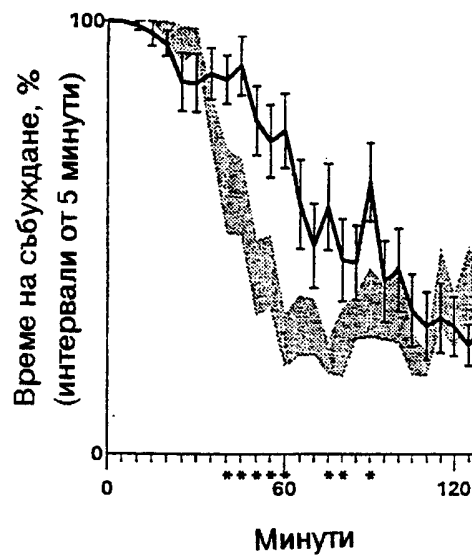
10.10.10

в) стимулиране на апетита или повишаване на теллото.

36. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че включва съединение, съгласно претенции 1, 2, 3 или 4 в смес с един или повече фармацевтично приемливи ексципиенти.

10.12.02

Будност при плъхове, третирани със съединение I-9



ФИГУРА 1